



№ 2 (9)
червень 2017 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 86683

Здоров'я[®] України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

Урологія

Нефрологія

Андрологія



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Возіанов

**Конгрес Асоціації
урологів України**

Читайте на сторінці **10**



Доктор
медичних наук
Світлана Фоміна

**Цукровий діабет
та діабетична нефропатія
у дітей: окремі питання**

Читайте на сторінці **33**



Доктор медицини,
професор
Флоріан Вагенленер

**Пути оптимизации
антибиотикотерапии
инфекций мочевых путей**

Читайте на сторінці **3**



Доктор медицинских наук,
професор
Сергей Шамраев

**Классификация
нефролитиаза с позиции
перкутанной литотрипсии**

Читайте на сторінці **17**



Доктор медичних наук,
професор
Ніна Гойда

**Репродуктивне здоров'я:
мультидисциплінарний підхід
у безперервному
професійному
розвитку лікарів**

Читайте на сторінці **13**

1

вибір року
в Україні*

№

ВІАГРА[®]

оригінальний силденафіл

ТВЕРДИЙ ВИБІР УСПІШНИХ ЧОЛОВІКІВ

**№1
CHOICE
OF THE YEAR
2015**

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

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

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

silденафілу слабкий інгібітор ізоформ цитохрому P450. Дослідження in vivo: силденафіл має вплив на метаболізм оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), було встановлено, що цей препарат потенційно гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або з нітратами в будь-якій формі протипоказане. Категорія відпуску. За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для медичного застосування та проконсультуватись з лікарем. Інформація для лікарів і фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення № UA/0313/01/02, № UA/0313/01/03 від 15.04.2013, Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 537 від 20.08.2015. За додатковою інформацією звертайтеся до: Представництва «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Бізнес-центр «Горизонт парк», тел.: (044) 391-60-50.

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

WUKVGR0215032





Bionorica®

Запалення сечових шляхів?
Камені нирок?

Канефрон® Н



німецька якість фітопрепарату



значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹



потенціювання протизапальної терапії²



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012**

Розкриваючи силу рослин

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

Канефрон® Н

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

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

Канефрон® Н таблетки в/о Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016, **Канефрон® Н** краплі оральні Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

Джерело: **1** - Эффективность и безопасность фитотерапевтического препарата Канефрон® Н в профилактике и лечении урогенитальных и гестационных заболеваний: обзор клинической практики в странах Восточной Европы и Центральной Азии. Курт Г. Набер. Мюнхенский технический университет, Германия. Research and Reports in Urology 2013;5 39-48. **2** - Дударь И.А., Лобода А.Н., Крот В.Ф. и др. (2009) 12-месячное сравнительное исследование применения препарата Канефрон® Н в лечении больных с инфекцией мочевой системы. Здоровье мужчины, 3 (30): 85-90.

Виробник: ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9.

Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: info@bionorica.ua

Пути оптимизации антибиотикотерапии инфекций мочевых путей

Рост частоты нозокомиальных инфекций, обусловленных грамотрицательными патогенами с множественной антибиотикорезистентностью (АБР), представляет серьезную угрозу для национальных систем здравоохранения всех стран мира. Необходимость больших экономических затрат, ограничение выбора препаратов с подтвержденной эффективностью, неадекватность эмпирической антибактериальной терапии – вот характерные причины снижения эффективности лечения больных с инфекциями мочевых путей (ИМП). Распространение инфекций, вызванных полирезистентными штаммами, приводит к увеличению сроков госпитализации и росту летальности, а также существенно увеличивает экономические затраты. Неадекватное и неограниченное использование существующих антимикробных препаратов обуславливает формирование панрезистентности наиболее значимых возбудителей уретральных инфекций, что создает проблемы в выборе как стартовой эмпирической, так и направленной антимикробной терапии.



Обсуждению проблем формирования АБР и поиску возможных путей борьбы со сложившейся ситуацией была посвящена научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2017», состоявшаяся 9 февраля в Москве. В качестве докладчиков и участников конференции были приглашены ведущие специалисты Европы, стран СНГ, России. В ходе работы конференции был затронут широкий круг проблем в области урологии, нефрологии, андрологии. В рамках мероприятия поднимались вопросы АБР в урологии, рассматривались механизмы формирования устойчивости патогенов к антибиотикам, новые подходы к лечению пациентов с ИМП.

С докладом на тему «Новые антибиотики и стратегии управления урогенитальной инфекцией» выступил доктор медицины, профессор клиники урологии, педиатрической урологии и андрологии Гисенского университета им. Юстуса Либиха (Германия) Флориан Мартин Эрих Вагенленер.

Основной проблемой антибиотикотерапии является неуклонный рост скорости формирования АБР в разных странах мира. Кроме того, с каждым годом возрастают расходы на лечение пациентов с инфекциями. Безусловно, вызывает обеспокоенность и нынешняя ситуация с АБР в урологии. Так, согласно результатам крупного исследования Zowawi и соавт. (2015) резистентность к фторхинолонам сегодня варьирует от 30–40% в европейских странах до 80% в странах Азии, особенно в Индии, Китае, Корее. Такой высокий процент резистентности к фторхинолонам среди пациентов с урогенитальной патологией стал поводом для расширения использования цефалоспоринов III поколения и, как следствие, — к эквивалентному росту резистентности к данной группе антибиотиков в странах Азии, которая на сегодняшний день составляет около 70%.

Подобная тенденция наблюдается и в странах Европы, в связи с чем в последние годы увеличилось количество клинических ситуаций, при которых приходилось прибегать к использованию антибиотиков резерва, в частности карбапенемов. Так, в Германии использование карбапенемов возросло с 3 тыс. на 100 тыс. пациентов с урогенитальной патологией в 2000 году до практически 9 тыс. в 2010 году. Согласно данным исследования Zowawi и соавт. резистентность энтеробактерий к карбапенемам в странах Европы и Северной Америки в 2015 году достигла 20–25%, а наибольший показатель резистентности к карбапенемам на сегодняшний день зафиксирован в Индии — до 35%.

К вопросу о патогенезе АБР

Отдельно хотелось бы остановиться на актуальной сегодня проблеме плазмидопосредованной устойчивости бактериальных патогенов. Как известно, наиболее частой генетической основой резистентности служит наличие в бактериях внехромосомных факторов устойчивости к лекарственным веществам — плазмид и транспозонов. Плазмиды резистентности — это обычно внехромосомные молекулы ДНК (эписомы). Они способны к независимой репродукции и кодируют устойчивость у различных бактерий: могут включать один и более генов, кодирующих синтез ферментов, обуславливающих инактивацию или модификацию лекарственных препаратов либо быструю элиминацию препаратов из клетки. Бактериальные плазмиды, связанные с переносом маркеров лекарственной устойчивости, получили название R-факторов. Сегодня в лабораториях всего мира фиксируется высокий процент именно плазмидобусловленной устойчивости к антибиотику «последней надежды» — колистину — среди пациентов с урогенитальной инфекцией.

Стратегии борьбы с АБР

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) называют 10 основных направлений борьбы с АБР (рис. 1).

Сложно переоценить важность признания общественностью факта существования проблемы АБР. Осознание проблемы позволит внедрить в практику постоянное динамическое наблюдение за ситуацией и уровнями резистентности на глобальном уровне. В рамках поддержки такого динамического наблюдения нами был создан ресурс GPIU-2017 (<http://gpiu.esiu.org>), целью которого является исследование глобальной распространенности АБР. Эта интернет-платформа работает не так давно, однако ее значение огромно. К примеру, с 2003 по 2015 год в инициативу были вовлечены 56 стран, 21 230 пациентов, что дало возможность исследовать общемировую ситуацию. Участие в инициативе могут принять любые врачи из всех стран мира, имеющие в распоряжении данные о локальных уровнях чувствительности патогенов к антибиотикам в своих лечебно-профилактических учреждениях.

С помощью платформы GPIU нам удалось выяснить, что полирезистентность (наличие резистентности к трем

и более антибиотикам) сегодня отмечается у более чем половины пациентов с инфекционной патологией мочевых путей. При анализе таких показателей по отдельным странам наиболее критической ситуация с полирезистентностью оказалась в Пакистане, где ее показатель составил около 90%. В Украине множественная лекарственная устойчивость к антибиотикам достигает 50% (Z. Tandogdu et al., 2016), рисунок 2.

Обращает внимание повышение частоты встречаемости уросепсиса разной степени тяжести среди пациентов, что непосредственно связано с ростом АБР. По данным того же исследования GPIU (Z. Tandogdu et al., 2016), в мире отмечается глобальное возрастание частоты возникновения уросепсиса — с 10 до 25%.

Согласно стратегии ВОЗ по борьбе с АБР отдельное внимание врачи должны акцентировать на необходимости соблюдения разработанных рекомендаций по назначению антимикробной терапии. Следует подчеркнуть, что назначение эмпирической антибактериальной терапии должно проводиться строго в соответствии с локальными данными о спектре патогенов и уровнях чувствительности их к антибиотикам. При отсутствии локальных данных следует использовать общеευропейские сведения, что, безусловно, не может отражать микробиологического пейзажа в конкретной клинике, однако может помочь в выборе АБР. Бактериальный спектр неосложненных ИМП (Flores-Mireles, 2015) в Европе сегодня выглядит так: E. coli — 75%; K. pneumonia, S. saprophyticus — по 6%; Enterococcus spp. — 5%; Streptococcus B, P. aeruginosa, S. aureus, P. Mirabilis, Candida spp. — по 1–2%. Бактериальный спектр осложненных ИМП выглядит так: E. coli — 65%; Enterococcus spp. — 11%; K. pneumonia — 8%;

Продолжение на стр. 4.



Рис. 1. Стратегии борьбы с АБР

Пути оптимизации антибиотикотерапии инфекций мочевых путей

Продолжение. Начало на стр. 3.

Candida spp. — 7%; *S. aureus* — 3%; *Streptococcus B*, *P. aeruginosa*, *P. Mirabilis* — по 2%. Именно благодаря этим данным были внесены коррективы в последние рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU-2017) по ведению пациентов с ИМП. Рассмотрим тактику антибиотикотерапии наиболее распространенных ИМП.

Острый неосложненный цистит

Антибиотиками выбора при данном заболевании являются фосфомицин, нитрофурантоин, пивмециллин. К альтернативным АБП относятся ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, цефалоспорины. При известной чувствительности локальных уропатогенов возможно применение триметоприма или его комбинации с сульфаметоксазолом. При этом сроки лечения варьируют от одного (для фосфомицина) до пяти (для триметоприма и нитрофурантоина) дней, оптимальная продолжительность приема АБП составляет 3 дня.

Неосложненный пиелонефрит легкой и средней степени тяжести

Рекомендованы АБП класса фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин); альтернативные АБП — цефподоксим, цефтибутен. При известной чувствительности локальных уропатогенов возможно применение комбинаций триметоприма с сульфаметоксазолом или амоксициллина с клавулановой кислотой. 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

Такой диагноз 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 (имипенема, эртапенема, меропенема, дорипенема) и защищенных цефалоспоринов (например, цефтолозана/тазобактама, цефтазида/авибактама, пиперациллина/тазобактама).

Осложненные ИМП

АБП выбора являются фторхинолоны, цефалоспорины III-IV поколений, аминогликозиды. В случае повторной терапии (после предшествующей неудачной антибиотикотерапии) пациенту могут быть назначены фторхинолоны (если изначально использовались АБП другого класса), защищенные цефалоспорины, карбапенемы. Не рекомендованы аминопенициллины, триметоприм/сульфаметоксазол, фосфомицин.

Бессимптомная бактериурия

Антибиотикотерапия при бессимптомной бактериурии не назначается небеременным женщинам, пациентам с сопутствующим сахарным диабетом, пациентам домов престарелых, пациентам с повреждениями спинного мозга и использованием катетеров. При бессимптомной бактериурии у беременных антибиотикотерапия назначается с учетом потенциального вреда и пользы.

Антибиотикопрофилактика

В рекомендациях EAU-2015 рассматривается вопрос АБП-профилактики при назначении урологических исследований. Следует подчеркнуть, что таковая

не должна назначаться при проведении цистоскопии, цистометрии, диагностической уретрореноскопии. АБП-профилактика показана пациентам с необходимостью выполнения чрескожной нефролитотрипсии, трансуретральной резекции предстательной железы (цефалоспорины II-III поколений, триметоприм/сульфаметоксазол, защищенные аминопенициллины).

Новые антибиотики

Соблюдение указанных принципов применения имеющихся антимикробных препаратов, содержащихся в рекомендациях, является неотъемлемой частью стратегии преодоления полирезистентности. Однако только этих мер может оказаться недостаточно для глобального управления АБР. Сегодня назрела необходимость создания качественно новых антибиотиков запаса. И такие препараты эпизодически, но все же появляются на мировом фармацевтическом рынке. Так, Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило новый антибактериальный препарат цефтолозан/тазобактам для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций (ОИАИ) и осложненных ИМП (ОИМП). В препарате скомбинированы цефалоспориновый антибиотик цефтолозан, действующий на синегнойную палочку, и тазобактам — ингибитор бета-лактамаз высокого сродства. В рандомизированном исследовании ASPECT-cUTI цефтолозан/тазобактам в дозе 1,5 г 3 р/сут превосходил по эффекту левофлоксацин в дозе 750 мг 1 р/сут при лечении ОИМП/пиелонефрита (F. Wagenlehner et al., 2015).

К новым препаратам, зарегистрированным на фармакологическом рынке, относится также цефтазидим/авибактам. Результаты исследования по оценке эффективности и безопасности антибактериального препарата цефтазидим/авибактам у взрослых пациентов с ОИМП и ОИАИ, вызванными цефтазидимрезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacteriaceae* spp., продемонстрировали сходную эффективность и безопасность в сравнении с терапией карбапенемами, колистином, тайгециклином.

Y. Carmeli и соавт. недавно опубликовали результаты международного открытого рандомизированного исследования REPRIZE по оценке эффективности и безопасности цефтазидима/авибактама (2,0/0,5 г в виде 2-часовой внутривенной инфузии каждые 8 ч) в комбинации с метронидазолом при ОИАИ в сравнении с терапией меропенемом, имипенемом, дорипенемом, колистином и в случае ОИАИ — тайгециклином у взрослых пациентов (старше 18 лет) с ОИМП и ОИАИ, вызванными резистентными к цефтазидиму штаммами энтеробактерий. Длительность антибактериальной терапии составляла от 5 до 21 дня. Общая доля пациентов с клиническим излечением на визите оценки излеченности была сопоставимой между группами и составила в группе терапии цефтазидимом/авибактамом 91% (95% ДИ 85,6-94,7), в контрольной группе — 95% (95% ДИ 85,9-95,0), что подтвердило возможность использования цефтазидима/авибактама в качестве альтернативной антибиотикотерапии у пациентов с ОИАИ. В 2016 году Европейское агентство по лекарственным препаратам (European Medicines Agency — ЕМА) зарегистрировало цефтазидим/авибактам, 2,0/0,5 г, порошок для приготовления раствора для инфузий, для лечения взрослых пациентов с ОИАИ, ОИМП, включая пиелонефрит, а также пациентов с нозокомиальной пневмонией, в том числе вентиляторассоциированной пневмонией, а также для лечения инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями, у взрослых пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии.

Третьим новым антибиотиком запаса, который, возможно, будет использоваться в клинической практике для лечения пациентов с ОИМП, является аминогликозид плазмицин. На сегодняшний день завершена III фаза клинических исследований; установлено, что использование нового лекарственного средства плазмицина снижает риск летального исхода и развития значительных побочных эффектов в сравнении с таковыми при приеме колистина. Препарат продемонстрировал не меньшую эффективность, чем при назначении меропенема у пациентов с ОИМП, острым пиелонефритом.

Компания-производитель планирует зарегистрировать плазмицин в США в 2017 году, а в 2018-м — в Евросоюзе. В случае одобрения препарат сможет стать эффективным средством терапии различных инфекций, устойчивых к антибактериальным препаратам.

Альтернатива антибиотикотерапии

Строгое соблюдение рекомендаций EAU-2015, направленных на максимально рациональное использование антибиотикотерапии, активное участие медицинской общности в соблюдении этих рекомендаций, постоянный мониторинг сложившейся ситуации, разработка более эффективных диагностических систем, создание и внедрение новых антимикробных препаратов — все эти меры в совокупности позволяют замедлить формирование АБР в мире. Большое значение имеет использование альтернативных антибиотикотерапии методов лечения. Например, не стоит сбрасывать со счетов лечение бактериофагами. Лечебно-профилактические препараты содержат поликлональные вирулентные бактериофаги широкого диапазона действия, активные в том числе и в отношении бактерий, устойчивых к антибиотикам. Фаготерапия может успешно сочетаться с назначением антибиотиков. Фаготерапию применяют в основном при лечении хронических инфекционно-воспалительных урологических заболеваний: хронического цистита, хронического пиелонефрита, хронического простатита, уретрита, нагноения ран.

Также сегодня можно с уверенностью рекомендовать рассмотрение более широкого использования растительных препаратов для лечения больных с неосложненными ИМП.

Золотым стандартом фитотерапии (точнее фитониринговой терапии) в урологии сегодня является препарат Канефрон® Н производства немецкой компании «Бионорика». Этот лекарственный препарат обладает оптимальным комплексным действием для лечения и профилактики хронических рецидивирующих ИМП (циститов, пиелонефритов) и мочекаменной болезни. В состав препарата входят растительные компоненты, стандартизованные по содержанию ключевых биологически активных веществ лекарственных растений: травы золототысячника, корня любистка и листьев розмарина, обеспечивающие противовоспалительный, спазмолитический, антиадгезивный, противомикробный и мочегонный эффекты.

В недавнем исследовании Can-UTI-7, результаты которого будут официально опубликованы в ближайшее время, в лечении неосложненного цистита у женщин препарат Канефрон® Н продемонстрировал, что является достойной альтернативой применению фосфомицина. Обоснованным является использование препарата Канефрон® Н для реабилитации пациентов, перенесших оперативное вмешательство на мочевыводящих путях, а также в тех клинических случаях, когда необходимость в антибиотикотерапии спорна (бактериурия, профилактика и т.д.). Препарат показал высокий уровень безопасности при лечении ИМП, следовательно, может быть рекомендован в качестве как вспомогательной, так и основной терапии при неосложненных ИМП у детей и взрослых. Разумеется, об альтернативе антибиотикам при ИМП речь может идти только в случае, если это неосложненная инфекция и врач имеет возможность наблюдать за состоянием пациента в динамике.

Следствием многолетней борьбы с АБР стало понимание того, что эпизодические разрозненные меры не способны замедлить процесс появления полирезистентных штаммов возбудителей и ограничить их распространение. Подводя итоги вышесказанного, сделаем вывод, что для предотвращения прогрессирования АБР требуется общемировое объединение усилий в борьбе со сложившейся ситуацией, значительные инвестиции и кропотливый труд множества специалистов. Важным является как создание рекомендаций по рациональному использованию имеющихся противомикробных средств, так и четкое соблюдение этих указаний врачами-клиницистами и пациентами. Необходимо использовать все возможные механизмы влияния на данный процесс: создание новых антимикробных препаратов, ускорение и оптимизацию диагностических систем и, конечно же, максимальное использование альтернативных антибиотикотерапии методов лечения.

Подготовила **Юлия Иванченко**

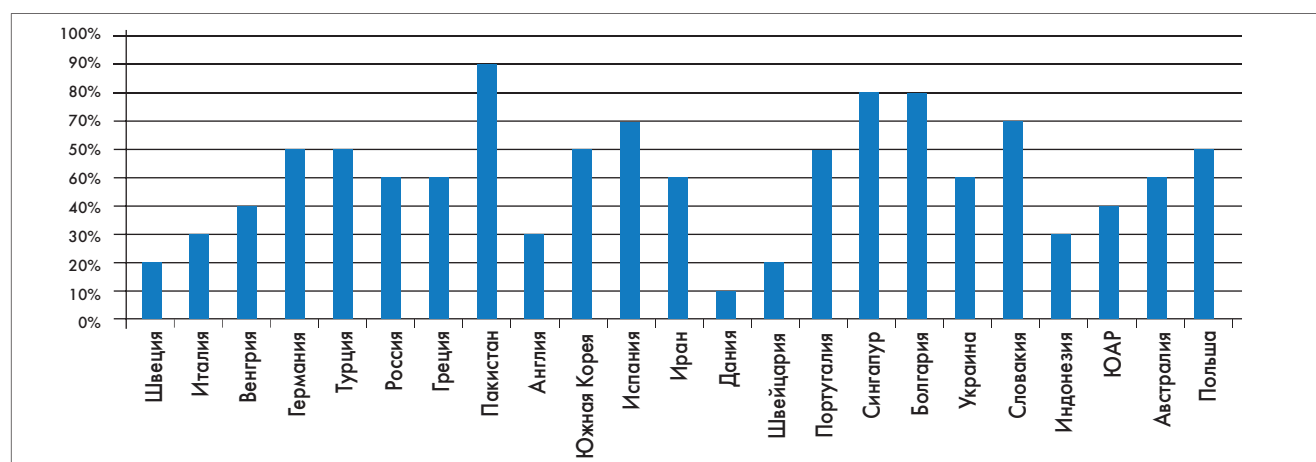


Рис. 2. Множественная лекарственная устойчивость по данным исследования GPIU (Z. Tandogdu и соавт., 2016)

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.В. Багдасарова**, д. мед. н., професор, завідувач відділення дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
- М.І. Бойко**, д. мед. н., професор, президент Української асоціації андрології і сексуальної медицини
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- С.О. Возіанов**, д. мед. н, професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри урології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, директор ДУ «Інститут урології НАМН України»
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор 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. Пасечніков**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри урології НМУ ім. О.О. Богомольця, завідувач відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України»
- Е.О. Стаховський**, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДУ «Національний інститут раку» МОЗ України, головний уролог МОЗ України
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент 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 № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент 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.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс: 86683
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ШЕФ-РЕДАКТОР	Олександра Меркулова	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ілона Дюдіна	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції.
ВИПУСКОВИЙ РЕДАКТОР	Галина Сливінська	Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР	Олена Северцева	
ДИЗАЙНЕРИ	Максим Маліков	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
	Рена Горняк	
	Ірина Лесько	
	Наталія Дехтярь	Адреса для листів:
	Олександр Воробйов	вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	Контактні телефони:
	Інна Головка	Редакція521-86-98, 521-86-97
	Зоя Маймескул	Відділ маркетингу521-86-91, 521-86-86
	Мирослава Табачук	Відділ передплати та розповсюдження364-40-28
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	Газету віддруковано в ДТОВ «Видавничий дім «АванпостПрим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	Підписано до друку 12.07.2017 р.
		Замовлення №
		Наклад 12 000 прим.

Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укрити»!
За передплатними індексами:

Здоров'я України

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

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, 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»
з 2003 року

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

ЗМІСТ

КОНГРЕС АСОЦІАЦІЇ УРОЛОГІВ

Головна подія вітчизняної урології:	
конгрес Асоціації урологів України	10
Мочекаменная болезнь:	
свежий взгляд на проблематику	16

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

I Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров’я:	
мультидисциплінарний підхід у безперервному	
професійному розвитку лікарів»	13
Планирование беременности:	
готовимся правильно	15
Гонорея у мужчин: рекомендации по лечению	
B. Dalke, T.Ivers, K.K. O’Brien, S. Castillo, E. Hoie, K. Begley	26
Пазопаниб в лечении	
прогрессирующей карциномы почек	
David Cella, Jennifer L. Beaumont	28
Эректильная дисфункция, метаболический синдром	
и кардиоваскулярный риск:	
факты и опровержение	
Edward Sanchez, Alexander W. Pastuszak, Mohit Khera	40

УРОЛОГІЯ

Пути оптимизации антибиотикотерапии	
инфекций мочевых путей	3
Влияние силденафила	
на врожденный и приобретенный иммунитет	
M. Kniotek, A. Boguska	7
Уродайджест	18
Вплив екстракту якрців сланких на стан чоловіків	
із сексуальними порушеннями	
В.В. Спиридоненко, В.В. Козлов	19
Комбінація левофлоксацину та орнідазолу	
в лікуванні інфекцій сечових шляхів	23
Рекомендации EAU и AUA	
по лечению стриктур уретры	
О.Д. Шимкив	24
Возрастной частичный андрогенный дефицит у мужчин	
В.В. Спиридоненко, В.В. Козлов	30

НЕФРОЛОГІЯ

Застосування ентеросорбентів	
у лікуванні хронічної хвороби нирок.....	32
Цукровий діабет та діабетична нефропатія у дітей:	
окремі питання	
С.П. Фоміна.....	33
Носійство умовнопатогенних мікроорганізмів	
та виживання хворих	
на хронічну хворобу нирок VД стадії	
І.М. Шіфріс	38

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

Рецепт: от античности к XXI веку.....	42
--	-----------

СЕРІЯ МІЖДИСЦИПЛІНАРНИХ СИМПОЗІУМІВ

PainControl

МИСТЕЦТВО КОНТРОЛЮВАТИ БІЛЬ

ЦІЛЬ – ПРИБОРКАТИ БІЛЬ

Київ	Харків	Дніпро	Львів	Одеса
5	27	9	1	15
2017	2017	2017	2017	2017
ЖОВТНЯ	ЖОВТНЯ	ЛИСТОПАДА	ГРУДНЯ	ГРУДНЯ

Запрошуємо Вас взяти участь у заході в Вашому місті.
Зареєстровані учасники отримають сертифікат встановленого зразка.

Реєструйтеся на сайті control.pain.ua

На вас чекають практично орієнтовані доповіді українських,
європейських спікерів і корисний нетворкінг.

Українська Асоціація з Вивчення Болі
UABV
Divinum opus sedare dolorem
бул. Магнітогорська 1а, літера 2, офіс 20
Київ, 02606, Україна
+38 (095) 100-4655, +38 (097) 179-5097
info@pain.in.ua, www.pain.in.ua

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

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ



Державна установа «Інститут нефрології
Національної академії медичних наук України»,
Українська асоціація нефрологів,
Національний нирковий фонд України інформують,
що 21-22 вересня 2017 р. у м. Вінниці відбудеться

V З'їзд нефрологів України

До участі у з'їзді запрошуємо нефрологів, дитячих нефрологів, терапевтів, ревматологів,
кардіологів, ендокринологів, лікарів загальної практики – сімейної медицини,
реаніматологів, урологів, трансплантологів та інших зацікавлених фахівців.

Під час роботи з'їзду планується розглянути такі питання:

- звіт про роботу та перевибори керівництва Української асоціації нефрологів;
- внесення змін до класифікації хвороб сечової системи і морфологічної класифікації для нефрологічної практики;
- організація спеціалізованої медичної допомоги дорослим хворим нефрологічного профілю та пацієнтам дитячого віку;
- проблемні питання загальної нефрології, ниркової замісної терапії (гемодіаліз, перитонеальний діаліз, трансплантована нирка) у дорослих та дітей.

У програмі з'їзду передбачені пленарні засідання, сателітні симпозиуми, виставка лікарських препаратів, виробів медичного призначення, медичної апаратури.
Робочі мови з'їзду: українська, англійська.

Матеріали з'їзду буде опубліковано у фаховому науково-практичному «Українському журналі нефрології та діалізу» (внесений до переліку офіційних фахових видань України, затвердженого ДАК МОН України).
Тези та статті для публікації необхідно подати до 20 липня 2017 р.

Надіслати тези та зареєструватися для участі у з'їзді, можна надіславши заповнену анкету
учасника на e-mail: nephrology@ukr.net
(відповідальні – к. мед. н., ст. н. сп. Лобода Олена Миколаївна,
к. п. н. Козлюк Надія Іванівна).
Термін завершення попередньої реєстрації – 21 серпня 2017 р.

Контактна особа з питань реєстрації:
Лариса Василівна Кравченко, телефон: +38 044 225 93 77

З детальною інформацією щодо проведення заходу можна буде
ознайомитися на сайті www.inephrology.kiev.ua
починаючи з 1 серпня 2017 р.



Влияние силденафила на врожденный и приобретенный иммунитет

Фосфодиэстеразы (ФДЭ) являются критическими компонентами в метаболизме циклического аденозинмонофосфата/протеинкиназы А (сАМР-РКА). ФДЭ-активность тесно связана с активностью аденилциклаз (АС) и гуанила (ГС), которые синтезируют циклические нуклеотиды – циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Циклические нуклеотид-зависимые протеинкиназы А и G (РКА и PKG) контролируют функциональные клеточные реакции, такие как уровень внутриклеточного кальция, воспаление, пролиферация клеток и транскрипция. В связи с этим цАМФ и цГМФ считаются потенциальными терапевтическими мишенями ФДЭ, поскольку ингибирование ФДЭ приводит к повышению их уровня.

Несколько ФДЭ были идентифицированы и охарактеризованы с позиции молекулярной последовательности, кинетики, регуляции и фармакологических характеристик. Эти ферменты были разделены на 11 семейств (ФДЭ-1 – ФДЭ-11). ФДЭ-1, -2, -3, -10 и -11 имеют сродство к цАМФ и цГМФ, ФДЭ-4, -7 и -8 гидролизуют преимущественно цАМФ, в то время как ФДЭ-5, -6 и -9 проявляют специфичность в отношении цГМФ. Повышенная активность ФДЭ была связана с рядом клинических состояний, включая эректильную дисфункцию (ФДЭ-5), сердечно-сосудистые заболевания (ФДЭ-3, -4 и -5), заболевания респираторного тракта воспалительного характера (ФДЭ-4), аутоиммунные заболевания (ФДЭ-3, -4, -5 и -7), а также расстройства когнитивных функций и памяти (ФДЭ-1, -2, -3, -4, -7, -9 и -10А).

Структура ФДЭ

Все ФДЭ состоят из трех основных доменов: каталитического ядра (высокозащищенного), регуляторного N-конца и карбоксильного C-конца. N-терминальные области отвечают за регуляцию и внутриклеточную локализацию ФДЭ. Они содержат домены, участвующие в связывании лигандов, олигомеризации ФДЭ, распознавании киназы и фосфорилировании. N-концевые домены окружены каталитическим ядром. Каталитический C-конец ФДЭ обладает активными каналами, состоящими из трех спиральных подструктур: N-концевой циклической области, линкерной области и C-концевого спирального пучка. Эти три подструктуры образуют глубокий гидрофобный карман, который, в свою очередь, состоит из четырех структур: узла связывания металла (М), ядерного кармана (далее Q-карман), гидрофобного кармана (далее H-карман) и области ворот (далее L-область). На нижнем участке находится домен связывания металла, который, вероятно, содержит ионы цинка или магния. Стабилизация структуры фермента и активация гидроксида предположительно являются функцией ионов металлов (D.M. Halpin, 2008). Предполагалось, что субстратная специфичность ФДЭ зависит от способности видоизменять один глутамин, который образует гидрофобные связи с цАМФ или цГМФ (M.D. Houslay, D.R. Adams, 2003). Фиксированная ориентация глутамина позволяет избирательно связывать только одну структуру – цАМФ или цГМФ соответственно (R. Zoraghi et al., 2006). Было установлено, что наличие Gln-817 имеет решающее значение для сродства цГМФ с силденафилом и варденафилом (R. Zoraghi et al., 2006). ФДЭ-5 был впервые идентифицирован в тканях легочной ткани крысы, а затем и во многих других тканях. Сначала был выделен фермент, а затем в 1980 году была точно воссоздана его структура (S.H. Francis et al., 1980).

Химическая структура силденафила

Химически силденафил представляет собой 5-[2-этокси-5-(4-метилпиперазин-1) сульфонил-фенил]-1-метил-3-пропил-1,6-дигидро-7Н-пирозоло [4,3-d]-пиримидин-7-он. Кристаллографическое исследование ФДЭ-5А показывает, что Q-карман ФДЭ вмещает группу пиразолопиримидинона силденафила. Этоксифенильная группа силденафила вписывается в гидрофобный H-карман. L-область ФДЭ-5 (ФДЭ-5А) окружает метилпиперазиновую группу силденафила (D.M.G. Halpin, 2008).

Таблетированный силденафил начинает действовать через 30 мин после приема внутрь, достигает максимального эффекта через 1 ч, общая продолжительность его действия составляет 4-6 ч. В крови примерно 96% силденафила связаны с белками, концентрация 440 нг/мл в сыворотке крови достигается в среднем в течение 60 мин после введения пероральной дозы 100 мг (W.B. Smith et al., 2016).

Силденафил: механизм действия

Силденафил увеличивает уровни клеточного цГМФ путем конкуренции за область связывания ФДЭ с цГМФ, таким образом ингибируя распад цГМФ до ГМФ. цГМФ через PKG играет важную роль в регуляции активности различных популяций клеток, включая иммунные клетки. PKG присутствует во всех гладкомышечных клетках и тромбоцитах в значительном количестве, незначительное число встречается в почечных клетках, фибробластах, лейкоцитах и нейронных клетках. Биологические субстраты для PKG включают инозитол, трифосфатный рецептор (IP3R), G-белки, цАМФ, регулирующую допамин и фосфопротеин (DARF-32), и фосфолипазу C. PKG способствует открытию активированных кальцием калиевых каналов и активирует приток Ca^{2+} , приводя к гиперполяризации и релаксации клеток (K. Domek-Lopacinska, J.B. Strosznajder, 2005). Уровень цГМФ также регулируется оксидом азота (NO), который оказывает множественное модулирующее действие на воспаление и играет ключевую роль в регуляции иммунных реакций. Индуцибельная синтетаза оксида азота и ФДЭ экспрессируются во многих типах клеток, включая макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки и нейтрофилы (Y. Kobayashi, 2010). NO синтезируется тремя изоформами синтетаза оксида азота (NOS): нейронными (nNOS), эндотелиальными (eNOS) и индуцибельными (iNOS). NO является основным активатором растворимой гуанилатциклазы – фермента, который синтезирует 3'5'-цГМФ. Ингибирование распада цГМФ селективным ингибитором ФДЭ-5 увеличивает уровни NO (X.M. Liu, 2012).

Кроме того, NO увеличивает в тканях и клетках уровень гемоксигеназы HO-1, которая окисляет

гем до CO, биливердина и железа. Окись углерода повышает уровень цГМФ в тканях-мишенях, что способствует расширению кровеносных сосудов. Благодаря этим эффектам силденафил может увеличивать клеточные уровни цГМФ (J. Beltowski et al., 2004).

Liu и соавт. продемонстрировали, что силденафил стимулирует экспрессию HO-1 и iNOS в гладкомышечных клетках сосудов через реактивный кислородный ядерный эритроидный 2-фактор 2 (ROS-Nrf2) и гуанилатциклазный-цГМФ-путь соответственно (X.M. Liu et al., 2012). Фактор транскрипции Nrf2 отвечает за индукцию ферментов фазы II метаболизма ксенобиотиков. Он активирует транскрипцию генов, кодирующих цитопротекторные белки, стабилизирует окислительно-восстановительный потенциал клетки. Nrf2 контролирует гены антиоксидантной защиты, включая HO-1, NAD (P) H: хинон-оксидоредуктазу 1 (NQO1), глутатионредуктазу (GR) и глутатионпероксидазу (GPx) (V. Krajca-Kuzniak, 2007).

Последние данные, опубликованные de Santana Nunes и соавт., указывают на прямое действие силденафила на клетки: он воздействует на астроциты, способствует восстановлению нитей актина (de Santana Nunes et al., 2016). Изменения в мышечных волокнах актина являются результатом переактивации Ca^{2+} -механизмов. De Santana Nunes и соавт. предположили, что силденафил непосредственно влияет на клеточную целостность через анкирин В – белок, который связан с цитоскелетом, и взаимодействует с Na^+/K^+ -АТФазой и IP3R, соединяющими каналы с ионами Ca^{2+} из внутренних хранилищ клеток. Эти данные показывают, что цГМФ участвует в активности Na^+/K^+ -АТФазы. Силденафил, действующий через Na^+/K^+ -АТФазу, может изменять поток Ca^{2+} и останавливать воспалительный процесс.

Действие силденафила усиливается с помощью этих механизмов.

Исследования, проведенные на животных Влияние силденафила на иммунную систему здоровых экспериментальных животных

Адаптивный иммунный ответ. Имеются некоторые свидетельства, что иммуномодулирующие свойства силденафила специфичны для пола. У здоровых мышей тенденция к снижению процента клеток CD4⁺ и увеличению процента CD8⁺ Т-клеток была продемонстрирована у самцов, получавших силденафил, однако у самок не наблюдалась (S. Karakhanova et al., 2013). Было также замечено, что уровни Т-эффекторных клеток памяти и центральных Т-клеток памяти уменьшались у самцов и увеличивались у самок. Уровни незрелых Т-клеток были увеличены у мужчин, в то время как уровень клеток CD8⁺ (то есть центральных Т-клеток памяти) был уменьшен. Интересно, что никакого влияния на регуляторные клетки Т-лимфоцитов (Treg) или Т-клетки натуральных киллеров (NKT) не было выявлено во всей популяции в целом, то есть у обоих полов. Процент активированных NK-клеток и обычных Т-клеток был увеличен у женских особей и снижен у мужских. Прием силденафила не влиял на процент дендритных клеток во всей популяции мышей в целом. Кроме того, было

Продолжение на стр. 8.

Влияние силденафила на врожденный и приобретенный иммунитет

Продолжение. Начало на стр. 7.

показано, что силденафил уменьшает уровни интерлейкина (IL)-6 в сыворотке у мышей и демонстрирует тенденцию к увеличению IL-2. Не наблюдалось влияния силденафила на уровни сыворотки IL-10, IL-1 β или фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Что касается людей, то силденафил проявлял значительный иммуносупрессивный эффект у мужчин, в отличие от самцов мышей (S. Karakhanova et al., 2013). Различия в иммунологическом воздействии препарата у самок мышей и самцов можно объяснить эндокринными и генетическими различиями между полами (S.L. Klein, 2012). Следует отметить, что силденафил в этом исследовании использовался в больших дозах — 20 мг/кг в течение 21 дня. In vivo исследования влияния силденафила на изолированные спленоциты у здоровых мышей подтвердили также отсутствие влияния на цитотоксичность мононуклеарных клеток (CD8+, NKT и NK-клеток). Силденафил не влияет ни на созревание, ни на активацию дендритных клеток (DC). Однако по отношению к фенотипу Т-клеток памяти силденафил уменьшал количество CD8+-клеток у всей популяции. Силденафил в концентрации 7,5 ммоль через 24 ч увеличивал процент CD4+-Т-клеток и уменьшал процент В-клеток (S. Karakhanova et al., 2013).

Также было исследовано влияние силденафила на тимоциты, спленоциты и Т-клетки, выделенные из лимфатических узлов мышей. Пероральное введение силденафила в дозе 1 мг/кг временно уменьшало процент CD4+, CD8+-timoциты и увеличивало долю CD8+-клеток. Этот эффект наблюдался только после пятой дозы лекарственного средства, вводимого с интервалом в 24 ч. Среди лимфоцитов, выделенных из брыжеечных лимфатических узлов, отмечалось снижение процента CD19+-клеток и увеличение процента CD3+-клеток через 72 ч после последней дозы препарата (M. Szczypka, B. Obminska-Mrukowicz, 2010). В другом исследовании ученые использовали тот же протокол введения силденафила для изучения концентрации цитокинов в сыворотке животных. Было установлено, что силденафил способствовал уменьшению уровня IL-2 через 72 ч после однократного введения 1 мг/кг и через 12 ч временно увеличивал уровень IL-5 (от 7 до 13 пг/мл) (M. Szczypka et al., 2012).

Врожденный иммунный ответ. Было установлено, что силденафил увеличивает продукцию IL-1 β и NO перитонеальными макрофагами in vivo, увеличивает процент фагоцитирующих гранулоцитов и уменьшает процент фагоцитирующих моноцитов (M. Szczypka, B. Obmiska-Mrukowicz, 2010).

Влияние силденафила на иммунную систему экспериментальных животных при патологических состояниях

Адаптивный иммунный ответ. ФДЭ-5 присутствует в глиальных клетках и нейронах (M.A. Fries et al., 2006). В ряде исследований было доказано, что иммуномодулирующая терапия может быть особенно полезна при лечении рассеянного склероза (РС) — заболевания, в котором иммунная система реагирует на антигены центральной нервной системы (ЦНС), инициируя пагубный воспалительный каскад реакций, приводящих к демиелинизации нервных волокон и гибели аксональных нервных клеток (J. Prado et al., 2010). В работе по экспериментально индуцированному аутоиммунному энцефаломиелиту было установлено, что введение силденафила мышам

(10 мг/кг, что эквивалентно дозе 57 мг/сут для человека с массой 70 кг) в течение 7 дней в фазе появления начальных клинических симптомов приводило к уменьшению клеточной инфильтрации в спинном мозге и белом веществе головного мозга (P. Pifarre et al., 2014). Прием силденафила увеличивал количество клеток, экспрессирующих сегмент p3 (Foxp3) фактора транскрипции, а также экспрессию мРНК белков кластера гранзима В (GrB). Известно, что CD4+ и CD8+ Treg-клетки действуют с помощью гранзимов в ингибировании клеток Т-эффекторов и антигенпредставляющих клеток. Было показано, что белок GrB активируется в Treg-клетках (P. Pifarre et al., 2014). Кроме того, уменьшался синтез IL-2, IFN- γ и IL-4 в культурах спленоцитов, выделенных из получавших силденафил мышей, и наблюдалась тенденция к снижению уровня TNF- α и IL-17. Силденафил не изменял уровень ингибирующего цитокина IL-10. Пролиферация спленоцитов in vitro у мышей контрольной группы после стимуляции фитогемагглютинином и воздействия силденафилом в дозе от 0,1 до 10 мкМ/мл снижалась в зависимости от концентрации применяемого силденафила (P. Pifarre et al., 2014). Изучение мозга мышей при экспериментально индуцированном аутоиммунном энцефаломиелите, получавших силденафил, показало, что инфильтрация воспалительных клеток в мозг уменьшалась из-за более низкой экспрессии молекул внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1). Было установлено, что силденафил также снижает уровень аутоантител против гликопротеина олигодендроцитов (P. Pifarre et al., 2014).

В своем исследовании Nunes и соавт. подтвердили сильное противовоспалительное действие силденафила в результате воздействия на продукцию TNF- α , IFN- γ , IL-2 и IL-1 β в мозжечке у обработанных силденафилом мышей с индуцированным рассеянным склерозом (A.K.S. Nunes et al., 2012). При исследовании в купризон-индуцированной демиелинизации у мышей при применении силденафила и купризона в течение 15 дней в сыворотке снижались уровни IL-1 и TNF- α по сравнению с группой контроля, однако силденафил не влиял на концентрацию IL-2 (A.K.S. Nunes et al., 2015). Также наблюдалось значительное увеличение экспрессии NO у животных, получавших силденафил, по сравнению с контрольной группой. Экспрессия IL-10 была выше в мозжечке у мышей, обработанных силденафилом, чем в группе сравнения.

В еще одной работе по изучению клеток плаценты и трофобласта при LPS-индуцированных абортах мышей были исследованы защитные свойства силденафила во время беременности. Его применение блокирует транскрипцию ядерного фактора-кВ (NF-кВ) в ядрах трофобластных клеток и снижает уровень провоспалительных цитокинов TNF- и IL-1 β во фрагментах плаценты (R.L. Luna et al., 2015). Экспрессия молекулы адгезии, Р-селектина (P-Sel) анализировалась в области спонгиозного трофобласта, где преобладают гигантские трофобластические клетки. Силденафил либо изолированно, либо в сочетании с гепарином был полезен для поддержания более высоких уровней P-Sel в сравнении с контрольной группой (R.L. Luna et al., 2016). Молекулы адгезии, такие как P-Sel, играют роль в имплантации эмбриона и плацентации, а также могут быть маркером здоровой плаценты (V.A. Holmes et al., 2002).

В работах Serafini и соавт. и Meyera и соавт. было обнаружено, что у мышей, имеющих опухоль, ингибирование ФДЭ-5 силденафилом

продлевает выживаемость животных за счет увеличения противоопухолевого иммунитета. Этот эффект был достигнут за счет ингибирования миелоидных супрессорных клеток (Gr-1+CD11b) и подавления IL-4R α . Следовательно, это привело к восстановлению ответа CD8+-Т-клеток (C. Meyera et al., 2011).

Врожденный иммунный ответ. Известно, что силденафил улучшает действие NO. Путь NO-цГМФ оказывает нейропротективное и антиапоптотическое действие за счет повышения уровня цГМФ. Внутриклеточное накопление цГМФ в разных моделях воспаления уменьшает выработку провоспалительных цитокинов и снижает окислительный стресс (M. Szczypka, B. Obmiska-Mrukowicz, 2010).

Исследование, проведенное Yildirim и соавт., было направлено на изучение возможных защитных эффектов цитрата силденафила на целостность ткани, его антиоксидантного эффекта и влияния на инфильтрацию нейтрофилов в воспаленном органе у крыс с блеомицин-индуцированным легочным фиброзом. Лечение животных силденафилом (10 мг/кг подкожно в течение 14 дней) благоприятно влияло на профилактику перекисного окисления липидов, производство цитокинов (IL-1 и TNF- α), накопление нейтрофилов и активацию миелопероксидазы (A. Yildirim et al., 2010).

Zhao и соавт. показали, что силденафил оказывает противовоспалительное действие in vitro в активированных LPS микроглиальных клетках, блокируя ядерный фактор, способствующий активации каппа-легкой цепи В-клеток (NFкВ) (S. Zhao et al., 2011).

Pifarre и соавт. обнаружили, что лечение силденафилом у мышей с индуцированным энцефалитом привело к изменениям в экспрессии нескольких генов, участвующих в ответах на стресс и воспаление, а также в генах, участвующих в репарации клеток и заживлении ран. Силденафил вызывал 2,5-кратное увеличение экспрессии мРНК, связанных с воспалением генов, хитиназа-3-подобного белка (YM-1), секретируемого перитонеальными макрофагами. С другой стороны, снижались маркеры активации макрофагов микроглии, связывающей молекулы микроглии (Iba-1). Эти результаты свидетельствуют о том, что силденафил способствует переходу от провоспалительных (M1) к противовоспалительным (M2) фенотипическим макрофагам (P. Pifarre et al., 2010). Макрофаги, образующиеся из моноцитов, могут дифференцироваться в классически активированный M1-макрофаг либо альтернативно активированный M2-макрофаг. M2-макрофаги способствуют заживлению ран и выделяют TGF- β , иммунорегуляторный и противовоспалительный цитокин (K.A. Kigerl et al., 2009). Эти результаты показывают, что силденафил индуцирует переход от классического к альтернативному фенотипу микроглиарного макрофага, отвечающему за нейропротективные функции, который способствует процессам восстановления и заживлению ран (C. Raposo et al., 2009).

В дальнейшем исследовании моделей нейродегенеративных заболеваний Raposo и соавт. продемонстрировали, что силденафил снижает экспрессию цитокинов, а также циклооксигеназы-2 (COX-2) и маркера активации астроцитов (GFAP) в модели демиелинизации, индуцированной у мышей дикого типа. Силденафил уменьшал экспрессию Iba-1 и увеличивал концентрацию ингибирующего белка IK β — NFкВ в активированных макрофагах M1. Введение силденафила уменьшало экспрессию NFкВ, GFAP, инактивированной АМФ-протеинкиназы (АМФК). АМФК — это внутриклеточный датчик энергии, который играет центральную роль в метаболизме глюкозы и липидов (C. Raposo et al., 2013). АМФК также подавляет воспаление in vitro и в различных моделях животных. NO может действовать как эндогенный активатор АМФК, и наоборот — инактивирует NFкВ путем фосфорилирования IK β . Исследование доказало, что силденафил оказывает противовоспалительное действие, вероятно, посредством

активации NO-NFκB. Силденафил также может действовать непосредственно через цГМФ. Введение силденафила уменьшало экспрессию IL-1β и TNF-α и увеличивало уровень противовоспалительного цитокина IL-10 (C. Raposo et al., 2013).

Существует множество доказательств того, что CCR-2 (моноцитарный хемоаттрактантный белок 1-MCP-1-рецептор-CCI-2) восстанавливает ткани после травмы и увеличивает нейрогенез из-за его хемотаксического свойства в клетках предшественниках (B.D. Semple et al., 2010). Nunes и соавт. предположили, что увеличение CCR-2/MCP-1 связано со стимуляцией передачи цГМФ-протеинкиназ, индуцированной силденафилом, и может стимулировать защитный фагоцитарный M2 фенотип микроглии. Это исследование также показало, что экспрессия внеклеточной металлопротеиназы-9 (MMP-9) увеличивается после лечения силденафилом (A.K.S. Nunes et al., 2016). Большинство металлопротеиназ (MMP) секретируются как неактивные белки, которые активируются при расщеплении внеклеточными протеиназами. Однако было высказано предположение о том, что MMP играют роль в модуляции различных физиологических процессов, таких как размножение, ангиогенез, развитие костей, апоптоз и миграция клеток. Nunes и соавт. сообщили, что силденафил облегчил ремоделирование сосудов путем усиления экспрессии MMP-9.

Ухудшение ишемии/реперфузии легкого играет важную роль в исходе трансплантации органов. Исследование Pizanis и соавт. у крыс продемонстрировало, что в сравнении с физиологическим раствором силденафил в дозе 10 мг/кг, вводимый за 3 ч до операции, улучшил состояние ишемии/реперфузии легкого путем снижения выработки IL-6 и TNF-α. Было показано, что предварительное введение силденафила нормализует уровни TNF-α и IL-6 в легочной ткани, что улучшает показатели при раннем реперфузионном повреждении (N. Pizanis et al., 2009).

Аналогичные результаты были получены недавно Zahran и соавт. после исследования крыс при почечной ишемии / реперфузионной травме. У крыс, получавших перорально силденафил 1 мг/кг за 60 мин до анестезии, наблюдалась активация антиоксидантных генов (Nrf2, HO-1 и NQO-1-хинон-оксидоредуктазы) и антиапоптотического гена (Bcl-2), а также снижение уровня провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β). Экспрессию генов оценивали в ишемической ткани почки после нефрэктомии. Эффекты силденафила были максимальными в течение 2 дней после введения (M.H. Zahran et al., 2015).

Исследования, проведенные с участием людей Влияние силденафила на субпопуляции лимфоцитов у здоровых доноров крови

Единственные данные о влиянии силденафила на здоровые человеческие лимфоциты *in vitro* показаны в исследовании Pifarre и соавт. Культуры Т-эффекторных клеток и Т-регуляторных-клеток в соотношении 0,25:1 и 0,5:1, выделенные из здоровой донорской периферической крови, показали, что силденафил при концентрации 10 мкмоль влиял на способность Т-регуляторных-клеток понижать регуляцию Т-эффекторной клеточной пролиферации (P. Pifarre et al., 2014).

Влияние силденафила на иммунную систему у пациентов

В одном из исследований было изучено влияние силденафила на уровень TNF-α, активность Т-регуляторных клеток и нейтрофилов у пациентов с рецидивом аборт (M. Jerzak et al., 2008). Было обнаружено, что силденафил значительно снижал активность NK периферической крови у 38 женщин с естественным рецидивирующим аборт *in vitro*. Силденафил вводили интравагинально во время пролиферативной фазы менструального цикла в течение 3 или 6 дней. Активность NK-клеток также исследовалась в культурах мононуклеарных клеток пациентов *in vitro* и контрольной группе. Силденафил добавляли в дозе 10 мкг/мл здоровым

женщинам, чтобы уменьшить активность NK-клеток (M. Jerzak et al., 2008). Определение уровня TNF-α в сыворотке выявило тенденцию к его увеличению после терапии силденафилом (M. Ohams et al., 2015). Эти результаты отличались от результатов исследования El-Far и соавт., в котором процент CD3 + CD56 + CD161 + NKT-клеток и TNF-α-положительных Т-клеток был значительно снижен после интравагинального введения силденафила (25 мг 4 р/сут в течение 24 дней) (M. El-Far et al., 2009). Различия могут быть объяснены разной дозировкой препарата.

Преэклампсия — это патология беременности, характеризующаяся высоким кровяным давлением и увеличением количества белка в моче, обусловленное эндотелиальной дисфункцией, и является основной причиной материнской смертности. Преэклампсия наблюдается у 2-8% беременных во всем мире, и если ее не лечить, приводит к эклампсии. Осложнения включают аспирационную пневмонию, церебральное кровоизлияние, почечную недостаточность и остановку сердца (J.A. Turner, 2010). Считается, что белковые структуры VEGF и их рецепторы являются ключевыми звеньями в развитии этого заболевания. Высокие уровни VEGF и фактора роста плаценты (PLGF) участвуют в сосудистом ремоделировании цитотрофобласта. VEGF-рецептор-1 связан с растворимой fms-подобной тирозинкиназой-1 (sFlt-1). Плацента беременных женщин с преэклампсией вырабатывает высокие уровни sFlt-1, которая связывается со свободными VEGF и PLGF, инактивирует их и делает недоступными для правильной работы (F.T.H. Wu et al., 2010). Конечные продукты гликирования представляют собой молекулярные комплексы, образующиеся в результате неферментативных реакций окисления углеводов и перекисного окисления липидов. Эти реакции приводят к необратимому изменению структуры белков и, как следствие, к потере структуры и функции белка. Предыдущие исследования показали, что сывороточные продукты гликирования у преэкламптических женщин значительно выше, чем у здоровых. Накопление сывороточных недоокисленных продуктов может вызвать повреждение и сосудистые нарушения в плацентарном слое, что приводит к преэклампсии (L. Guedes-Martins et al., 2013). Исследование Jeong и соавт. показало, что увеличение продуктов гликолиза способствует повышению sFlt-1. Исследование проводилось на клеточной линии JEG-3, основанной на хориокарциноме, которая, как было показано, сохраняет трофобластические клеточноподобные характеристики (J.H. Jeong et al., 2014). Также было отмечено, что циркуляция продуктов гликирования увеличивает экспрессию mPNC sFlt-1 и высвобождение белка. Силденафил цитрат подавлял экспрессию mPNC sFlt-1 и высвобождение белка в клетках.

Неожиданные результаты выздоровления одного пациента от В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза (B-CLL), получавшего лечение только силденафилом, были зарегистрированы Sarfati и соавт. Во время 3,5-летней терапии силденафилом (50 мг 1 р/нед) количество лимфоцитов у пациентов уменьшалось с $20 \times 10^9/\text{л}$ до $3 \times 10^9/\text{л}$. Кроме того, силденафил индуцировал апоптоз клеток B-CLL *in vitro*. Было показано, что IL-4 блокирует действие силденафила. Интересно, что подавляющего эффекта на нормальные В-клетки силденафил не оказывал (M. Sarfati et al., 2003).

Треон и соавт. сообщили о подобных результатах у 5 пациентов, страдающих макроглобулинемией Вальденстрема (BM) и эректильной дисфункцией. У одного пациента была полная ремиссия BM. Апоптоз был продемонстрирован в опухолевых клетках у всех 5 пациентов (S.P. Treon et al., 2004). Вероятно, модулирующее действие силденафила на субпопуляции лимфоцитов и гуморальные иммунные ответы также опосредуется синтезом и высвобождением цитокинов (F. Gantner et al., 1998).

Силденафил также улучшает состояние пациентов с феноменом Рейно и способствует заживлению ран при склеродермии путем ингибирования распада киназы трансформирующего фактора роста-β (TGF-β-Rho-киназы). TGF-β действует как антипролиферативный фактор в нормальных эпителиальных клетках и на ранних стадиях онкогенеза (R. Fries et al., 2009). Некоторые клетки, которые секретируют TGF-β, также имеют рецепторы для этого цитокина — явление, известное как аутокринная сигнализация. Раковые клетки увеличивают продукцию TGF-β, что также влияет на окружающие клетки. TGF-β-Rho-киназы вовлечены в многочисленные пути передачи сигналов и действуют как регуляторы актинового цитоскелета, подвижности клеток и транскрипции. Они также связаны с прогрессированием злокачественности при некоторых типах рака. Таким образом, возможно, что силденафил влияет на онкогенез (A.B. Jaffe et al., 2005).

Guilluy и соавт. предположил, что силденафил ингибирует RhoA/Rho-киназ-зависимые функции в легочной артерии путем усиления RhoA-фосфорилирования. Таким образом, это способствует положительному влиянию силденафила при легочной гипертензии (C. Guilluy et al., 2005).

Caravita и соавт. описали пациента с рассеянным склерозом, у которого развилось усугубление патологического процесса после лечения IFN-β-1a. Силденафил отменил пагубный эффект IFN-β на сердечно-сосудистую систему (S. Caravita et al., 2012).

Уменьшение производства NO коррелирует с плохим заживлением ран у пациентов с диабетом. Силденафил улучшил продукцию NO у таких пациентов. Хроническое применение силденафила у пациентов с диабетом было связано с увеличением уровней нитритов/нитратов и улучшением маркеров сосудистого воспаления, уменьшением уровня эндотелина-1, IL-6. Кроме того, эффект терапии силденафилом поддерживался в течение одного месяца после прекращения приема препарата (A. Aversa et al., 2008).

Выводы

Растущее количество доказательств показывает, что силденафил оказывает иммуномодулирующее действие. Его позитивный эффект был продемонстрирован при лечении тяжелых аутоиммунных заболеваний и рака. Кроме того, сообщалось о противовоспалительных и антиагрегационных эффектах силденафила. У мышей, имеющих опухоль, ингибирование активности ФДЭ-5 с силденафилом продлевало выживаемость животных путем увеличения противоопухолевого иммунитета. Ежедневный прием силденафила препятствовал дальнейшему клиническому ухудшению симптомов аутоиммунной энцефалопатии и способствовал улучшению нейрогенеза. Силденафил уменьшал уровни провоспалительных цитокинов, включая TNF-α, IL-1, и уменьшал активность нейтрофильных клеток и усиливал действие регуляторных Т-клеток. Ингибитор ФДЭ-5 увеличивал цГМФ эндотелиальных клеток и способствовал ангиогенезу путем увеличения экспрессии VEGF. Образование кровеносных сосудов De novo имеет важное значение для развития эмбрионального сосуда и для постнатального сосудистого гомеостаза и заживления ран.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что силденафил может найти применение при лечении аутоиммунных, нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний, а также рецидивирующих аборт у женщин. Однако иммуномодулирующее действие силденафила на человека все еще до конца не изучено.

Journal of Immunology Research. Volume 2017 (2017),
Article ID4541958, 8 pages.

Перевела с англ. **Юлия Иванченко**

Головна подія вітчизняної урології: конгрес Асоціації урологів України

У професійному житті урологів України 15-17 червня 2017 року в Києві відбулася важлива подія – щорічний конгрес Асоціації урологів України з міжнародною участю. Захід проходив під патронатом Національної академії медичних наук України, Міністерства охорони здоров'я України, ДУ «Інститут урології НАМН України», Асоціації урологів України, Асоціації сексологів та андрологів України, Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Під час конгресу на високому науково-професійному рівні виступили провідні спеціалісти в галузі ендоеурології, онкоурології, сексології з України, Бельгії, США, Туреччини, Бразилії, Росії, були представлені відеоматеріали оперативних втручань.

Наукова частина заходу була насиченою, різноплановою, мультидисциплінарною і широкоформатною. Доповіді учасників конгресу було представлено в межах профільних секцій: ендоеурологія, онкоурологія, школа європейської урології, секція запальних захворювань, сексологія.



Конгрес відкрив президент Асоціації урологів України, директор ДУ «Інститут урології НАМН України», член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Возіанов. Під час свого виступу він наголосив на важливості заходу як для наукового, так і практичного розвитку фахівців цієї медичної галузі, особливо в умовах реформування системи охорони здоров'я України.

Низка доповідей заслуговують на особливу увагу.



Науковий співробітник ДУ «Інститут урології НАМН України», кандидат медичних наук Олександр Вікторович Кравченко представив доповідь на тему «Особливості запального процесу тканин простати у хворих на рак та доброякісну гіперплазію передміхурової залози залежно від інфікованості збудниками захворювань, що передаються статевим шляхом».

– Проблема раку передміхурової залози (РПЗ) є вельми актуальною через стрімке зростання ризику виникнення захворювання у чоловіків у віці після 40 років. Факторами цього ризику є вік, національність, спадковість, гормональний статус організму, генетичні особливості, особливості харчування, фактори зовнішнього середовища, статеве поведінка, хронічне запалення передміхурової залози.

Роль інфекційних агентів та хронічного запалення в етіології РПЗ:

- вірус гепатиту, цитомегаловірус, вірус простого герпесу сприяють розвитку РПЗ, проте їх роль ще не підтверджена належним чином;
- хворі на РПЗ частіше хворіють на венеричні захворювання;
- вогнища хронічного запалення (у тому числі проліферативна запальна терапія) можуть бути попередниками розвитку непластичного процесу в простаті.

Є низка досліджень, які підтверджують зв'язок між фактором наявності статевих інфекцій та РПЗ. На підставі проведеного метааналізу (23 дослідження випадок-контроль) встановлено, що відносний

ризик виявлення РПЗ становить: 1,44 – за наявності будь-якого інфекційного захворювання, що передається статевим шляхом; 2,3 – за наявності сифілісу; 1,34 – за наявності гонореї (L.K. Denis, D.V. Dawson, 2002). Усі дослідження метааналізу є ретроспективними, у них не проведена сертифікація залежності від інших факторів, які потенційно можуть вплинути на результати дослідження. Група вчених провела дослідження випадок-контроль ролі вогнищ хронічного запалення в етіології РПЗ. На основі дослідження зразків тканин 199 хворих на РПЗ та 209 здорових чоловіків було виявлено, що вогнища хронічного запалення мають 86,2% хворих на рак та 78,2% здорових чоловіків. За даними аналізу встановлено, що як мінімум одне вогнище запалення в 1,78 раза підвищує ризик розвитку раку простати, в 2,24 раза – ризик тяжкого перебігу раку простати (B. Currel, I.M. Thompson Jr. et al., 2014).

Група науковців із США висунула гіпотезу про зв'язок між хронічним інфікуванням *Trichomonas vaginalis* з розвитком РПЗ (J Natl Cancer inst. 2009). У двох із трьох широкомасштабних досліджень виявлено прямий зв'язок між ступенем і тривалістю інфікування та частотою розвитку пухлинного процесу. Було проведено низку морфологічних досліджень наявності ознак злоякісних клітин у тканині простати при хронічному простатиті. Дані досліджень можуть бути проінтерпретовані так:

- ознаки злоякісного росту наявні;
- ознаки злоякісного росту відсутні;
- передракові стани: простатична інтраепітеліальна неоплазія, аденома передміхурової залози.

З огляду на актуальність питання метою нашого дослідження було виявлення особливостей запального процесу тканин простати у хворих із РПЗ та на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ) залежно від інфікованості збудниками захворювань, що передаються статевим шляхом.

У дослідженні взяли участь 317 хворих, серед яких 122 хворих на РПЗ, яким була проведена планова радикальна простатектомія (РПЕ), і 195 хворих на ДГПЗ, яким була виконана чресміхурова простатектомія.

Обстеження хворих було проведено згідно з вимогами Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України:

1. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з ДГПЗ (наказ МОЗ України від 04.03.2009 № 135).

2. Уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з РПЗ (наказ МОЗ України від 02.04.2014 № 235).

3. Полімеразна ланцюгова реакція на хламідіоз, уреаплазмоз, мікоплазмоз, трихомоніаз в інтраопераційно видаленій тканині передміхурової залози (на ділянках тканини карциноми й інтактної тканини у хворих із РПЗ і на ділянці гіперплазованої тканини простати у хворих на ДГПЗ).

4. Гістологічне дослідження тканин передміхурової залози, видаленої під час операції (забарвлення гематоксилін-еозином за звичайною методикою).

Хворих залежно від вираженості хронічного запального процесу класифікували так:

1. Легкий ступінь – невеликі розрізнені періацинарні та стромальні запальні клітини (головним чином лімфоцити).
2. Помірний ступінь – поширені періацинарні та стромальні запальні інфільтрати з вогнищами злиття.
3. Виражений ступінь – пласти запальних клітин із злиттям та формуванням лімфатичних вузликів

та фолікулів із залозистою деструкцією (О.Ф. Возіанов і співавт., 2016).

На підставі проведених досліджень можна зробити такі висновки:

1. Загальна інфікованість збудниками захворювань, що передаються статевим шляхом, хворих з ДГПЗ у 3 рази перевищує таку у хворих на РПЗ: 55 та 17% відповідно.

2. У тканині, видаленій у хворих на РПЗ, *Trichomonas vaginalis* виявляється в 2,5 раза частіше, ніж у хворих на ДГПЗ: 67 та 27% відповідно.



Доповідь асистента кафедри загальної, дитячої та онкологічної урології Харківської медичної академії післядипломної освіти Оксани Миколаївни Геглюк була присвячена порівняльній оцінці результатів мікробіологічного дослідження сечі в розрізі вікових аспектів, а також особливостям антибактеріальної терапії ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (ІСВШ).

– ІСВШ – одні з найпоширеніших форм бактеріальних інфекцій. Щороку кількість випадків зростає. У США за рік фіксують 7 млн амбулаторних звернень та 1 млн ургентних госпіталізацій із приводу ІСВШ, щорічні загальні прямі й опосередковані витрати у 1995 році оцінено в 1,6 млрд доларів США. Частіше на ІСВШ хворіють жінки, що пов'язано з анатомічною будовою та генетичною схильністю. Хоча б один раз 1/3 жінок у віці до 24 років стикалися з цією проблемою. Рецидив захворювання відбувається у 20% жінок.

Європейська асоціація урологів (The European Association of Urology, EAU) запропонувала таку класифікацію ІСВШ та інфекцій чоловічої статеві системи (2014):

- неускладнена інфекція нижніх сечових шляхів (цистит) за відсутності обструктивних патологій;
- неускладнені пієлонефрити (гострий висхідний пієлонефрит без порушення пасажу сечі);
- ускладнені ІСВШ за наявності або за відсутності пієлонефриту;
- уросепсис;
- уретрити;
- простатити, епидидиміти, орхіти.

Ризик-фактори, які призводять до розвитку ІСВШ, представлено в таблиці 1.

Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів можуть бути двох типів:

- позаликарняні – виникають в амбулаторних умовах;
- нозокоміальні – розвиваються після перебування пацієнта в стаціонарі не раніше ніж через 48 годин після госпіталізації.

Порівняльна характеристика особливостей неускладнених і ускладнених ІСВШ представлена в таблиці 2.

У дітей ІСВШ трапляються досить часто і посідають друге місце в структурі інфекцій дитячого віку після респіраторних захворювань.

Причинами виникнення цього захворювання є аномалії розвитку сечовивідної системи:

Таблиця 1. Ризик-фактори розвитку ІСВШ	
Категорії ризик-факторів розвитку ІСВШ	Фактори
Чужорідне тіло в сечовивідних шляхах	Уретральний катетер Нефростомічні та цитостомічні дренажі Сечовивідні катетрики та стенти
Попередні оперативні втручання на сечовивідних шляхах	Реконструктивно-пластичні операції Трансплантація нирки
Супутні захворювання	Цукровий діабет Ниркова недостатність Печінкова недостатність Імунодефіцитні стани тощо



детрузорно-сфінктерна дисинергія, вади розвитку спинного мозку, ахалазія сечоводу, інтравезикальна обструкція, уретероцеле, міхурово-сечовідний рефлюкс, аномальний розвиток статевих члена (фімоз, гіпоспадія) та наслідки його корекцій (нориці, стриктури тощо).

Ми проаналізували мікробний спектр у 251 дитини з неускладненою ІСВШ, що перебували на амбулаторному лікуванні. Було виявлено, що найчастіше (89% випадків) збудником інфекції є *Escherichia coli*. Така інфекція легко піддається лікуванню у дітей, на відміну від дорослих, тому що, як правило, це первинна та моноінфекція.

У дорослих основним збудником інфекції також є *Escherichia coli*. Однак зростає кількість випадків ІСВШ, спричинених *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Morganella morganii*.

Вибір антимікробного препарату для емпіричної терапії ускладнених ІСВШ

- Антибіотики, рекомендовані для стартової емпіричної терапії:**
- фторхінолони;
 - інгібітор-захищені пеніциліни;
 - цефалоспорины II-III покоління;
 - аміноглікозиди.

- Антибіотики, рекомендовані для емпіричної терапії у разі неефективності стартової терапії або при тяжких інфекціях:**
- фторхінолони (якщо не застосовувалися для стартової терапії);
 - інгібітор-захищений уреїдопеніцилін (піперацилін);
 - цефалоспорины III-IV покоління;
 - карбапенеми;
 - комбінована терапія:
- 1) аміноглікозид + інгібітор бета-лактамаз;
2) аміноглікозид + фторхінолони.
- Типові помилки антибіотикотерапії при ІСВШ:**
- призначення антибіотиків без урахування чутливості до збудників;
 - проведення коротких курсів лікування (1-3 дні при циститі);
 - призначення парентерального введення препаратів при гострому циститі і при легкому перебігу пієлонефриту.

Призначаючи антимікробний препарат, слід пам'ятати: клінічна ефективність таких лікарських засобів наряду пов'язана з правильним дозуванням і тривалістю застосування; вибір дози і кратності введення антибіотиків визначається фармакодинамічними особливостями препаратів.

Основними ознаками правильності проведеного лікування є зменшення слабкості, зникнення ознобів, поява апетиту. Важливо пам'ятати: відсутність лабораторних ознак покращення на тлі фебрильної температури може створити помилкове враження про неефективність антибактеріальної терапії.

До ускладнень при прийомі антимікробних препаратів належать: резистентність (стійкість) до препаратів, токсичність препаратів, хронізація процесу, рецидив, алергічні реакції та розвиток суперінфекції.

Існують особливо небезпечні бактерії — ескаре-патогени, які мають стійкість до антимікробних препаратів і тому загрожують життю пацієнта. До таких бактерій належать *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Enterobacter spp.*

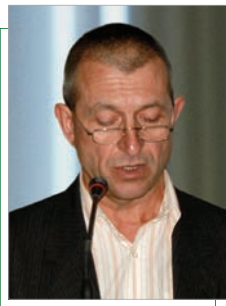
Щоб уникнути ускладнень під час антимікробної терапії, слід раціонально застосовувати антибіотики з урахуванням їх специфічності, доступності, доцільності та ефективності.

Оцінка клінічного і мікробіологічного вилікування пацієнтів з ускладненими ІСВШ

Дослідження було проведено в групі з 56 пацієнтів, які за тривалістю антибіотикотерапії були розподілені

на дві групи по 28 пацієнтів: у 1-й групі лікування тривало 7-10 діб, а в 2-й — 14-21 добу. Мікробний спектр збудників представлений *Escherichia coli* — 67,8%, *Klebsiella pneumoniae* — 14,3%, *Pseudomonas aeruginosa* — 10,8%, *Proteus mirabilis* — 7,2%. В обох групах пацієнтів з ускладненими ІСВШ лікування здійснювали шляхом монотерапії: цефалоспорины IV покоління, карбапенеми, препарати фосфонові кислоти, піперацилін-тазобактам. Здійснювали парентеральне введення препаратів з подальшою ступеневою терапією з урахуванням чутливості збудника до препарату. Безпеку та ефективність оцінювали шляхом проведення загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, коагулограми, загального аналізу сечі та корекції дози залежно від кліренса креатиніну.

- Контроль ефективності лікування проводився на 5-й, 7-й, 19-й, 26-й дні за результатами мікробіологічного дослідження сечі. На підставі результатів досліджень можна зробити такі висновки:
1. Найчастіше збудником ІСВШ є *Escherichia coli* у всіх вікових групах (неускладнена: діти — 89,2%; дорослі — 49%; ускладнена: діти — 52,7%; дорослі — 26,4%).
 2. Ескаре-патогени зумовлюють ускладнену ІСВШ в 100% випадків. *Pseudomonas aeruginosa* спричиняє найбільш тяжкий перебіг цієї інфекції як у дітей (6,1%), так і у дорослих (22,9%).
 3. Усі випадки ускладненої ІСВШ потребують обов'язкового мікробіологічного контролю сечі та крові для проведення цілеспрямованої антибіотикотерапії.
 4. Після коротких курсів (7-10 діб) цілеспрямованої антибіотикотерапії ускладненої ІСВШ рецидиви на 12-ту добу трапляються у 26,8% пацієнтів, а на 19-ту — у 42,8%. Натомість пролонгована антибіотикотерапія (14-21 доба) знижує ризик розвитку рецидиву на 19-ту добу до 3,5%, а на 26-ту — на 10,7%.
 5. Мікробіологічна та клінічна ефективність тривалих курсів антибіотикотерапії (більше 2 тиж) у хворих з ускладненою ІСВШ у 3 рази ефективніша, ніж коротких.



Цікавою була доповідь **старшого наукового співробітника відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України», кандидата медичних наук Миколи Вікторовича Мігченка**, в якій було висвітлено проблему неускладнених пієлонефритів у жінок.

— На гострий пієлонефрит припадає 14% усіх випадків захворювань нирок. Жінки репродуктивного віку частіше хворіють на гострий неускладнений пієлонефрит (ГНП), у них спостерігаються часті рецидиви захворювання. Статеві шляхи жінок за наявності інфекційних запальних захворювань геніталій є одним із джерел інфікування сечових шляхів, що ініціює та ускладнює перебіг гострого пієлонефриту. Для запобігання проникненню в організм через слизові оболонки інфекційних збудників та їх знешкодження існує система місцевого мукозального імунітету.

Метою дослідження є визначення рівня інфікованості збудниками різної таксономічної належності на стан місцевого імунітету в жінок, хворих на ГНП, і розроблення заходів корекції порушень мукозального імунітету.

У дослідженні взяли участь 246 жінок, хворих на ГНП, репродуктивного віку (від 18 до 49 років, середній вік 25,6±2,4 року). Було проведено такі дослідження: мікробіологічні (бактеріальний посів на середовища, культурально-ферментативний метод, полімеразна ланцюгова реакція), серологічні (на наявність специфічних антитіл до збудників), імунологічні. Матеріалом для дослідження були: сеча, зішкріб зі слизової оболонки сечівника та цервікального каналу, змив з піхви та сироватка крові.

Мікробіологічна діагностика показала високий ступінь інфікованості сечових (92%) і статевих (84%) шляхів. Частіше виявляли молекути (мікоплазми та уреоплазми) як у сечових, так і в статевих шляхах (69%). Збіг інфікованості молекутами сечових і статевих шляхів становив 69%. Установлено відмінність у виявленні молекул: у сечових шляхах — частіше в мікстинфекції, в статевих — у монокультури. Висока частота виявлення молекул супроводжувалася високим діагностичним титром специфічних імуноглобулінів G до них у сироватці крові (54%). У 40% випадків виявлення діагностичних титрів специфічних антитіл до молекул збігалося з наявністю цих збудників у сечових та статевих шляхах. Первинне інфікування молекутами встановлено у чверті хворих, у яких специфічні антитіла в сироватці крові ще не визначалися.

- З урахуванням мікробіологічної діагностики хворі були розподілені на такі групи:
- 1) жінки, у сечі яких було виявлено класичні бактерії;
 - 2) жінки, у сечі та зішкребах із сечівника яких виявлено бактерії разом з молекутами — мікоплазмами та уреоплазмами;
 - 3) жінки, у сечових шляхах яких виявлено лише молекути;
 - 4) жінки, у яких не було виявлено жодного із зазначених збудників.

Гострий запальний процес супроводжувався вираженою нейтрофільною реакцією у зразках різного біологічного матеріалу (зішкреби із сечівника та цервікального каналу). Але фагоцитарна активність нейтрофілів була недостатньою в умовах інфікування сечових та статевих шляхів, а їх поглинальна спроможність достовірно знижена відносно контрольних показників. Водночас у всіх групах хворих спостерігалася активація кисневозалежного метаболізму нейтрофілів, а у зразках з цервікального каналу — лише у 3-ї групи хворих із моноінфекцією молекутами. Моноцити, навпаки, характеризувалися підвищеним фагоцитозом у всіх групах хворих, частіше на тлі зниження їх поглинальної здатності. Ферментативна активність моноцитів була підвищена, але меншою мірою, ніж нейтрофілів. Достовірно відмінною від контрольних показників була активність моноцитів за тестом із нітросинім тетрозоєм із сечівника у жінок 3-ї групи, а з цервікального каналу — при мікстинфекціях. Функціональний резерв моноцитів і нейтрофілів у зішкребах із сечівника та цервікального каналу був знижений відносно контрольних показників.

Дослідження показників імунітету сечі характеризувалися достовірним підвищенням рівня антимікробних пептидів — трьох компонентів комплексу, лактоферину, лізоциму та мієлопероксидази — у всіх групах хворих відносно контрольних показників. Найбільше підвищення спостерігалася в 3-й групі жінок, а найменше — при моноінфекціях у хворих 1-ї групи. Дослідження цитокінового профілю сечі хворих виявило суттєве підвищення рівня фактора некрозу пухлин. У змивах із піхви теж спостерігався підвищений рівень окремих антимікробних пептидів, але достовірним є зростання рівня лізоциму у хворих 2-ї та 3-ї груп. У всіх групах хворих у сечі виявлено підвищення рівнів секреторного імуноглобуліну А, імуноглобуліну А, М, G відносно контрольних показників. У змивах із піхви спостерігалася підвищення рівня імуноглобуліну А, М, G та секреторного імуноглобуліну А.

Основою медикаментозного лікування пієлонефриту є антибактеріальна терапія. Препаратами першої лінії є цефалоспорины III покоління протягом 5 діб і ципрофлоксацин або левофлоксацин протягом 10-15 діб. Співробітники нашого закладу розробили і запатентували вдосконалену схему лікування таких хворих:

- доксициклін перорально протягом 9 діб;
- біоспорин інтравагінально та перорально протягом 10 діб;
- імуноглобуліни проти мікоплазми та уреоплазми (7 ін'єкцій);
- лактобактерин інтравагінально протягом 5 діб.

Під час лікування пацієнтів розподілили на три групи за результатами мікробіологічного дослідження:

- 1) контрольна — молекути наявні, лікування в умовах урологічного стаціонару з класичною схемою антибіотикотерапії, лікування у гінеколога не проводилося;
- 2) дослідна — молекути наявні, лікування в умовах урологічного стаціонару з класичною схемою

Головна подія вітчизняної урології: конгрес Асоціації урологів України

Продовження. Початок на стор. 10.

антибіотикотерапії, лікування у гінеколога проводилося;

3) контрольна — молекули відсутні, лікування в умовах урологічного стаціонару з класичною схемою антибіотикотерапії, лікування у гінеколога не проводилося.

У результаті проведеного лікування було досягнуто нормалізації рівнів багатьох гуморальних факторів імунітету сечі пацієнтів усіх досліджених груп, покращення показників місцевого імунітету статевих шляхів, зменшення інфікованості сечових шляхів бактеріями.

Підсумовуючи, можна зробити такі висновки:

1. Висока загальна інфікованість сечових (91,1%) та статевих (84,5%) шляхів у жінок, хворих на ГНП, у 69,5 і 67,5% випадків зумовлена молекулами.

2. Застосування запропонованої схеми лікування жінок, хворих на ГНП, та супутніх інфекційно-запальних захворювань геніталій, зумовлених молекулами, забезпечує нормалізацію показників місцевого імунітету в сечових шляхах та значне покращення в статевих шляхах.



Доповідь кандидата медичних наук **Євгена Аркадійовича Квятковського (м. Дніпро)** була присвячена можливістю використання урофлоуметра «Потік-КМ» для домашнього урофлоуметричного моніторингу.

— Урофлоуметрія є сучасним методом дослідження порушень уродинаміки нижніх сечових шляхів, що заснований на графічному записі характеристик струменя сечі. Перевагами урофлоуметрії є її загальнодоступність, фізіологічність, неінвазивність і відсутність протипоказань.

Домашній урофлоуметр «Потік-КМ» дає можливість проводити дослідження в домашніх умовах.

Мета дослідження — продемонструвати можливість вітчизняного урофлоуметра «Потік-КМ» у визначенні порушення уродинаміки нижніх сечових шляхів при проведенні домашнього урофлоуметричного моніторингу.

Урофлоуметр «Потік-К» був розроблений в Україні в 2009 році на базі урологічного кабінету клініко-діагностичного відділення № 1 КЗ «Дніпропетровська МКЛ № 9 ДОС». У 2014 році цей апарат було модифіковано і названо «Потік-КМ». Домашній урофлоуметр «Потік-КМ» дає можливість визначити показники за 9 параметрами. Тривалість автономної роботи — 14 дб, похибка реєстрації об'єму сечі — 1,5 мл, швидкість потоку сечі — 1,5%. Кількість збережених записів програм — 65 тисяч.

Після проведення інструктажу пацієнту видавали апарат на кілька днів. Апарат досить простий у використанні: встановити прилад на рівню поверхню, натиснути єдину кнопку на панелі, після появи звукового і світлового сигналу почати процес сечовипускання. Апарат записує дані, після припинення сечовипускання через 20 хвилин сам вимикається і знову готовий до роботи.

У результаті проведених досліджень за участю 32 осіб чоловічої статі із симптомами нижніх сечових шляхів, яким було зроблено повне попереднє обстеження (клінічні аналізи крові та сечі,

біохімічне дослідження, визначення простатспецифічного антигена, ультразвукового дослідження сечостатевої системи з визначенням залишкової сечі) можна зробити такі висновки:

1. Урофлоуметр «Потік-КМ» є точним і надійним приладом, який дає змогу проводити моніторинг у домашніх умовах протягом кількох дб.

2. Домашній урофлоуметричний моніторинг є методом доказової медицини в оцінці уродинаміки нижніх сечових шляхів.

3. Домашній урофлоуметричний моніторинг дає можливість виявити приховані або періодично виникаючі в певний період доби (циркадні) порушення уродинаміки нижніх сечових шляхів.

4. Результати дослідження відображаються на комп'ютері, що дає можливість роздрукувати результати на принтері. Лікар сам може очистити пам'ять приладу і перезарядити його.

5. Апарат «Потік-КМ» є універсальним: дослідження може проводити як лікар амбулаторно в умовах урологічного кабінету, так і сам пацієнт удома.



Доповідь **Андрія Михайловича Леоненка (ДУ «Інститут урології НАМН України»)**, що була представлена в секції онкоурології, була присвячена позадулонній і малоінвазивній простатектомії, а також аналізу безпосередніх результатів і ускладнень упровадження цих технік у клінічну практику.

— Радикальна простатектомія

є методом першого вибору у хворих на локалізований РПЗ за очікування продовження життя хворих на понад 10 років.

Історично РПЕ розвивалася таким шляхом:

1866 рік — Kuchler уперше розробив трансперинеальний доступ до передміхурової залози на трупному матеріалі.

1867 рік — T. Billroth першим виконав і описав трансперинеальну РПЕ (ТпРПЕ); у післяопераційному періоді пацієнт помер від ускладнень на 7-му добу.

1904 рік — H.H. Young за асистування W. Halsted вперше успішно виконав промежину РПЕ за модифікованою технікою. Хворий прожив 6,5 року і помер від ішемічної хвороби серця. Була велика кількість ускладнень, найбільш грізним з яких виявилось формування кишково-сечових норичів.

1942 рік — E. Belt представив свою модифікацію ТпРПЕ (субсфінктерний доступ). З того часу 2/3 операцій виконували саме таким чином.

1945 рік — T. Millin описав і представив позадулонний доступ до передміхурової залози (для лікування не РПЗ, а ДГПЗ). У літературі зустрічаються дані про використання цього доступу в 1922 році А.Т. Лідським, завідувачем кафедри госпітальної хірургії Архангельського медичного інституту, який у 1923 році описав цю методику. Тому питання першості залишається відкритим. Обоє пропонували цей доступ для ДГПЗ.

1949 рік — J. Memmelaa уперше виконав позадулонну РПЕ (ПРПЕ) з приводу РПЗ.

1959 рік — S. Shishito виконав черезлонну РПЕ, суть якої полягала в модифікації оперативного доступу. Це резекція лонного з'єднання (2х4х3 см); серія — 50 випадків; високий рівень післяопераційних ускладнень.

1983 рік — P.C. Walsh представив нову концепцію «анатомічної ПРПЕ». Це зумовило подальше широке

впровадження РПЕ як стандарту лікування локалізованого РПЗ.

1988 рік — V.E. Weldon відродив промежину РПЕ, використавши здобутки творців «анатомічної» РПЕ.

1991 рік — W.W. Schuessler виконав першу лапароскопічну РПЕ (ЛРПЕ) у хворого на РПЗ. Операція тривала 8 год. У післяопераційному періоді спостерігалось тотальне нетримання сечі (з метою корекції встановлено сфінктер). Було проведено 9 оперативних втручань, проаналізувавши які W.W. Schuessler дійшов висновку про неефективність такого оперативного втручання. Він аргументував це значною тривалістю операції (9-11 год), великими матеріальними затратами, потребою у висококваліфікованому персоналі.

1998 рік — A. Rabou виконав першу ендоскопічну екстраперитонеальну РПЕ (ЕЕРПЕ).

2000 рік — G. Pasticier виконав першу лапароскопічну робот-асистовану РПЕ.

У 2004 році на Конгресі урологів було запропоновано критерії оцінки результатів РПЕ, які об'єднали в трифекту: радикальність, утримання сечі, збереження ерекції. У 2011 році концепцію трифекти було розширено ще двома показниками: відсутність позитивного хірургічного краю, відсутність післяопераційних ускладнень.

Метою дослідження було проведення аналізу ускладнень малоінвазивної РПЕ і ПРПЕ у хворих на РПЗ шляхом визначення тяжкості та частоти післяопераційних ускладнень.

Дослідження здійснено у двох групах хворих. 1-ша група — 210 осіб, яким було проведено малоінвазивну РПЕ (ЕЕРПЕ або ЛРПЕ), 2-га група — 243 особи, яким проведено ПРПЕ.

За результатами дослідження було виявлено 172 ускладнення в 1-й групі у 110 пацієнтів (52,4%) і 178 — у 2-й групі у 115 пацієнтів (40,3%).

Найчастіше виникали генітоуринарні ускладнення (64,8%), на другому місці — гемотрансфузійні (10,5%), на третьому — інфекційні (3,4%).

До генітоуринарних ускладнень належать: нетримання сечі (1-ша група — 29,0%; 2-га група — 20,1%), негерметичність везикоуретрального анастомозу (ВУА) (1-ша група — 16,7%; 2-га група — 10,7%), стеноз ВУА (1-ша група — 3,3%; 2-га група — 4,9%), рекатетеризація сечового міхура (1-ша група — 6,7%; 2-га група — 4,5%), цистостомія (1-ша група — 0%; 2-га група — 1,6%), сечова норича (1-ша група — 0,5%; 2-га група — 1,2%), лімфорея (клінічно значуща) (1-ша група — 8,6%; 2-га група — 5,8%), пункція лімфоцеле (1-ша група — 0,9%; 2-га група — 0,4%), лігатурні конкременти (1-ша група — 0%; 2-га група — 1,2%).

У таблиці 3 представлена кількість ускладнень на одного хворого в обох групах.

В обох групах у одного хворого могло спостерігатись більше одного ускладнення різного ступеня тяжкості у різні часові проміжки післяопераційного періоду.

За результатами проведених досліджень встановлено:

1. Група малоінвазивної РПЕ реєструє меншу кількість інфекційних ускладнень порівняно з групою ПРПЕ. Статистично значущої різниці у кількості гемотрансфузій, гастроінтестинальних, пульмонологічних та кардіо-церебро-васкулярних ускладнень не виявлено. Неврологічна група представлена суто специфічними ускладненнями, які характерні для кожного окремого типу РПЕ, і їх група не є репрезентативною.

2. Кількість генітоуринарних ускладнень у групі малоінвазивної РПЕ була вищою, ніж у групі ПРПЕ, переважно внаслідок виникнення післяопераційного нетримання сечі та негерметичності ВУА.

3. Удосконалення формування ВУА допоможе зменшити відсоток генітоуринарних ускладнень малоінвазивної РПЕ, покращити якість життя хворих та зменшити економічні витрати медичного закладу на лікування хворих на РПЗ.

Конгрес Асоціації урологів України завершив свою роботу, однак ми впевнені, що в 2018 році на нас чекає чергове свято науки. Цього року учасники конгресу продемонстрували високий рівень професіоналізму, представили серйозні доповіді, а також ще раз підтвердили, що світова урологічна спільнота — це єдиний науковий простір. Бажаємо учасникам конгресу нових планів, цікавих заходів та невпинного професійного зростання.

Підготувала **Оксана Шимків**

Таблиця 3. Аналіз кількісної характеристики ускладнень

Кількість ускладнень	1-ша група (n=210)		2-га група (n=243)	
	n	%	n	%
Одне	72	34,3	75	30,9
Два	19	9,1	23	9,4
Три	15	7,1	12	4,9
Чотири і більше	4	1,9	5	2,1
Загалом хворих	110 (52,4%)		115 (47,3%)	

I Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів»

27-28 квітня 2017 р. у м. Києві за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, ГО «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів», Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (НМАПО) та Асоціації перинатологів України відбувся I Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів». Захід вирізнявся високим рівнем організації та атмосферою особливої гостинності. У рамках конгресу зустрілися висококваліфіковані фахівці зі Швеції, Литви, Чехії, Польщі, Білорусі, Італії та України. На секційних засіданнях розглянуто актуальні проблеми акушерсько-гінекологічного профілю, перинатальної медицини та неонатології, представлено нові світові тенденції у забезпеченні репродуктивного здоров'я жінок. В обговоренні найбільш актуальних питань протягом двох днів узяли участь понад 600 учасників конгресу, які мали змогу не тільки перейняти досвід експертів міжнародного рівня, а й висловити власну позицію.



Почесна президія конгресу

I Міжнародний конгрес проходив під гаслом необхідності безперервного професійного розвитку лікарів, адже здобуття нових теоретичних знань і вдосконалення професійних навичок є невід'ємною складовою успішної практики і запорукою довіри пацієнтів.

Конгрес розпочався з урочистого відкриття, під час якого провідні вітчизняні науковці акцентували увагу на актуальних проблемах надання кваліфікованої акушерсько-гінекологічної допомоги жіночому населенню України, необхідності реформування медичної освіти лікарів та шляхах досягнення поставлених цілей. Зарубіжні та вітчизняні фахівці у своїх доповідях поділилися власним досвідом впровадження інноваційних підходів у діагностиці та лікуванні захворювань жіночої репродуктивної системи та продемонстрували результати останніх досліджень щодо найбільш гострих питань сучасної репродуктології.



Із привітанням у вигляді стислої доповіді звернулася до учасників професор кафедри управління охорони здоров'я Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Ніна Григорівна Гойда.

— Від імені академіка Національної академії медичних наук України, вельмишановного ректора

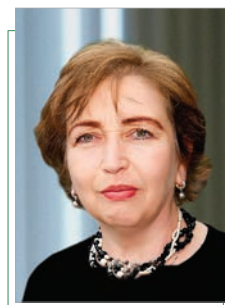
НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктора медичних наук, професора Юрія Васильовича Вороненка вітаю всіх присутніх із початком роботи I Міжнародного конгресу. Співробітники НМАПО ім. П.Л. Шупика спрямовують свою діяльність на збереження здоров'я нації та беруть активну участь у реалізації національної політики стосовно зміцнення репродуктивного потенціалу держави. Цей напрям є пріоритетом не тільки для МОЗ України, а й для кожної медичної установи в нашій державі. Сьогоднішня подія — чудова нагода для вирішення багатьох проблем в акушерсько-гінекологічній сфері, адже їх актуальність змушує науковців усього світу наполегливо працювати над удосконаленням системи охорони здоров'я. Індикаторами стану репродуктивного здоров'я населення є рівень і структура материнської та малюкової смертності. На превеликий жаль, за цими показниками протягом останнього десятиліття Україна лідирує серед інших європейських країн, а їх стабільно негативна динаміка стала поштовхом для активізації державних програм, метою яких є поліпшення якості надання медичної допомоги. Результатом їх реалізації стало ухвалення нормативно-правових актів щодо планування сім'ї. В Україні існує законодавча база для збереження та підтримання репродуктивного здоров'я населення, яка відповідає міжнародним нормам. Важливим критерієм якості надання медичної допомоги населенню є відповідний кваліфікаційний рівень лікарів. Тому проведення таких заходів із залученням провідних зарубіжних науковців є необхідною умовою для зміцнення здоров'я нації, адже обмін знаннями та практичним досвідом дозволяє впроваджувати прогресивні підходи до ведення пацієнтів.



Петрови́ч Вдовиче́нко, який висвітлює шляхи реформування післядипломної освіти та професійного розвитку лікарів на сучасному етапі.

— НМАПО ім. П.Л. Шупика вже понад 15 років працює над створенням ефективних схем реформування медичної галузі України. Спільними зусиллями нам вдалося здійснити кілька кроків уперед у цьому напрямі, але попереду ще дуже багато роботи. Важливим критерієм розвитку медичної галузі в Україні є стандартизація освітнього процесу та підготовка кадрів відповідно до європейських норм, які включають три основні компоненти: додипломну та післядипломну освіту, а також безперервний професійний розвиток медичних працівників. Увагу науковців привертають дві останні складові. Крім інтернатури як обов'язкової форми первинної спеціалізації, у Законі України «Про вищу освіту» йдеться про новий для нашої держави напрям освіти лікарів — резидентуру, який передбачає роботу медичного працівника в університетській клініці. Цей підхід широко застосовується в багатьох прогресивних європейських державах і є ефективним методом отримання практичних знань та досвіду роботи для подальшої самостійної практичної діяльності лікаря. Розроблена нашою академією нова структура післядипломної освіти в Україні включає: навчання в інтернатурі за 16 лікарськими спеціальностями протягом 2-3 років (65-70% усіх посад), проходження резидентури за 47 лікарськими спеціальностями протягом двох років, наступну спеціалізацію (30-35% посад) та подальший безперервний професійний розвиток. Така схема навчання лікарів є прототипом європейської системи. Її впровадження в Україні — цільова мета реформування медичної галузі.

Представлені під час основної частини конгресу доповіді стосувалися менеджменту загрози переривання вагітності, гестозів вагітних, резус-конфлікту матері та плода, невідкладних станів в акушерстві та гінекології. Запрошені спікери обговорили проблеми, пов'язані з діагностикою та лікуванням екстрагенітальної патології вагітних, полікістозу яєчників, ендометріозу та онкологічних захворювань органів репродуктивної системи. Окрему секцію було присвячено ендоскопії, малоінвазивним та допоміжним репродуктивним технологіям, суперечливим питанням ультразвукової діагностики та медичної генетики. Для більш детального розгляду різних аспектів репродуктивного здоров'я жінки до участі в конгресі були запрошені не тільки акушери-гінекологи, а й ендокринологи, гінекологи-онкологи, спеціалісти ультразвукової діагностики та генетики, неонатологи та лікарі інших спеціальностей.



Великий інтерес присутніх викликала доповідь почесної гості зі Швеції, професора Інституту клінічних досліджень Департаменту акушерства і гінекології Каролінської університетської клініки та Каролінського інституту (м. Стокгольм, Швеція), доктора медицини та філософії Соні Андерссон, яка поділилася з учас-

никами заходу власним досвідом впровадження скринінгової програми раку шийки матки у Швеції.

— Рак шийки матки характеризується високим рівнем поширеності серед жіночого населення світу і займає велику частку у структурі смертності від онкологічних захворювань. Тому профілактика цієї патології передбачає впровадження ефективної скринінгової програми. У Швеції протягом останніх десятиліть вдалося істотно знизити поширеність цього захворювання, що підтверджують дані статистичних досліджень. Кожна жінка повинна усвідомити, що рак шийки матки — це не захворювання «одного дня», а тривалий та багатоетапний процес. Тому важливою умовою ефективності скринінгу є періодичне проведення профілактичних досліджень. Виявлення патологічних змін епітелію шийки матки на ранніх стадіях дозволяє запобігти прогресуванню дисплазії та подальшій малігнізації. Ще один не менш важливий критерій якості скринінгу — це діапазон охоплення жіночого населення, який, відповідно до європейських стандартів, має становити на менше ніж 85%. Упровадження якісної скринінгової програми з метою виявлення преінвазивних захворювань шийки матки має бути пріоритетним напрямом надання кваліфікованої гінекологічної допомоги жіночому населенню у кожній країні.

Використання мультидисциплінарного підходу до вирішення суперечливих питань акушерсько-гінекологічної сфери — це прогресивний метод поліпшення надання медичної допомоги жіночому населенню України. Залучення експертів суміжних вузьких спеціальностей до участі у таких заходах дозволяє розширити усталені уявлення та пізнати нові аспекти певної проблеми. I Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів» став майданчиком для обміну безцінним досвідом між вітчизняними науковцями, лікарями-практиками та представниками європейської медичної спільноти. Новітні досягнення науково-технічного прогресу вимагають від медичних працівників відповідних знань та вмінь, тому безперервний професійний розвиток — це невід'ємна складова діяльності сучасного лікаря.

Із найбільш цікавими доповідями, представленими у рамках заходу, нашим читачам пропонуємо ознайомитися на сторінках цього і наступних тематичних номерів.

Підготувала Ілона Цюпа

babystart®

Наша місія: Допомогати парам
ставати родинами!

ЩАСТЯ СТАТИ МАМОЮ



FertilCare™

вітамінно-мінеральний комплекс посилений *L-аргініном* та *L-таурином*,
для жінок, які планують вагітність



www.fertilcare.com.ua



ЩАСТЯ СТАТИ ТАТОМ



FertilMan plus™

посилений вітамінно-мінеральний комплекс с *L-карнітином* та *L-аргініном*
для покращення чоловічої репродуктивної функції

www.fertilmanplus.com.ua

Виробник: BabyStart (Великобританія).



Планирование беременности: готовимся правильно

В настоящее время проблемы здоровья населения, рождаемости и перспективы демографии являются одними из ключевых для современной Европы. В связи с этим снижение мужской и женской фертильности приобретает особое значение. К сожалению, сегодня приходится говорить об общем уровне снижения фертильности и в Украине. Проблемы с зачатием, вынашиванием, бесплодием – с этими и другими нарушениями обращаются к врачам репродуктивных центров тысячи пациентов, они обсуждаются на форумах и пабликах в социальных сетях. Бесплодие – это, безусловно, серьезнейшая медицинская проблема, с которой сталкиваются около 15% пар в европейских странах и США и до 30% – в странах Центральной Африки и Азии (В.А. Божедомов и соавт., 2015).

В четверти случаев бездетность пары обусловлена мужским бесплодием, и в половине случаев она так или иначе связана с разного рода нарушениями у мужчин (Guidelines on Male Infertility, 2013). Примечательно, что, несмотря на усилия врачей и ученых всего мира, проблема с каждым годом усугубляется.

Сегодня ведущими лабораториями разрабатываются комплексные препараты, действие которых направлено на устранение множества причин снижения фертильности – как мужской, так и женской.

Совсем недавно на украинском фармацевтическом рынке появились новые препараты от британской компании Babystart – FertilMan plus® и FertilCare®. Попробуем разобраться в преимуществах этих новинок.

FertilMan plus® представляет собой усиленный витаминно-минеральный комплекс, содержащий терапевтические дозы L-карнитина и L-аргинина (1200 мг и 280 мг соответственно), а также целый ряд витаминов, минералов и пептидов-антиоксидантов (коэнзим Q10, фолиевая кислота, селен, медь, магний, железо, цинк, L-глутатион, L-таурин, витамины A, B₁, B₂, B₃, B₆, B₁₂, C, E, D₃, PP). Компоненты и их количество подобраны специально для эффективного улучшения качества спермы и скорейшего восстановления мужской репродуктивной функции.

Многочисленные клинические исследования доказали важную роль комбинации высоких доз L-карнитина и L-аргинина в сперматогенезе. Эти аминокислоты оказывают влияние на подвижность сперматозоидов, их морфологию и концентрацию (M. Scibona et al., 1994). Эффект реализуется прежде всего за счет выраженных антиоксидантных свойств. В последние годы проведено ряд исследований, подтвердивших, что при снижении фертильности происходит накопление продуктов липопероксидации в семенной жидкости по сравнению с фертильными донорами. Очевидно, что нормализация антиоксидантных характеристик семенной жидкости является обязательной предпосылкой восстановления оплодотворяющей способности эякулята. L-карнитин также участвует в метаболизме жирных кислот в цикле Кребса, благодаря чему обеспечивает клетки энергией, которая, в частности, используется для созревания, движения сперматозоидов и процесса сперматогенеза. Согласно клиническим исследованиям (L. Mongioi et al., 2016; X.J. Shang et al., 2015) L-карнитин достоверно увеличивает подвижность сперматозоидов, их концентрацию, количество спермы и вероятность зачатия. Кроме того, он защищает сперматозоиды от окислительного повреждения, удаляя избыточный клеточный ацетил-КоА.

L-аргинин представляет собой аминокислоту, которая играет важную роль в пластическом и энергетическом обмене, регулируя иммунные и метаболические процессы. Большинство эффектов L-аргинина связывают с тем, что он является предшественником оксида азота (NO). L-аргинин и NO принимают участие в регулировании деятельности половой системы мужчин и женщин, особенно при эректильной дисфункции (ЭД) (А.И. Бойко и соавт., 2016). Установлено, что основным веществом, влияющим на кровоток в половом члене, является NO. Снижение способности эндотелиальных клеток к выработке NO зачастую является основной причиной развития ЭД как функционального, так и органического характера. Эффективность L-аргинина при ЭД доказана в ряде как зарубежных, так и украинских исследований (Y. Neuzillet et al., 2011; J. Chen et al., 1999; И.И. Горпинченко, 2013). Кроме позитивного воздействия на ЭД, L-аргинин является мощным антиоксидантом, стимулирующим процессы сперматогенеза, улучшающим количество и подвижность сперматозоидов (T. Silva et al., 2014).

Как уже отмечалось, FertilMan plus® содержит ряд других компонентов, каждый из которых влияет на отдельные звенья патогенеза снижения фертильности. Так, L-таурин повышает двигательную активность, выносливость и жизнеспособность сперматозоидов, L-глутатион является мощнейшим антиоксидантом, предотвращая преждевременную гибель сперматозоидов за счет стабилизации клеточной структуры и мембранопротекции клетки от перекисного окисления липидов. Селен играет важнейшую роль в созревании сперматозоидов, цинк необходим для их формирования (участвует в делении клеток), а также для поддержания нормального уровня тестостерона. Витамины А и Е необходимы для стабилизации мембран сперматозоидов, кроме того, они участвуют в регуляции сперматогенеза, увеличении подвижности сперматозоидов. Витамин С защищает ДНК сперматозоидов от повреждения свободными радикалами, увеличивая таким образом численность жизнеспособных сперматозоидов, улучшает их подвижность и морфологию. Витамины группы В, как известно, отвечают за нормальное функционирование нервной системы и энергетический обмен в организме, обеспечивая защиту от эмоционально-стрессорных воздействий и нормализацию метаболизма сперматозоидов.

Как видим, состав FertilMan plus® позволяет мультитаргетно воздействовать на проблему снижения фертильности. При этом отсутствие лекарственных взаимодействий позволяет параллельно назначать пациенту ряд других необходимых препаратов (для лечения ЭД, воспалительных заболеваний мочевых путей, простаты, антигипертензивные средства, антидепрессанты, антибиотики и т.д.).

Эффективность состава FertilMan plus® была доказана в ряде клиник Европейского Союза (ЕС), и, как результат, польская Ассоциация андрологов с 2016 года включила его в свои рекомендации при планировании зачатия.



Однако зачатие, очевидно, может стать проблемой не только по вине мужчины. Роль женщины и готовность ее организма к этому процессу – не менее важны. Зачатие и последующая беременность – это сочетание множества идеально скоординированных физиологических процессов, каждый из которых должен происходить в правильной последовательности и в нужном ритме.

Эти процессы в организме женщины включают в себя регулярный менструальный цикл, созревание женской яйцеклетки, овуляцию, прохождение яйцеклетки через маточную трубу и имплантацию оплодотворенной яйцеклетки в подготовленную для этого слизистую оболочку матки, вынашивание беременности и, конечно же, дальнейшие роды. Для успешной беременности все эти процессы должны работать гармонично и слаженно. Безусловно, без регулирующих факторов в виде аминокислот, микроэлементов и витаминов современной женщине обойтись непросто. Именно по этой причине назначение витаминно-минеральных комплексов для беременной или женщины, только планирующей зачатие, сегодня стало абсолютной нормой в акушерско-гинекологической практике.



Примечательно, что большинство «витаминов для беременности» фактически предназначены не для женщины, а для плода. Они создают условия для нормального его развития на протяжении всей беременности, не учитывая процесс созревания яйцеклетки и зачатия.

Например, большинство таких комплексов включают фолиевую кислоту, которая профилактирует развитие дефектов нервной трубки, и/или кальций, который важен для формирования костной системы. При этом зачастую забывают, что в первую очередь к беременности должен быть подготовлен женский организм. Фертильный комплекс FertilCare® «заботится» не только о развитии будущего ребенка, но и о подготовке женского организма к беременности. Уникальная композиция FertilCare® призвана помочь женскому организму повысить свою способность к зачатию и вынашиванию плода.



Препарат содержит терапевтические концентрации L-таурина и L-аргинина, мощный антиоксидантный комплекс (фолиевая кислота, витамины Е, С, А, К, цинк, селен, медь, L-глутатион, L-карнитин). Благодаря синергетическому действию L-аргинина и L-таурина повышается приток крови и клеточная перфузия в матке, эндометрии и яичниках женщины, происходит нормальное созревание яйцеклетки, эндометрий правильно развивается и подготавливается к оптимальной имплантации оплодотворенной яйцеклетки (С. Battaglia et al., 1999; А. Takasaki, 2010). Состав и дозировка антиоксидантного комплекса препарата FertilCare® научно обоснованы и специально подобраны с учетом потребности женщины, планирующей зачатие и беременность. Так, с его помощью поддерживается нормальная работа яичников и нормализуется гормональный фон женщины, органы женской репродуктивной системы получают протекцию от влияния свободных радикалов, обеспечивается сохранность и улучшается подвижность сперматозоидов в секрете влагалища, повышается вероятность успешной беременности (Н.А. Нашивочникова и соавт., 2015).

Важно отметить, что FertilMan plus® и FertilCare® произведены в Великобритании и отвечают высоким стандартам качества GMP. Препараты содержат чистые, научно обоснованные соединения с известными и доказанными эффектами, придавая продуктам высокий европейский статус качества.

В Украине препараты FertilMan plus® и FertilCare® были презентованы в ходе международного симпозиума Украинской ассоциации репродуктивной медицины «Теория и практика репродукции человека», состоявшегося 25-27 мая в г. Черновцы. На конференцию собрались сотни специалистов в области репродуктивного здоровья – врачи-репродуктологи, акушеры-гинекологи, урологи, генетики, семейные врачи и т.д. из Украины, стран СНГ и ЕС. Компания Babystart на специальном стенде представила новые препараты, что привлекло заслуженное внимание практикующих врачей. Данная презентация послужила стартом успешного внедрения препаратов FertilMan plus® и FertilCare® в украинскую клиническую практику.

Подготовила **Александра Меркулова**



Мочекаменная болезнь: свежий взгляд на проблематику

Клиническая урология представляет собой яркий пример того, как внедрение новых технологий приводит к качественному перевороту, влекущему за собой разработку принципиально новой диагностико-лечебной тактики ведения пациентов. 15-17 июня в Торгово-промышленной палате (г. Киев) состоялся конгресс Ассоциации урологов Украины. Это знаковое событие вызвало живой интерес многочисленной профессиональной аудитории благодаря не только инновационным методам презентации медицинских технологий и достижений, но и выступлениям авторитетных специалистов мирового класса по актуальным проблемам современной урологии. План мероприятия включал пленарное заседание Ассоциации эндоскопической урологии, во время которого широко освещались вопросы эндоскопического лечения мочекаменной болезни (МКБ).

История, задачи, достижения, современные исследовательские и образовательные возможности Всемирного эндоурологического общества были представлены одним из хедлайнеров пленарного заседания, профессором кафедры урологии Калифорнийского университета (г. Ирвин, США), доктором медицины Жамшидом Охуновым.



— Всемирное эндоурологическое общество (World of Endourology Society, WSE) было основано в 1983 году профессором Артуром Смитом, который впервые ввел в медицинский обиход термин «эндоурология». В настоящее время общество насчитывает более 1683 членов из 69 стран мира; в некоторых странах — Великобритании, Японии, Турции, Италии и др. также действуют и самостоятельные подобщества эндоурологии.

Началом эры эндоурологии можно считать наложение первой перкутанной нефростомы (1980-е годы); проведение первой перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ) и эндопиелотомии при обструкции пиелoureтерального сегмента (ПУС), первой линейной скорости кровотока (ЛСК) нефрэктомии (1991), пиелопластики (1993), уретероимплантации; внедрение уретральных стентов.

Фундаментальное Руководство по эндоурологии, называемое The Bible of Endourology (Библия эндоурологии, или Смитсоновский учебник по эндоурологии) регулярно переиздается последние 20 лет и содержит детальную информацию по каждой эндоурологической процедуре. Новый выпуск данного Руководства впервые планируется и на русском языке — с тем, чтобы сделать доступным обмен опытом для более широкой аудитории эндоурологов. Надеемся, что конгресс Ассоциации урологов станет платформой для расширения сотрудничества и для коллег из Украины.

Первый номер журнала по эндоурологии (Journal of Endourology) вышел в 1983 году; его версия издается с 1987 года (импакт-фактор 2,2). Журнал выгодно отличается тем, что на его страницах регулярно представлено мнение большого числа экспертов, оценивающих качество и достоверность разнообразных исследований, а также что молодые ученые и специалисты получают возможность опубликовать здесь свои работы. Представляется интересной и заслуживающей внимания видеоверсия журнала, включающая более 1500 видеоматериалов, которые постоянно обновляются и доступны членам Всемирного общества эндоурологов в любой момент.

Членство во Всемирном обществе эндоурологов открывает широкие возможности для его участников. Ежегодный конгресс эндоурологов — это масштабное событие, на котором собираются более 2500 авторитетных экспертов из разных стран, проводятся мастер-классы, мероприятия по обмену опытом на различных дискуссионных платформах в разных странах. Например, в этом году конгресс Всемирного общества эндоурологов будет

проходить в Ванкувере (Канада), а в 2018-м — в Париже, и мы ждем наших украинских коллег.

Для молодых специалистов большой интерес представляет возможность получения последилового образования и прохождения практики, для более опытных коллег мы предлагаем широкое сотрудничество в рамках различных программ. Более детальную информацию можно найти в соответствующих источниках в интернете.

Собственным опытом в применении различных методов визуализации в диагностике уролитиаза поделился доктор медицины, профессор Томас Тейли (отделение урологии Университетского госпиталя Гента, Бельгия):



— При госпитализации пациента с уролитиазом перед врачом возникает ряд задач. Так, в приемном отделении сразу следует определиться с необходимостью urgent-помощи пациенту (первичная, вторичная, третичная). Перед тем как назначить лечение, нужно учесть все данные, влияющие на процедуру, а непосредственно

после оперативного лечения — решить вопрос о целесообразности дальнейшего пребывания в стационаре. Ближайшие результаты лечения зависят от того, успешно ли была проведена операция, а отдаленные — от успешности профилактики рецидива. Кроме того, важными факторами, от которых зависит успех лечения пациента с уролитиазом, являются наличие соответствующего оборудования на каждом этапе оказания медицинской помощи, расположение госпиталя (город, районный центр, отдаленная локализация), наличие необходимого персонала (радиолог-техник, врач-радиолог, уролог, врач приемного отделения), а также время поступления пациента (дневное или ночное с необходимостью вызова специалистов).

Как известно, методы визуализации камней отличаются по специфичности и чувствительности. Так, чувствительность ультразвукового исследования (УЗИ) составляет 25-60%, а специфичность — около 85-95%, что позволяет определять эктазию чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), но не позволяет визуализировать большинство камней мочеточников.

Обзорная урография применима для визуализации рентгенопозитивных камней, но для гидронефроза — скорее нет; чувствительность этого метода составляет около 60%, а специфичность — до 75%. Внутривенная урография дает много информации в силу использования контраста; ее чувствительность и специфичность составляют 70 и 95% соответственно.

Применение компьютерной томографии (КТ) позволяет визуализировать все виды камней, гидронефроз, уриному, а попутно — и другую патологию; чувствительность и специфичность данного метода обследования составляют 95%.

Дополнительной важной информацией, влияющей на качество визуализации, является плотность камня, расстояние от него до кожи, а также наличие сопутствующей патологии.

При выборе того или иного метода визуализации в урологии необходимо помнить, что каждый из них имеет определенные ограничения. Так, точность верификации уролитиаза при помощи УЗИ в значительной степени зависит от опыта врача, данный метод обследования высокоспецифичен при гидронефрозе, однако не позволяет диагностировать камни в мочеточнике. При этом не все камни мочеточника вызывают гидронефроз — 11% случаев уролитиаза им не сопровождаются. Для хорошо выполненного УЗИ характерны три важных признака мочевого камня: гиперэхогенный фокус; акустическая тень и doppler-аспект. Важным также является измерение акустической тени, позволяющее избежать ошибок в определении размеров камня.

Низкодозовая КТ считается более чувствительным и специфичным методом обследования, позволяющим визуализировать камни <3 мм. Однако такие факторы, как доступность для пациента, факт облучения и наличие ожирения у больных, увеличивающее дозу облучения (и, соответственно, уменьшающее точность диагностики), ограничивают его применение.

Для того чтобы определить, кому показано КТ, а кому достаточно УЗИ, используется шкала STONE, которая учитывает пол пациента (sex), время (timing), локализацию камня (origin), наличие тошноты (nausea) и гематурии (erythrocytes). Необходимо отметить, что при обращении пациента с почечной коликой и необходимости оказания неотложной помощи пациенту с уролитиазом применение УЗИ для установления первичного диагноза оправдано и не становится причиной пропуска чего-либо важного у пациента.

Не следует забывать и о таком рутинном, доступном, простом в выполнении, однако чрезвычайно информативном методе обследования, как общий анализ мочи. Как известно, кислая (≤ 6) pH мочи является значимым фактором образования уратов; определение макрогематурии при почечной колике, глюкозурии при сахарном диабете, протеинурии ≥ 1 г и т.п. является важным фактором в процессе верификации диагноза и при определении дальнейшей тактики лечения пациента с уролитиазом.

В заключение можно сделать ряд следующих выводов:

1. Метод визуализации зависит от госпиталя, времени суток и возможностей приемного отделения.
2. При почечной колике золотым стандартом обследования является КТ, которая к тому же дает дополнительную информацию при планировании лечения конкретного пациента.
3. Протокол низкодозовой КТ рекомендуется обсуждать с радиологом.
4. Проведение первичного УЗИ при почечной колике не задерживает начала лечения и не пропускает жизненно важную информацию о пациенте.
5. Для более точного определения размеров камня необходимо измерять его акустическую тень и применять ультразвуковую доплерографию (УЗДГ).
6. Необходимо учитывать, что при почечной колике макрогематурия часто отсутствует, а определение pH мочи может помочь в выборе метода лечения конкретного пациента.

Упрощенный подход в лечении МКБ с использованием метода перкутанного доступа под эндоскопическим наведением представил доктор медицины, профессор Жамшид Охунов.

— Почему речь идет о способе доступа в ЧЛС почки при ПНЛТ? Потому что именно доступ является наиболее сложной частью этой процедуры. Как известно, ПНЛТ является золотым стандартом при удалении больших (≥ 2 см) камней почек. При этом существует так называемая «кривая обучения», при которой урологу в среднем необходимо выполнить от 60 до 90 процедур для достижения «плато», чтобы проводить ПНЛТ без осложнений. В США только 20% урологов самостоятельно выполняют доступ при ПНЛТ, а в остальных случаях это прерогатива радиологов. Соответственно, из-за сложности доступа в ЧЛС почки при ПНЛТ было предложено множество его модификаций.

История вопроса об эволюции способа доступа при ПНЛТ вкратце выглядит следующим образом.



В 1995 году М. Grasso и соавт. впервые был предложен (как один из вариантов) эндоскопический контроль в качестве своеобразной спасительной процедуры; в 2005 году R. Clayman и соавт. улучшили технику и начали рутинно использовать двойной доступ при ПНЛТ.

С чего начинается собственно процедура ПНЛТ? С предоперационной подготовки, которая включает:

- получение добровольного информированного согласия пациента;
- пероральный прием пациентом тамсулозина в дозе 0,04 мг в течение 1 недели до ПНЛТ;
- максимальная санация моче («стерильная моча») посредством борьбы с культурами бактерий — назначение ципрофлоксацина в дозе 250 мг в течение 1 недели до ПНЛТ;
- подготовка хирургической бригады.

Сама процедура ПНЛТ состоит из пяти шагов:

1. Укладка пациента на операционном столе.
2. Ретроградная подготовка доступа:
 - цистоскопия в положении пациента на животе и установка проводника;
 - установка кожуха в мочеточник;
 - установка катетера Фолея;
 - фиброуретероскопия.
3. Пункция ЧЛС:
 - воздушная пиелограмма;
 - пункция ЧЛС под прямой визуализацией.
4. Достижение through-and-through-доступа.
5. Дилатация тракта ЧЛС почки.

Следует отметить, что необходимо удерживать пациента в положении на животе в течение всех этапов процедуры, сохраняя визуализацию, что позволяет избежать кровотечений и других осложнений ПНЛТ.

В настоящее время ведется определенная дискуссия по поводу целесообразности использования кожуха из-за его высокой стоимости и удлинения времени проведения процедуры. Однако в процессе многолетней работы нами получены доказательства, свидетельствующие о необходимости наложения кожуха:

- безопасность для пациента (предотвращение ишемии мочеточника и повреждения уретры, улучшение визуализации);
- эффективность (возможность беспрепятственного наложения кожуха свидетельствует об отсутствии камней в мочеточнике);
- параметры операции практически не изменяются (простота введения кожуха не увеличивает время операции, а высокая стоимость не должна составлять проблему при адекватной и развитой системе здравоохранения);
- использование кожуха облегчает выведение камней и оптимизирует интратенальное ирригационное давление во время операции, повышает эффективность ПНЛТ и снижает вероятность послеоперационных осложнений.

В целом техника выполнения ПНЛТ двойным доступом имеет целый ряд преимуществ. Эндоскопическое наведение во время операции позволяет достигнуть оптимальной техники дальнейшего выполнения процедуры с возможностью изменения операционных задач, упрощения принятия решения о выборе между уретероскопией и ПНЛТ с обсуждением такого решения с пациентом. Принятие решения об оптимальности применения пробной уретероскопии рассматривается в каждом конкретном случае и зависит от анатомических особенностей пациента, самой возможности выполнения маневра и визуализации, а также ответа на лазерную терапию. Дополнительным преимуществом применения ПНЛТ с двойным доступом служит объединение всего мочевого выделительного тракта с помощью выполнения ретроградного и антеградного (при необходимости) доступа одновременно.

Суммируя все вышеизложенное, можно сделать следующие выводы:

1. ПНЛТ под эндоскопическим контролем — это высокоэффективная и хорошо отработанная методика, дающая возможность принятия интраоперационного решения о методе выбора операции.
2. Перкутанный доступ под эндоскопическим наведением облегчает работу уролога.
3. Способами повышения безопасности ПНЛТ являются: снижение времени облучения и риска кровотечений, увеличение stone-free-уровня, а также уменьшение количества осложнений.

О возможностях улучшения результатов уретероскопического лечения камней мочеточника рассказал **доктор медицины, профессор Томас Тейли**.

— Процедура фиброуретероскопии состоит из пяти «простых» шагов: достижение доступа в мочеточник при помощи проводника; установка кожуха (при

необходимости); удаление камня мочеточника; выход и дренирование мочеточника.

Как известно, обеспечение доступа — самая сложная часть процедуры. Стандартный доступ обеспечивается с помощью цистоскопа, однако улучшенного доступа можно достигнуть минуя цистоскопию — применив уретроскоп. Такой метод позволяет уменьшить время процедуры, поскольку отпадает необходимость смены инструмента, однако могут возникнуть затруднения в случае наличия стента или других последствий предыдущих хирургических вмешательств, а также дивертикулов. При достижении доступа обычно используется только один проводник; второй может понадобиться в случае необходимости симультанного обеспечения нескольких входов («каменная дорожка» после дистанционной литотрипсии, инфекция и пр.)

Возвращаясь к дискуссии о необходимости использования кожуха при доступе в мочеточник, можно утверждать, что рутинно он не является необходимым. Следует заметить, что кожух далеко не всегда можно продвинуть вверх; затруднения возникают в случае наличия инфекции, большого объема камней мочеточника или их инфицирования, а также обнаружения нескольких входов для удаления фрагментов камня. При этом необходимо постоянно помнить о внутрипочечном давлении.

Следует отметить, что предварительное стентирование может значительно снизить вероятность неудач при достижении доступа в мочеточник и наложении кожуха. Дополнительным аргументом также является повышение stone-free-уровня для камней почек. Аргументами «против» служат такие факторы, как применение дополнительной процедуры, в которой нет необходимости в 84-92% случаев, появление симптомов ирритации из-за наличия в мочеточнике стента, отсутствие проспективных рандомизированных данных.

Выбор размеров и дизайна кожуха зависит от анатомических особенностей и роста пациента, а также личных предпочтений врача. Считается, что чем меньший размер уретроскопа и кожуха, тем лучше; меньший размер уретроскопа, а также назначение альфа-блокаторов перед операцией снижают риск неудачи процедуры.

Третий шаг фиброуретероскопии — дробление камня мочеточника. Как только осуществлен доступ в ЧЛС, необходимо оценить размеры камня; затем выполняется репозиция камня удобным для уролога способом, при этом установки для дробления камня в пыль зависят от его плотности и состава, а также наличия лазер-световода.

Четвертый шаг состоит в разработке стратегии выхода из мочеточника и его дренировании. В этом случае необходимость стентирования мочеточника отсутствует, если нет фрагментов камня, значительной гематурии, показаний к повторной уретероскопии и повреждений мочеточника при осмотре или отека слизистой в месте локализации камня. Также отпадает необходимость стентирования при использовании кожуха, если уже стоял стент или уретероскопия прошла без осложнений.

В заключение можно обобщить важные моменты, помогающие повысить эффективность уретероскопического лечения камней мочеточника.

1. При уретероскопии всегда используется проводник.
2. Кожух необходим далеко не всегда, однако его выбор для скопа должен быть правильным.
3. Не ко всем мочеточникам можно достичь первичного доступа, поэтому не следует применять усилия по отношению к мочеточнику.
4. При наличии риска инфицирования необходимо поддерживать максимально низкое ирригационное давление во время процедуры.
5. Доступ к мочеточнику может облегчить прием пациентом альфа-блокаторов в течение 1 недели перед процедурой.
6. Перед дроблением камня необходимо убедиться, что изгиб скопа всегда выше верхнего края кожуха.
7. Репозицию камня следует выполнять удобным для врача способом.
8. Установки лазер-машины подбираются в зависимости от размеров, состава и плотности камня.
9. По завершении процедуры необходимо осмотреть мочеточник на предмет отсутствия перфорации, отека, а также убедиться в отсутствии крупных резидуальных фрагментов камня.
10. При наличии показаний рекомендуется предварительно устанавливать в мочеточник стент.

Современную классификацию нефролитиаза с позиции перкутанной литотрипсии представил **доктор медицинских наук, профессор Сергей Николаевич Шамраев (ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев)**.



— Актуальность проблемы МКБ резко возросла в связи с прогрессирующим распространением болезни: в 2014 году эта патология была зарегистрирована у 7% женщин и 10% мужчин. При этом, несмотря на совершенствование техники ПНЛТ, все еще наблюдается высокий процент осложнений, в значительной мере обусловленный применением данной проце-

дуры для удаления крупных почечных камней, а у 48,6% пациентов в течение 5 лет развивается рецидив МКБ.

При проведении ПНЛТ визуализация играет ключевую роль. Методы предоперационной визуализации, применяемые эндоурологами, различны, каждый из этих методов имеет определенные преимущества и ограничения, однако золотым стандартом считается КТ. При этом следует заметить, что максимально допустимая лучевая нагрузка на человека в течение года составляет 50 мЗв; при проведении КТ брюшной полости с контрастом лучевая нагрузка — 20 мЗв, без контраста — 10 мЗв. Давность проведения КТ не должна превышать двух месяцев до даты вмешательства; если прошло более двух месяцев, то рекомендуется повторить исследование без контраста с целью уменьшения лучевой нагрузки.

Визуализация с помощью КТ (с контрастом или без) позволяет получить изображения поперечных, сагиттальных и фронтальных срезов, а также моделировать 3D-реконструкцию. Для правильной оценки расстояния от кожи до камня КТ рекомендуется проводить в положении пациента лежа, при этом предпочтительнее на животе; правая почка смещается глубже в брюшную полость на 2,6 см, а левая — на 1,8 см, что способствует лучшей их визуализации.

Факторами риска, ассоциированными с КТ, являются:

- характеристика камня (размер, локализация, плотность, количество чашечек);
- индивидуальные особенности анатомии почки (дивертикул чашечки, подковообразная почка и пр.);
- характеристики пациента (особенности телосложения, индекс массы тела, сопутствующие заболевания, spina bifida).

Для оценки результатов КТ или stone-нефролитометрии используют 5 критериев: размер камня (stone size), длину перкутанного тракта (tract length / skin-to-stone distance), обструкцию (obstruction), число вовлеченных в процесс чашечек (number of involved calyces) и плотность камня (essence stine density). Система stone-нефролитометрии была разработана профессором Жамшидом Охуновым в 2012 году для оценки сложности клинического случая и прогнозирования результатов ПНЛТ. Потенциальными преимуществами данной системы являются:

- возможность предоперационного обсуждения лечения с пациентом;
- планирование вмешательства;
- оценка результатов;
- стандартизация академической отчетности.

По размерам камни делятся на 4 степени: первая — до 399 мм², вторая — 400-799 мм², третья — 800-1600 мм², четвертая — более 1600 мм².

Определение длины перкутанного тракта необходимо для оценки потенциально возможных проблем со стороны соседних органов; длина тракта выше у пациентов с ожирением; определение данного параметра дает возможность планирования доступа как с помощью ригидного, так и гибкого фиброскопа, его модификаций.

Определение плотности камня необходимо для выбора способа лечения: при высокой плотности показана пневматическая и/или лазерная ПНЛТ, при низкой — ультразвуковая.

Таким образом, адекватная предоперационная визуализация, верификация диагноза на основе современной классификации нефролитиаза с применением системы stone-нефролитометрии позволяет спланировать и провести ПНЛТ на высоком уровне, предупредить возможные послеоперационные осложнения, а также возникновение рецидивов МКБ. Система stone-нефролитометрии позволяет отечественным эндоурологам классифицировать и анализировать результаты проведенных ПНЛТ, сравнивать их с достижениями коллег из других стран, а также служит площадкой для профессиональной коммуникации на международных конгрессах и симпозиумах.

Продолжение на стр. 18.

Мочекаменная болезнь: свежий взгляд на проблематику

Продолжение. Начало на стр. 16.

Об актуальности проблемы нефролитиаза в мире и о современных взглядах на его лечение и профилактику рассказал доктор медицины Аурус Доурадо (Центр рака госпиталя Сан-Маркос, г. Сальвадор, Бразилия).



— Проблема нефролитиаза в мире с каждым годом приобретает все большую актуальность вследствие роста заболеваемости среди молодого трудоспособного населения. Например, в США ежегодные потери экономики, связанные с утратой трудоспособности, оцениваются в 5 млрд долларов. В Германии пик заболеваемости нефролитиазом регистрируется среди людей

наиболее трудоспособного возраста 35–49 лет, что составляет около 40% взрослого населения, при этом мужчины болеют чаще, чем женщины.

Рецидивирующий нефролитиаз приводит к различным неблагоприятным исходам (острые и хронические болезни почек, почечная недостаточность и др.). Проблемой нефролитиаза как изначально метаболическим расстройством приходится заниматься педиатрам, семейным врачам, эндокринологам, диетологам, нефрологам, однако в итоге данное заболевание у взрослых лечат урологи. Первичная профилактика образования камней в почках практически не проводится — только вторичная. При этом после лечения у пациентов наблюдается частое рецидивирование заболевания: в течение 5 лет — у 40–50%, в течение 10 лет — у 60% больных. В то же время у пациентов, получающих профилактическое лечение, существенно

снижен риск развития рецидива нефролитиаза: в течение 10 лет — у 20%, в течение 20 лет — у 40% больных.

Стратегия лечения и предупреждения рецидивирования нефролитиаза подразумевает валидацию первичных пациентов по группам риска (высокий или низкий). У больных высокого риска наличие того или иного вида почечных камней прежде всего требует лабораторной оценки возможных метаболических нарушений в течение минимум 20 дней после приступа нефролитиаза. Для этого исследуют два последовательных образца мочи, взятых в течение 24 часов. Параллельно проводят клинический и биохимический анализы крови. На основании этих результатов пациенту даются детальные рекомендации по изменению режима питания, образа жизни, а также коррекции питьевого режима, который играет важную роль в устранении метаболических нарушений и формировании камней при нефролитиазе.

Диетические рекомендации в каждом конкретном случае различны в зависимости от вида камней у пациентов с нефролитиазом, результатов анализов мочи, наличия сопутствующих заболеваний, длительной медикаментозной терапии, а также имеющихся метаболических расстройств. Например, при гипероксалурии, сопровождающейся уменьшением диуреза, пациенту рекомендуют существенно ограничить потребление продуктов с высоким содержанием щавелевой кислоты: шоколад, орехи, шпинат, перец, витамин С, чай, сладкие газированные напитки (кока-кола). Также рекомендуется снизить потребление кальция в связи с тем, что оксалатные камни практически не растворяются.

В целом значение диеты в профилактике нефролитиаза (особенно при оксалурии) трудно переоценить; множество современных продуктов и напитков, которые

потребляются ежедневно (в первую очередь продукты быстрого питания и сладкие газировки), содержат оксалаты. К сожалению, в современных экономических реалиях диета с очень низким содержанием оксалатов практически недостижима, поэтому существенно не снижает оксалурию, о чем необходимо информировать пациентов. Однако можно и необходимо значительно снизить всасывание в кишечнике оксалатов, поступающих как во время основных приемов пищи, так и во время перекусов. Также необходимо уменьшить прием кальция вместе с пищей, что способствует снижению риска формирования камней, состоящих из кальциевой соли щавелевой кислоты.

Для своевременной коррекции метаболических нарушений, которые могут провоцировать развитие нефролитиаза, клиницистам необходимо регулярно контролировать побочные эффекты медикаментозной терапии у пациентов с помощью соответствующих лабораторных обследований.

Следует отметить, что пациентам с нефролитиазом необходимо повторное исследование уже имеющихся камней, особенно в случаях отсутствия ответа на лечение.

В целом общие рекомендации по коррекции метаболических нарушений и профилактике нефролитиаза сводятся к достаточному потреблению жидкости (минимум 2–2,5 л/сут); доза кальция для взрослых не должна превышать 1,0 г/сут, натрия — до 7,0 г; животного белка — 1,1 г/кг/сут. Необходимо ограничивать потребление продуктов с высоким содержанием оксалатов и уратов, желателно выпивать 1 стакан свежевыжатого апельсинового сока в день, а также увеличить потребление овощей и фруктов.

Таким образом, конгресс стал международной платформой для профессионального диалога и обмена опытом между ведущими экспертами из разных стран. Высокий статус мероприятия в очередной раз подтвержден уровнем участников и организаций, что по праву делает конгресс Ассоциации урологов Украины одним из самых значимых событий в сфере здравоохранения.

Подготовила **Наталья Позднякова**



ДАЙДЖЕСТ

УРОЛОГІЯ

Потенціал мікроРНК як біомаркерів раку простати

Короткі некодуючі РНК, що відомі як мікроРНК (мРНК), контролюють експресію білків шляхом деградації РНК або інгібування трансляції. мРНК впливають на широкий діапазон біологічних процесів і часто бувають дисрегульованими в пацієнтів із злоякісними пухлинами. Це сімейство дрібних молекул РНК є потенційно цінними маркерами для діагностики, визначення прогнозу й вибору методу лікування для пацієнтів із раком передміхурової залози (РПЗ), а також потенційною основою для препаратів (аналоги мРНК) або мішеней для їх дії (анти-мРНК) у лікуванні РПЗ.

Мета. Скласти огляд доступних наразі даних про мРНК як можливих біомаркерів РПЗ і потенційних інструментів для раннього виявлення захворювання та визначення прогнозу.

Матеріали та методи. Виконано систематичний огляд за допомогою пошуку в базі даних PubMed англomовних статей із використанням комбінації таких пошукових запитів: мікроРНК, мРНК, рак, рак простати, профілювання мРНК, діагностика, прогноз, відповіді на терапію і предиктивний маркер.

Синтез матеріалу. Узагальнено наявну літературу про профілювання мРНК для виявлення РПЗ, визначення прогнозу й відповіді на терапію. Статті вивчали з метою визначення загальних наукових рекомендацій, які в майбутньому можуть бути впроваджені в рутинну клінічну практику.

Висновок. мРНК — важливі регулятори біологічних процесів, які беруть участь у прогресуванні РПЗ. Загальний профіль експресії, що характеризує кожен підтип пухлини й стадію при РПЗ, досі не був ідентифікований, що може бути пов'язано з молекулярною гетерогенністю та відмінностями в дизайні досліджень і відборі пацієнтів. Масштабних досліджень, за результатами яких може бути отримано важливу додаткову інформацію, наразі проведено не було. Тож необхідні подальші дослідження, які мають ґрунтуватися на загальних клінічних показниках і рекомендаціях, щоб валідизувати трансляційний потенціал мРНК у клінічному веденні пацієнтів із РПЗ. Такі загальні сигнатури є перспективними в цій галузі й можуть стати потенційними біомаркерами. [Linda Fabris, Yvonne Ceder et al. European Urology, Volume 70 Issue 2, August 2016, pages 312-322.](#)

Природний перебіг ангіоміоліптоми нирки

Яким є природний перебіг ангіоміоліптоми нирки (АМЛ), наразі невідомо. Рекомендації з лікування ґрунтуються на невеликих вибірках випадків і не враховують деформації результатів за рахунок відбору пацієнтів з активною симптоматикою.

Мета. Вивчити природний перебіг АМЛ нирки, у тому числі швидкість росту, розміри та клінічні прояви.

Дизайн дослідження. Використано унікальну систему пошуку радіологічних даних (Montage; Montage Healthcare Systems, Філадельфія, Пенсильванія, США) з метою ретроспективного вивчення радіологічної бази даних в академічному медичному центрі з 2002 по 2013 рік для виявлення всіх випадків АМЛ нирок. Із 2741 ідентифікованого пацієнта у 447 було три або більше доступних для аналізу зображень. Було виконано такі втручання: ангіоемболізацію, радіочастотну абляцію й призначення інгібіторів мішені рапаміцину ссавців. Основною кінцевою точкою була швидкість росту нелікованих АМЛ. Використано лінійну модель змішаних ефектів для визначення змін у швидкості росту з часом. Оцінювали взаємозв'язок між швидкістю росту, розміром і факторами з боку пацієнта, а також виконаними втручаннями.

Результати. Більшість нелікованих АМЛ (>92%) не росли у період спостереження з медіаною, що дорівнює 43 місяцям, без будь-яких відмінностей за швидкістю зростання між АМЛ ≤4 і >4 см. Більшість АМЛ зафіксовано у жінок (80%), які брали участь у спостереженні, безсимптомними були 91% пухлин. Комплекс туберозного склерозу був підтверджений у 3,8% (n=17) і проявлявся в більш ранньому віці. Медіана розміру становила 1 см, але була значно вищою при комплексі туберозного склерозу (5,5 см; p<0,001). Втручання проводили у 5,6% пацієнтів. Обмеження дослідження включали ретроспективний дизайн, негативний відбір щодо АМЛ із низьким умістом жиру й відсутність результатів гістологічних досліджень.

Висновок. Це велике одноцентрове дослідження з вивчення АМЛ підтверджує, що пухлини розміром >4 см не потребують раннього втручання лише на підставі розміру. Переважна їх більшість є спорадичними, безсимптомними й спочатку нешкідливими з незначною швидкістю росту. Отримані результати підтримують тактику початкового активного спостереження для всіх безсимптомних АМЛ. [Jaimin R. Bhatt, Patrick O. et al. European Urology, Volume 70 Issue 1, July 2016, pages 85-90.](#)

Поширеність і ремісії ніктурії

Незважаючи на те що ніктурія є важливим елементом анамнезу для прийняття рішення щодо тактики ведення пацієнтів, її природний перебіг досі залишається невивченим. Систематичний огляд здатний прояснити цю проблему, та оскільки огляди, що стосуються природного перебігу патологічних станів, наразі трапляються рідко, питання потребує застосування інноваційної методології.

Мета. Оцінити поширеність і характеристики ремісій ніктурії та удосконалити методи проведення метааналізів, присвячених природному перебігу патологічних станів.

Матеріали та методи. Проведено всебічний пошук у базах даних PubMed, Scopus і Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature, а також збірниках тез великих урологічних конференцій у період до 31 серпня 2015 року. У ході метааналізу випадкових ефектів оцінювали частоту виникнення/ремісії ніктурії; за допомогою метарегресії вивчали потенційні детермінанти гетерогенності. Дослідження поділили на категорії низького й високого ризику деформації результатів за допомогою інноваційного інструменту, спеціально розробленого для подовжніх досліджень із вивчення симптомів у загальній популяції.

Результати. Із 4165 потенційно релевантних повідомлень 16 виявилися придатними для включення. Узагальнені на підставі 13 досліджень показники (114 людино-років спостереження) продемонстрували, що річна поширеність виявилася значно асоційованою з віком: 0,4% (0–0,8%) у дорослих у віці до 40 років; 2,8% (1,9–3,7%) у дорослих у віці 40–59 років і 11,5% (9,1–14,0%) у дорослих у віці ≥60 років. З усіх пацієнтів з ніктурією 12,1% (9,5–14,7%) протягом року мали ремісію.

Висновки. Доступні дані дають змогу припустити, що початок ніктурії асоційований із віком і частота її поширеності набагато вища серед пацієнтів у віці старше 60 років; ремісія спостерігається у близько 12% пацієнтів щороку. Ці показники можуть допомогти в прийнятті рішення і консультуванні пацієнтів із приводу ніктурії.

[Jori S. Pesonen, Rufus Cartwright et al. European Urology, August 2016, Volume 70, Issue 2, pages 372-381.](#)

В.В. Спиридоненко, к. мед. н., ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ;
В.В. Козлов, к. мед. н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Вплив екстракту якірців сланких на стан чоловіків із сексуальними порушеннями

Сексуальні порушення здавна є одними з найбільш актуальних і соціально значущих проблем. Щодо них є великий досвід лікування, проте його результати не завжди задовільні. Найпоширенішими проблемами є стан еректильної дисфункції, а також інші андрологічні патології (хронічний простатит, частковий віковий андрогенний дефіцит), що характеризуються досить складними порушеннями (калькульозний процес, синдром хронічного тазового болю тощо) [113].

Протягом фактично всього часу існування людства сексуальні порушення у чоловіків лікували за допомогою лікарських рослин. Деякі з цих рослин у різні історичні періоди ставали лідерами, але потім про них забували, деякі мали лише регіональне значення, а деякі дійшли до нас із давніх-давен і застосовуються донині.

Однією з таких рослин є *Tribulus terrestris* (якірці сланкі – ЯС). Ця лікарська рослина відома зі стародавніх часів (описана у джерелах Аюрведи, Сіддха, Унані). Стародавні греки застосовували ЯС при головному болю, нервових розладах та сексуальних дисфункціях. Ефекти трави якірців використовували у традиційній медицині Китаю та Індії під час лікування захворювань печінки, нирок, сечостатевої та серцево-судинної систем.

Tribulus terrestris – багаторічна рослина, широко поширена в країнах Старого Світу, в Африці, Австралії, Середземноморському регіоні, Азії, на Кавказі та інших регіонах Землі із субтропічним та тропічним кліматом.

Популярність цієї рослини зумовлена наявністю сечогінних, збуджувальних, антилітогенних, імуномодулюючих, антидіабетичних, антитоксичних, гіполіпідемічних, кардіотонічних, психотонічних, гепатопротекторних, протизапальних, знеболювальних, спазмолітичних, протипухлинних, антибактеріальних, глистогінних, антиларвіцидних, протикаріозних ефектів.

S.Chatre і співавт. (2014) представили унікальний та корисний аналіз матеріалу щодо ЯС, у якому зазначили наявність у них безлічі корисних фітоекстрактів [1]. Це ще раз підтверджує попит на застосування трави якірців як ліків або БАДів, що протягом десяти років набули значного поширення у світі [2].

Незважаючи на широке застосування якірців із давніх часів при різних патологічних станах і захворюваннях, наразі ми не маємо великого сучасного науково обґрунтованого досвіду їх застосування. З'явившись близько 10 років тому на лікарських ринках СНД та України, ця сировина мала доволі скромний досвід застосування, обмежений лише рамками чоловічого здоров'я [3].

Утім, у медичних джерелах знаходимо чимало новітніх досліджень стосовно досвіду застосування екстракту якірців сланких (ЕЯ), у яких вказується на великі можливості та перспективи його застосування.

Успішний досвід використання ЕЯ в медичній практиці протягом століть підтверджується клінічними та експериментальними науковими роботами, а різноманітність форм випуску (медичні препарати й БАДи) є свідченням того, що екстракт користується значним попитом і має великі перспективи застосування у традиційній, нетрадиційній та спортивній медицині [4].

На підставі аналізу наукових ресурсів (Medline та інших) встановлено, що найчастіше ЕЯ застосовують для підсилення лібідо, лікування уrolітіазу, при менорагіях, еректильній дисфункції, ревматичному болю, передчасній еякуляції тощо [5-7].

Ефективність застосування ЕЯ у народній медицині як афродизіаку, протизапального засобу й засобу для

лікування запалень сечостатевої системи [8] стала одним із головних мотивів активізації наукових досліджень.

У медичних практиках різних країн світу ЕЯ має найрізноманітніші аспекти застосування.

У Китаї екстракт використовують як тонізуючий та збуджувальний, антигіпертензивний, дезінфікуючий, літолітичний засіб; як стимулятор діяльності шлунково-кишкового тракту, а також запліднення; у разі захворювання очей, здуття живота, при набряках, патологічних виділеннях із піхви та сексуальних дисфункціях. В одному з найстаріших медичних трактатів Китаю – *Shen-Nong Pharmacopoeia* ЕЯ згадується як ефективний засіб лікування токсичних та обмінних захворювань печінки, маститів, метеоризму, кон'юнктивітів, головного болю, вітіліго тощо [9].

В Індії ЕЯ вважають одним із потужних аюрведичних засобів для підтримання нормального функціонування сечостатевої системи та видалення сечових каменів. В індійській фармакології ЕЯ застосовують як кардіотонічний засіб, а також при венеричних та сексуальних захворюваннях.

У Середній Азії вважають, що екстракт ефективний при різних запальних станах. Так, іше Авіценна свого часу описав лікувальні властивості якірців при пухлинах та виразках, їхню сечогінну та літолітичну дію при каменях нирок і сечового міхура. У народній медицині відвар або настій трави застосовують як тонізуючий, проносний та сечогінний засіб, а також при головних болях і кон'юнктивітах. Порошок висушених плодів колись курили при сифілісі, гонорей, інших венеричних захворюваннях.

У Радянському Союзі за результатами досліджень Тбіліського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного інституту було встановлено протівірусний, фунгіцидний, сечогінний ефект ЕЯ, сприятливий місцевий протизапальний ефект при дерматозах. Застосування ЕЯ у вигляді офіційного препарату «Трибуспонин» забезпечувало профілактичні й лікувальні ефекти при атеросклерозі, ішемічній хворобі серця, гіпертонічній хворобі, при облітеруючому атеросклерозі судин кінцівок. За даними [10], ефекти ЕЯ дають змогу застосовувати його під час лікування псоріазу, мастоцитозу, ксантом, ксантелазм, вірусних, пухирчастих та алергічних захворювань шкіри. За даними [11], терапія ЕЯ при атеросклерозі достовірно знижувала високий рівень бета-ліпопротеїдів, сприяла нормалізації сну, зменшенню головного болю, зменшенню шуму у вухах, зниженню артеріального тиску. У хворих на цукровий діабет (ЦД) на тлі атеросклерозу ЕЯ в комплексі із цукрознижувальними препаратами справляв позитивний вплив на показники ліпідного та вуглеводного обміну.

У Болгарії ЕЯ застосовують як стимулятор чоловічої сексуальної функції, при еректильній дисфункції, з метою покращення результатів у спортивній медицині, при запальних захворюваннях геніталій у жінок, з метою корекції гормонального фону при порушеннях менструального циклу тощо. Досвід болгарських учених – один із найбільш науково обґрунтованих та повних щодо визначення впливу активних сполук на гормональний статус людини



В.В. Спиридоненко

з різною патологією та спортсменів. Встановлено ефективність ЕЯ при лікуванні порушень сперматогенезу та гармонізації функції жіночої статевий системи.

В Ірані сировину *Tribulus terrestris* застосовують для подолання запальних станів різної локалізації, при захворюваннях шкіри та для підсилення лібідо в чоловіків.

В Україні та країнах СНД досвід застосування ЯС невеликий, а першим засобом, що був офіційно впроваджений у медичну практику, став препарат болгарського виробника. У фітотерапевтичному довіднику часів СРСР міститься інформація про застосування трави якірців у народній медицині для лікування сечокам'яної хвороби (СКХ) та захворювань сечостатевої системи. Протягом останніх восьми років співробітники відділу сексології і андрології Інституту урології НАМН України під керівництвом професора І.І. Горпинченка створили понад 10 наукових праць, у яких висвітлено позитивний вплив ЕЯ на організм чоловіка з покращенням сексуального та гермінативного стану.

У країнах арабського світу ЕЯ застосовують як протизапальний засіб, стимулятор сексуальності, гепатопротектор тощо. Є дані про антиканцерогенний вплив ЕЯ у разі раку шкіри, раку печінки, його протимікробну, протівірусну дію тощо.

У Туреччині екстракт застосовують для зниження високих рівнів артеріального тиску й холестерину крові, підсилення репродуктивних можливостей чоловіка, лібідо тощо.

Tribulus terrestris – однорічна рослина. У природі ЯС ростуть у степових, субтропічних і тропічних районах Азії та Європи. Ця колюча рослина стежить по поверхні ґрунту, в липні вона вкривається яскраво-жовтими квітками й колючими плодами. Як лікарську сировину використовують траву, яку заготовляють під час цвітіння та визрівання плодів: її висмикують із корінням, сушать під навісами в підвішеному стані або в подрібненому вигляді. ЯС – невибаглива культура, але вони бояться заморозків, тому збирати насіння і знімати пагони треба до їх настання. Рослина зростає на ущільнених ґрунтах, які зазнали антропогенного впливу і були витоптані тваринами, у тому числі на стежках, сільських дорогах; має підвищену стійкість до витоптування.

Фітохімічне дослідження ЯС встановило наявність у них сапонінів, флавоноїдів, глікозидів, алкалоїдів та дубильних речовин [13].

Також визначено наявність фураностанолового та спіростанолового сапонінів, тигогеніну, неогіогеніну, гітогеніну, неогіогеніну, гекогеніну, неогіогеніну, діогеніну, хлорогеніну, рускогеніну, сапогеніну тощо. Одними із провідних вважають фураностанолові глікозиди – протограцилін та протодіосцин, з яких останній є домінуючим на тлі незначного вмісту спіростанолових глікозидів [14, 15]. Кількість основних флавоноїдів перевищує у 1,5 раза [16] усі інші фракції (в тому числі кафеол, кверцетин, рутин, кемпферол тощо) [17-19]. Сучасні дослідження вказують на визначення ще декількох нових фураностанолових сапонінів, здатних стимулювати рівень статевих гормонів та лібідо [20].

Продовження на стор. 20.

Вплив екстракту ягідів сланких на стан чоловіків із сексуальними порушеннями

Продовження. Початок на стор. 19.

Упродовж останніх двох років досліджень ЕЯ було встановлено наявність 16 стероїдних сапонінів, 7 із яких раніше були невідомі.

Новітні технології 1D і 2D ядерної магнітно-резонансної спектроскопії, мас-спектрометрії та біохімічних методів визначили їхню структуру так: 26-О-β-D-глюкопіранозил-(25R)-фурост-4-ен-3 і β-2α, 22α, 26-тетрол-12-он (terrestrinin C), 26-О-β-D-глюкопіранозил-(25R)-фурост-4-ен-22α, 26-діол-3,12-діон (terrestrinin D), 26-О-β-D-глюкопіранозил-(25S)-фурост-4-ен-22α, 26-діол-3,6,12-тріон (terrestrinin E), 26-О-β-D-глюкопіранозил-(25R)-5α-фуростан-3β, 22α, 26-тріол-12-он (terrestrinin F), 26-О-β-D-глюкопіранозил-(25R)-фурост-4-ен-12β, 22α, 26-тріол-3-он (terrestrinin G), 26-О-β-D-глюкопіранозил-(1→6)-β-D-глюкопіранозил-(25R)-фурост-4-ен-22α, 26-діол-3,12-діон (terrestrinin H) і 24-О-β-D-глюкопіранозил-(25S)-5α-спіростан-3β, 24β-діол-12-он-3-О-β-D-глюкопіранозил-(1→4)-β-D-галактопіранозид (terrestris).

Крім того, було встановлено наявність терестробізаміду, трибулостерину, Нр-кумаролтирамину, терестроаміду, хегогеніну, аурантоаміду, ксантосайну, β-ситостерину, стигмастеролу [21, 22], алколоїдів — гарману, норгарману, В-карболіну [22, 23].

Саме завдяки цьому хімічному складу Tribulus terrestris справляє позитивний вплив на різні ланки гомеостазу в людини [24].

Слід зазначити, що поряд із традиційними ефектами ЕЯ практично щороку з'являються наукові дані про можливість отримання нових фармакологічних ефектів. Так, під час застосування ЕЯ в Україні як засобу, що покращує сперматогенез і позитивно впливає на потенцію, практично ігнорується виразний сечогінний та літотичний ефекти, які були визнані ще у стародавні часи. Це також стосується і наявності протипухлинної активності ЕЯ, яку встановлюють сучасні наукові дослідження [25].

Сечогінний ефект ЕЯ може бути пов'язаний із великим вмістом ефірних олій, хлоридів, натрію, калію та нітратів у сировині (плодах та насінні ягідів). Під час тестування [26] водного розчину ЕЯ (per os 5 г/кг) на щурах було встановлено посилення діурезу, яке виявилось значно більшим за ефект еталонного зразка фурсеміду. Є дані про ефективність включення ЕЯ до складу комплексних препаратів, які використовують з метою покращення сечовипускання та статевої функції [27].

Антиуролітична дія ЕЯ (літотичний ефект) зумовлена посиленням видільної функції нирок та скороченням гладких м'язів у системі верхніх сечових шляхів із посиленням урокінезу та можливістю виділення каменя.

Під час тестування етанольного ЕЯ при СКХ було встановлено наявність значного дозозалежного ефекту захисту від нашарувань літогенних речовин (фібрину, солей кальцію, фосфатів) на експериментальну модель (скляна кулька), ефект зниження лейкоцитурії та сироваткових рівнів сечовини [28], підвищення упротейну, який перешкоджає преципітації літогенних агентів на слизових оболонках [29]. Цікавою є робота, присвячена антиоксалуричним властивостям ЕЯ, у якій повідомляється про його здатність до зменшення ураження клітин тубулярного епітелію (NRK 52E) оксалатом кальцію з інгібіцією виникнення вогнищ літогенезу в експериментах з літопромоуторами гліколятом натрію та етиленгліколем [30]. Визначено можливість ЕЯ до пригнічення гліколят-оксидази як одного з промоуторів оксалатного циклу завдяки вмісту неконкурентних (кверцетин) та конкурентних (кемпферол) інгібіторів цього ферменту [31].

Еротизуюча дія (афродизіак-ефект) ЕЯ, згідно із сучасними поглядами, реалізується завдяки двом процесам: активації системи статевих гормонів

(збільшення рівнів тестостерону через опосередковану стимуляцію лютетінізуючого гормону, ЛГ) та посиленню ерекції (безпосередньо — завдяки впливу на рівень оксиду азоту в ендотелії та опосередковано — через стимуляцію вироблення тестостерону яєчками). Це відповідає сумі результатів досліджень, що вказують на здатність ЕЯ до посилення сексуальних здібностей чоловіка [32].

Використання ЕЯ як афродизіаку протягом століть дало можливість вважати його а пріорі засобом для лікування порушення ерекції. Утім, аналіз багатоцентричних досліджень наразі неповний, а наявні дослідні дані не завжди дають змогу здійснити метааналіз.

З усіх складових ЕЯ визначальними вважаються протодіосцин, що сприяє перетворенню тестостерону в дегідротестостерон (ДГТ), і протограцілін [33]. Одним з ефектів активації ДГТ є не тільки збільшення статевого потягу, а й посилення кількості та функції червоних клітин кісткового мозку з відповідним підвищенням рівня гемоглобіну та еритроцитів, активацією розвитку м'язів, покращенням транспорту кисню в усіх системах організму.

Завдяки такому анаболічному ефекту ЕЯ спостерігається суттєве посилення статевого потягу, сили ерекції, зростання частоти виникнення спонтанних ерекцій [34].

Вплив на гормональний статус. Застосування трави ягідів у стародавній ветеринарії як афродизіаку та з метою стимуляції безпліддя ґрунтувалося на тривалому досвіді лікування хворих [35].

У багатьох наукових роботах доведено вірогідність збільшення рівнів андрогенів у чоловіків та самців ссавців [37]. В одній з експериментальних робіт зазначається про здатність ЕЯ чинити андрогензамісний ефект у кастрованих щурів [38]. Експериментальне виникнення еротизуючого ефекту на тлі введення ЕЯ (50 і 100 мг/кг) сприяло посиленню сексуальної активності в самців щура, а ефект залежав від дози та терміну застосування [39, 40].

Визначено андрогенпротективну властивість ЕЯ у разі негативного впливу на тканину яєчок різних токсичних речовин. Так, існує дослідження про позитивний трофічний вплив ЕЯ у разі токсичного впливу кадмію на яєчкову тканину [41], що реалізується завдяки інгібіції процесів перекисного окислення ліпідів та підкислення антиоксидантної активності зі стимуляцією клітин Лейдіга [42].

У ході дослідження було встановлено підвищення частки самців у популяції риб при застосуванні продуктів з ЕЯ (100–300 мг/л), у яких сім'яний матеріал характеризувався покращенням сперматогенезу на всіх етапах [43].

На думку авторів [44], призначення ЕЯ позитивно впливає на стани олігозооспермії з покращенням прогнозу фертильності на відміну від плацеботерапії.

Одним із найважливіших ефектів ЕЯ вважається покращення морфологічних та кінетичних властивостей еякуляту [45]. Ці дані підтверджуються власними дослідженнями, у яких доведено позитивний вплив Tribulus terrestris на стан сперматогенезу при екскреторно-токсичному безплідді [46].

Стимуляція ерекції. Протягом століть прийом ЕЯ забезпечував покращення ерекції, проте механізм цього феномена був невідомий. За останні 10–15 років було встановлено орієнтовний механізм впливу активних субстанцій ЕЯ на печеристу тканину статевого члена ссавців. Основним чинником покращення ерекцій у кролів було посилення релаксації печеристої тканини під впливом збільшення виділення оксиду азоту ендотелієм судин в експерименті [47]. Вплив ЕЯ на рівні оксиду азоту наразі вважають однією з провідних теорій покращення еректильної функції [48].

Зі стародавніх часів рослинний засіб ягідів застосовували як стимулятор ерекцій та посилення лібідо

в чоловіків і жінок. У ході сучасних досліджень встановлено, що ефект релаксації печеристих тіл статевого члена у щурів та кролів, що чинить ЕЯ, забезпечується завдяки впливу оксиду азоту на ендотелій судин пеніса. Встановлено дозозалежне збільшення рівнів цАМФ із релаксацією кавернозної тканини та збільшенням рівня інтракавернозного тиску, що підсилювало еректильну функцію [49].

На значне покращення лібідо у чоловіків та ерекції впливає активна субстанція протодіосцин [50, 51] — представник фуростанолих сапонінів як головної складової речовини ЕЯ.

З метою посилення позитивних ефектів ЕЯ застосовують також у поєднанні з різними іншими рослинними субстанціями [52].

На жаль, популярні та ефективні інгібітори 5-фосфодіестерази (ФДЕ-5) у 30–35% випадків не демонструють належного ефекту, крім того, мають побічні ефекти (порушення зору, головний біль, почервоніння обличчя, риніт, судинні реакції тощо). Інші методи лікування еректильної дисфункції (імплантація протезів, ін'єкції) є інвазивними, часто з незворотним ефектом і втратою функціональних можливостей, що вимагає виважених дій від пацієнта та лікаря [53]. Це стосується і різноманітних рослинних та біологічних засобів, про ефективність яких відомо лише із джерел народної медицини. Альтернативу зазначеному у вигляді застосування ЕЯ автори розглядають завдяки його здатності справляти ефект релаксації гладкої мускулатури кавернозних структур пеніса через виникнення каскаду NO/NOS в ендотелії судин із подальшою конформацією внутрішньоклітинної гуанілатциклази, яка через цГМФ-залежну протейніназу здатна регулювати скорочення елементів гладких м'язів [54].

На підставі експериментальних результатів наукової роботи [55] встановлено, що ефект ЕЯ у кастрованих щурів полягав у збільшенні маси тіла та активності тварин, посиленні апетиту і статевого потягу, збільшенні об'єму простати й інтракавернозного тиску.

Відомі цікаві дослідження впливу ЕЯ на релаксацію печеристих тіл після 30 діб перорального прийому самцями щурів, із вивченням вірогідного зростання активності гладком'язових елементів у печеристих тілах у результаті активації синтезу оксиду азоту в ендотелії. Згідно з методикою дослідження у ванну для органів із розчином Кребса поміщали щойно вилучений пеніс кроля (щура), з одного боку зафіксований за м'язове кільце, а з другого — сполучений із датчиком ізометричного трансформатора напруги (SG-10). Зміни кривої напруги (рівень релаксації) фіксували при додаванні екстракту Tribulus terrestris (від 0,25 до 4 мг/мл). Було зареєстровано зміни в бік збільшення внутрішньокавернозного тиску при стимуляції кавернозних нервів та підвищення вмісту цАМФ.

У роботі [56] встановлено можливість впливу комбінації ЕЯ та екстракту кизилу на релаксацію печеристих тіл у щурів завдяки збільшенню рівнів оксиду азоту та цАМФ.

У практичній медицині ЕЯ застосовують як альтернативу гормональним препаратам у терапії літніх осіб обох статей і для посилення фертильності в чоловіків репродуктивного віку [58]. За даними [57, 58], ЕЯ здатний справляти позитивний ефект на різні аспекти чоловічої статевої поведінки, сприяє покращенню якості сперми та посиленню лібідо у чоловіків [59].

За іншими даними, ефекти ЕЯ у приматів, щурів та кроликів — недовговічні й не мають чіткого взаємозв'язку «доза—реакція» [60]. На думку автора [61], на сьогодні вірогідні механізми реалізації ефектів ЕЯ з приводу посилення сперматогенезу та еректильної функції висвітлені недостатньо.

Застосування ЕЯ (750 мг/добу протягом 90 діб) у літніх осіб із частковим андрогенним дефіцитом встановило статистично значущу кореляцію між збільшенням рівнів тестостерону та покращенням даних за міжнародним індексом еректильної функції (МІЕФ-5, ІІЕФ-5), тоді як рівень ЛГ не змінювався [62].

Застосування ЕЯ у разі наркотичної інтоксикації у щурів, що мали ознаки опіїдної інтоксикації та порушення фертильності, сприяло вірогідній протидії зниженню рівня статевих гормонів та гонадотропінів (окрім фолікулостимулюючого гормону)

із покращенням самопочуття та позитивним впливом на статевий статус [63].

Існують дані, що ЕЯ може впливати на зменшення варіантності симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) [64].

Імуномодуючу дію ЕЯ було продемонстровано в дослідженні [65], в ході якого визначали дозозалежний вплив сапонінів екстракту на посилення активності процесів фагоцитозу (неспецифічної імунної відповіді), підвищення вмісту титрів антитіл та реакції гіперчутливості уповільненого типу (специфічної імунної відповіді).

Застосування *Tribulus terrestris* щодо можливості розвитку **антиліпідемічного** та **антиглікемічного ефектів** стає одним із важливих концептуальних кроків гармонізації здоров'я в осіб із метаболічним синдромом (МС). Різке зростання частоти випадків ЦД на планеті спричиняє збільшення відсотка розвитку тяжких порушень фертильності у чоловіків із дисбалансом гормонів та різким зниженням якості життя [66].

Здатність сапонінів ЕЯ до зменшення плазмових рівнів глюкози [67] поєднується з андрогенним та гіполіпідемічним ефектами. Останній реалізується через зниження рівнів загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛДНЩ) у плазмі крові. Активація анаболічних процесів, гемопоезу та підвищення рівня андрогенів створює умови до зменшення маси жирової тканини, сприяє перебуванню глікогенезу за рахунок неоглікогенезу. При цьому дотримання режиму дня, нормалізація сну з відповідними фізичними навантаженнями сприяють реалізації ефектів ЕЯ. Під час прийому останнього відбувається активація антиоксидантних механізмів захисту клітини із пригніченням процесів ліпопероксидації та збільшенням рівнів супероксиддисмутази (СОД). Остання відображає активність інгібіції неоглікогенезу в м'язах шурів зі штучним алоксан-індукованим ЦД [68, 69].

Інші дослідження також демонструють здатність терапевтичних доз ЕЯ посилювати вироблення продуктів антиоксидантного захисту [70, 71].

Надзвичайно актуальною при ЦД є проблема швидкого розвитку порушень ерекції. У роботах вітчизняних учених зазначається про можливість отримання позитивного впливу препаратів ЕЯ на еректильну функцію у разі прийому адекватних доз [72, 73].

Докази гіполіпідемічної активності ЕЯ у ссавців наводять автори [74], що встановили факт зменшення плазмових рівнів ЗХ, ЛДНЩ та індексу атерогенності при призначенні ЕЯ у дозі 580 мг/кг протягом тривалого часу. Цей феномен зумовлений тим, що ЕЯ містить фенольні сполуки, здатні збільшувати рівень ліпопротеїніпази у м'язах зі зниженням активності жирової тканини та збільшенням витрат тригліцеридів на роботу м'язів.

Вплив на серцево-судинну систему. Антигіпертензивна дія — один із найвизначніших ефектів екстракту, який, на думку дослідників, зумовлений калійзберігаючим та сечогінним ефектами [75].

Судинний ефект ЕЯ полягає в експериментально продемонстрованій здатності до розширення коронарних артерій та покращення коронарного кровообігу в ссавців. Отже, в майбутньому може підтвердитися позитивний ефект ЕЯ при лікуванні хворих на стенокардію, описаний ще Аюрведою.

Екстракти, що їх отримали із сировини *Tribulus pterocarpus*, мали здатність моделювати адгезію тромбоцитів, яка перешкоджає метаболізму арахідонової кислоти при різних серцево-судинних захворюваннях [76].

Встановлено спроможність сапонінів *Tribulus terrestris* покращувати індукцію агрегації тромбоцитів [77] як одного з провідних патогенних механізмів формування серцево-судинних захворювань.

У низці досліджень [78] вказується на розвиток кардіопротективного ефекту ЕЯ у разі ішемічної хвороби серця, післяінфарктних станів, церебрального артеріосклерозу та його ускладнень, що реалізується у вигляді зменшення вмісту маркерів «оксидантного стресу» (малоновий діальдегід, креатинкіназа, лактатдегідрогеназа, трансамінази) та посилення процесів антиоксидантного захисту (АОЗ) в плазмі крові. Визначено можливість кардіопротекції та покращення трофіки міокарда після серцевого нападу [79].

За підсумками дослідження метанолового та водного розчинів ЕЯ була встановлена його антигіпертензивна активність у вигляді прямої артеріальної

гладком'язової релаксації та гіперполяризації мембрани (модель гіпертензованих шурів) [80].

Нейропротективна дія ЯС. Згідно з даними наукової роботи [81] ЕЯ входить до складу певних лікарських препаратів, склад яких забезпечує потужний антидепресивний та анксиолітичний ефекти, де активні діючі речовини ЕЯ представлені гарміном (природний інгібітор моноаміноксидази, що збільшує рівень допаміну в тканині головного мозку) та алкалоїдом β-карболіном. Супутнім компонентом активації розумово-психічної діяльності є андрогенстимулюючий ефект сполук ЕЯ. Встановлено, що ЕЯ здатний справляти антидепресивну дію у шурів [82].

Гепатопротекторна дія ЕЯ. У разі штучно індукованої токсичної гепатопатії у риб при застосуванні ЕЯ (250 мг/кг) було отримано зменшення трансаміназної активності печінки та підвищення депресивних рівнів глутатіону [83]. Про покращення стану загальних показників печінки в осіб із МС та патологією статевих системи зазначено у низці вітчизняних наукових робіт [84]. Гепатопротекторні ефекти ЕЯ — одні з провідних механізмів феномена гіполіпідемії, що виникає на тлі його прийому.

Протизапальна дія ЕЯ. Клінічні ознаки протизапального ефекту ЕЯ підтверджують результати проведених наукових експериментів. Так, прийом спиртового розчину ЕЯ викликає інгібіцію експресії циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) та індукованої NO-синтетази у ліпосахарид-індукованих клітинах RAW264.7. Також існують дані про пригнічення рівня протизапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини — TNF, інтерлейкін (IL)-4) у макрофагах клітинної лінії з інгібіцією експресії медіаторів запалення з позитивним впливом ЕЯ у разі запального захворювання [85, 86].

При визначенні різних ланок запалення *in vitro* було встановлено, що виділений з ЕЯ протеїд N-транс-р-кафеолтірамін справляє вплив на вироблення оксиду азоту та протизапальних цитокінів ЦОГ-2 (стимулятор ліпосахариду — RAW264.7 клітин). Встановлено дозозалежну здатність спиртового розчину ЕЯ до зменшення синтезу NO, вмісту TNF, IL-6 та IL-10 у стимульованих RAW264.7 клітинах [87].

У літературних джерелах повідомляється про експериментальне дослідження, що вказує на поріг ульцерогенності ЕЯ, нижчий за такий у індометацину [88].

Знеболювальна дія ЕЯ. На жаль, наукових матеріалів на цю тему вкрай мало, незважаючи на те що траву ЯС здавна застосовують із цього приводу в країнах Азії. Експериментально було встановлено вплив ліофілізованої суміші сапонінів на гладку мускулатуру, що сприяє зменшенню спазмів та кольок у шлунково-кишковому тракті [89].

Протипухлинна дія ЕЯ. Винайдено феномен інгібіції клітинного циклу та індукції апоптозу в ракових клітинах та ендотеліальних клітинах у простаті шурів завдяки протипухлинній та антиангіогенній властивості активних субстанцій ЕЯ [90]. У літературних джерелах повідомляються дані про те, що ЕЯ здатний пригнічувати активність клітин раку печінки [91, 92].

Обнадійливі результати щодо антибластного ефекту наведено в роботі [93], у якій вивчали вплив сапонінів ЕЯ у випадках нирковоклітинного раку.

У ході експерименту з антрацен-індукованою малігнізованою папіломою шкіри у шурів було встановлено хіміотерапевтичний потенціал ЕЯ (800 мг/кг), що може сприяти пригніченню метаболізму пухлинного росту на всіх етапах, тож його було визначено як засіб хіміопрофілактики цієї пухлини [94].

Феномен блокування проліферації в епітеліальних клітинах HepG2 з індукцією апоптозу через інгібіцію ядерного фактора каппа-легкого ланцюга підсилення активності В-клітин (NF-κB) дав можливість встановити, що ЕЯ можна вважати клінічно ефективним засобом при раку печінки [95].

Під час проведення дослідження (800 мг/кг) було встановлено радіопротективну дію ЕЯ у гамма-опромінених шурів, яка полягала в інгібіції процесів ліпопероксидації та виснаження резервів глутатіону в печінці шурів [96]. Також є експериментальний матеріал про позитивний вплив сапонінів ЕЯ на пригнічення проліферації (цитотоксична дія) у модифікованих фібробластах і про регуляцію апоптозу [97].

Антибактеріальна дія ЕЯ залежить від виду ЯС, сировини заводу-виробника та методів дослідження. Так, усі складові турецького та іранського зразків ЯС

демонстрували антибактеріальну активність щодо *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Сировина одного з регіонів Ємена, навпаки, не забезпечувала зазначених ефектів, а плоди та листя індійських ЯС виявилися активними лише до *Escherichia coli* й *Staphylococcus aureus*. Найбільш активною антибактеріальною дією характеризувався саме метанольний екстракт плодів ЯС [98, 99].

У роботі [100] зазначається про пригнічення росту грибів роду *Candida* під впливом ЕЯ.

Антигельмінтна дія. Метанольний екстракт ЯС був найефективнішим *in vitro* за впливом на нематоди *Caenorhabditis elegans* [101, 102]. Встановлено ларвіцидну активність ЯС на третю вікову стадію личинки та дорослих комарів [103, 104].

Протикаріозна активність ЕЯ. Встановлено значну протикаріозну активність спиртового екстракту плодів ЯС (0,1–0,5 ТТ мг/мл) із впливом на інгібіцію синтезу глюкану, кислоти та адгезивні властивості *Streptococcus mutans* [105].

ЕЯ у гінекологічній практиці. Вплив протодіосцину на стан репродуктивної та гормональних функцій в організмі жінки полягає у покращенні метаболізму статевих стероїдів завдяки індукції деяких їхніх активних метаболітів [106, 107].

У ході рандомізованого подвійного плацебо-контрольованого дослідження *Tribulus terrestris* (750 мг/добу упродовж 1 міс) у жінок зі зниженням лібідо було встановлено покращення оцінки із загальним індексом жіночої сексуальності — FSFI ($p < 0,001$), станом потягу ($p < 0,001$), збудженням ($p = 0,037$), генітальною змазкою ($p < 0,001$), задоволенням ($p < 0,001$) та боєм ($p = 0,041$) як доменами FSFI, із відсутністю побічних ефектів узагалі [108]. Призначення ЕЯ при жіночих сексуальних дисфункціях — медична практика, що має послідовне поширення [109]. Під час призначення ЕЯ (750 мг/добу упродовж 90 діб) у разі сексуальної дисфункції у жінок було зафіксовано збільшення FSFI у 88,3% випадків, а також зменшення рівнів дегідроепіандростерону (DHEA) і тестостерону, що свідчило про перспективність та безпечність його застосування [110].

Слід зауважити, що в літературі трапляються роботи із сумнівними даними щодо ефектів ЕЯ. Таких робіт небагато, і висновки, до яких приходять їхні автори, потребують подальших досліджень і більш суттєвих обґрунтувань.

На підставі проведення до 2013 року аналізу даних медичних електронних баз було встановлено наявність 11 досліджень із необхідними критеріями рандомізації та монотерапії. За неможливості проведення метааналізу й через збільшення рівнів тестостерону лише при застосуванні ЕЯ в комбінації з іншими рослинними препаратами автори не рекомендують ЕЯ як індуктор рівнів тестостерону в організмі людини.

За даними проспективного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження осіб з еректильною дисфункцією, рівні тестостерону сироватки крові на тлі прийому ЕЯ (800 мг/добу) незначно підвищувалися, а дані за МІЕФ-5 відповідали таким у контрольній групі [112].

Згідно із дослідженнями вітчизняних учених під керівництвом головного позаштатного спеціаліста МОЗ України з андрології та сексології професора І.І. Горпинченка було встановлено, що використання ЕЯ (застосовували препарат трібекс) сприяє виникненню позитивних клініко-біохімічних ефектів щодо гермінативної системи чоловіків, що мають сексуальні розлади та порушення фертильності на тлі хронічного запалення у простаті та сім'яних пухирцях. Механізм покращення стану зазначених систем полягає у клінічному ефекті андрогенної стимуляції, що ґрунтується на посиленні гормональної та фертильної функції яєчок, простати та сім'яних пухирців. Стимуляція андрогенної функції у чоловіків — основа корекції ліпідного профілю в осіб із метаболічним синдромом та збільшеною вагою, що у разі тривалого прийому здатна покращувати стан таких хворих. Нові наукові дані свідчать, що ЕЯ — засіб, здатний до протизапальної, антиракової, імуномодуючої та гепатопротекторної дії, що у поєднанні з визнаним анаболічним ефектом потребує подальших більш масштабних досліджень у різних галузях медицини — андрології, геронтології, спортивній медицині тощо.

Мистецтво ефективних антибіотиків

Левовфлоксацин — 500 мг
Орнідазол — 1000 мг



• Найширший спектр дії

• 1 введення на добу

• Універсальний для лікування
і профілактики

• Ефективний при мікст-інфекції
в якості монотерапії

• Вирішує «проблему вибору»
при емпіричному призначенні
АБ терапії

ЮРІЯ-ФАРМ

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

UA/13224/01/01 від 02.09.2013



Комбінація левофлоксацину та орнідазолу в лікуванні інфекцій сечових шляхів

Останніми роками спостерігається зростання кількості випадків урогенітальних інфекцій, у тому числі тих, що передаються статевим шляхом. Інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), є важливою медико-соціальною проблемою в більшості країн світу, а в Україні сягають рівня епідемії. Серед етіологічних агентів, що переважно передаються статевим шляхом і спричиняють запальні захворювання урогенітального тракту, найбільш поширеними наразі є гонорея, трихомоніаз та хламідіоз. На ці види інфекцій страждають загалом десятки мільйонів людей (В.А. Дмитрієв, 2003). Щороку в світі реєструють близько 100 млн випадків захворювання на хламідіоз, 62 млн – на гонорею, 170 млн – на трихомоніаз. Кожне з цих захворювань завдає значної шкоди здоров'ю людини (Л.Н. Ветошкіна і співавт., 2015).

Сьогодні також спостерігається незмінна тенденція до збільшення випадків виникнення так званих мікст-інфекцій, що, безсумнівно, призводять до більш тяжкого перебігу хвороби та істотно погіршують прогноз. Однією з причин формування мікстинфекцій сечових шляхів є неефективність антибактеріальної терапії. Неправильно вибраний препарат, доза, режим прийому, недбалість пацієнта в процесі лікування – усе це призводить лише до стихання ключових симптомів і розвитку хронічного процесу.

На сьогодні поширення ІПСШ в Україні зростає з кожним роком. Цьому сприяє низка причин: низький рівень статевої культури населення; широка лібералізація сексуальних відносин; ранній початок статевого життя за недостатньої інформованості про засоби контрацепції; низький рівень фінансової забезпеченості; недостатнє й незбалансоване харчування; екологічно несприятливі умови; вроджені та ятрогенні порушення локального та системного імунітету; інтенсивні міграційні процеси; зниження якості та ефективності профілактичної та лікувальної роботи медичних закладів через недостатнє фінансування; складність діагностики; зміна спектра мікрофлори та збільшення кількості штамів мікроорганізмів, що зберігають свої патогенні властивості після неповноцінного, неадекватного лікування; безсимптомний або малосимптомний перебіг ІПСШ; відсутність формування стійкого імунітету після одужання (С.П. Пасечніков, 2015).

Як бачимо, однією з ключових умов ефективного лікування ІПСШ та запобігання хронізації процесу є своєчасна, раціональна та достатня антибіотикотерапія. В умовах зростаючої антибіотикорезистентності практикуючим лікарям іноді не просто обрати «ідеальний» препарат, оскільки не завжди є дані про локальну чутливість збудників чи результати обстеження пацієнта, адже далеко не кожна лікарня та не кожен хворий мають змогу оплачувати дорогі лабораторні аналізи. Отже, велика частка антибіотиків в урологічній практиці наразі призначається емпірично. Саме з цієї причини в комплексному лікуванні захворювань урогенітального тракту інфекційно-запального генезу раціональним є використання антибактеріальних препаратів із широким спектром дії. Важливо, щоб антибактеріальний препарат мав оптимальний спектр активності – досить широкий, націлений на патогени, що характерні для конкретної патології у конкретній локації.

З урахуванням високої частоти формування мікст-інфекцій із включенням трихомонад, анаеробної, внутрішньоклітинної, атипової флори доцільним є використання комплексних антибактеріальних засобів, до складу яких входять похідні імідазолу.

Схеми лікування із застосуванням антибіотиків та імідазолів є найбільш раціональними та апробованими, особливо в гострий і підгострий періоди хвороби. У ці схеми включено два (іноді більше) окремих препарати. В останні роки на фармацевтичному ринку з'явилися комбіновані антибактеріальні засоби, які дають можливість здійснювати лікування одним комплексним препаратом. Це покращує комплаєнтність пацієнтів, значно підвищує ефективність лікування, знижує медикаментозне навантаження на організм (С.П. Пасечніков, 2015).

Зазначені властивості має комбінований антибактеріальний препарат Грандазол® (Юрія-Фарм, Україна), який містить активні речовини левофлоксацин (2,5 мг/мл) + орнідазол (5 мг/мл). Випускається у флаконах по 200 мл (500 мг левофлоксацину + 1000 мг орнідазолу). Чому ж саме левофлоксацин та орнідазол?

Левофлоксацин є одним із найбільш широко використовуваних та вивчених фторхінолонів. Фторхінолони принципово відрізняються від інших антимікробних препаратів механізмом дії. Їхній бактерицидний ефект

зумовлений інгібуванням двох життєво важливих ферментів мікробної клітини – ДНК-гірази та топоізомерази IV, що спричиняє порушення синтезу бактеріальної ДНК. Препарати цієї групи ефективні як щодо основного уropатогена *Escherichia coli*, так і щодо інших бактерій, що рідше є причиною захворювання (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus saprophyticus*). Крім високої мікробіологічної активності, більшість фторхінолонів мають такі переваги, як оптимальна для терапії інфекцій сечових шляхів (ІСШ) фармакокінетика: домінуюча екскреція через нирки, високі тканинні концентрації, тривалий період напіввиведення, дозо-, але не часозалежність).

Крім того, результати останніх досліджень свідчать про те, що для ерадикації уropатогенів у пацієнтів з ІСШ і запобігання рецидивам хвороби необхідно створювати не лише високі концентрації антибіотика в сечі, а й домагатися підтримки їх на високому рівні саме в тканинах насамперед в слизовій оболонці (сечоводів, сечового міхура тощо). Це пов'язано з тим, що, згідно з останніми даними, провідну роль у розвитку ІСШ (особливо рецидивуючих форм) відіграє кишкова паличка, що локалізується в міжклітинному просторі слизової оболонки сечового міхура і всередині уроепітелію (S.S. Justice et al., 2006; C.K. Garofalo et al., 2007; G. Piatti et al., 2008). У зв'язку з цим активно проводять дослідження, що дають змогу оцінити потенціал різних антимікробних препаратів щодо впливу на подібні внутрішньотканні форми бактерій.

У моделях ІСШ показано, що найбільш активними антибіотиками щодо внутрішньоклітинно розташованих уropатогенів є саме фторхінолони. Натомість пеніцилін, фосфоміцин і ко-тримоксазол показали невисоку активність внутрішньоклітинно розташованих штамів кишкової палички, яку можна порівняти з такою в аміноглікозидів.

Однак і різні фторхінолони створюють різні тканинні концентрації. Так, після прийому середньої разової дози левофлоксацину, норфлоксацину і пефлоксацину їх концентрації в уроепітелії становлять 5,7; 1,8 і 3,8 мкг/мл відповідно (В.В. Рафальский, Л.В. Ходневич, 2010). Левофлоксацин є одним з найбільш вивчених, ефективних і безпечних фторхінолонів. Препарат має широкий спектр антимікробної активності, впливаючи на грамнегативні і грампозитивні бактерії, а також внутрішньоклітинні мікроорганізми: *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Hafnia* spp., *Yersinia* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Neisseria* spp., *Haemophilus influenzae*, *Brucella* spp., *Vibrio* spp., *Providencia* spp., *Chlamydia* spp., *Campylobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Plesiomonas* spp. Крім того, левофлоксацин ефективний стосовно патогенів, які продукують β-лактамази, у тому числі неферментуючих бактерій – збудників нозокоміальної інфекції, а також атипових мікроорганізмів (*Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Ureaplasma*). Резистентність до левофлоксацину зустрічається порівняно рідко. Незважаючи на наявність перехресної стійкості між левофлоксацином та іншими фторхінолонами, деякі мікроорганізми, стійкі до хінолонів, можуть бути чутливими до левофлоксацину.

Ще однією особливістю левофлоксацину є можливість його використання в різних формах – як для парентерального, так і перорального застосування. Ефективність левофлоксацину при парентеральному використанні доведена в численних клінічних дослідженнях. Так, Н.А. Klausner і Р. Brown (США, 2007) у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому контрольованому дослідженні порівнювали ефективність застосування левофлоксацину коротким курсом (5 днів) і ципрофлоксацину (тривалість лікування 10 днів) при терапії пацієнтів з ускладненими ІСШ і гострим пієлонефритом.

У випробуванні загалом узяли участь 506 хворих. Їх розподілили на дві групи: пацієнтам з 1-ї групи призначили ципрофлоксацин внутрішньовенно або перорально 400/500 мг 2 рази на добу протягом 10 днів, а пацієнти з 2-ї групи отримували левофлоксацин 750 мг внутрішньовенно 1 раз на добу протягом 5 днів. Після завершення терапії частка ерадикації становила 88,3% для левофлоксацину і 86,7% для ципрофлоксацину (різниця статистично не достовірна). У підгрупі хворих на гострий пієлонефрит мікробіологічна ерадикація досягала 92,5% для левофлоксацину і 93,4% для ципрофлоксацину (різниця статистично не достовірна). Отримані результати свідчили про однаковий ступінь ефективності короткострокового курсу лікування левофлоксацином порівняно із застосуванням інших антибіотиків за традиційними схемами. Таким чином, призначення левофлоксацину дало змогу скоротити термін лікування таких пацієнтів у 2 рази. Крім того, одноразовий прийом препарату позитивно впливав на прихильність хворих до терапії.

Група вчених з Університету Орегона, США (J.C. McGregor et al., 2010), провела аналіз п'яти клінічних досліджень з оцінки ефективності левофлоксацину при лікуванні ускладнених ІСШ і гострого пієлонефриту. Їх результати продемонстрували високі показники мікробіологічної ерадикації – від 79,8 до 95,3%. Антибактеріальна терапія до її завершення була успішною у 82,6–93% випадків. Пацієнти добре переносили левофлоксацин, ніхто з них не перервав лікування через небажані явища. Н. Rep і співавт. (2017) показали високу ефективність як парентеральних, так і пероральних форм левофлоксацину, які призначали за різними схемами (500 мг на добу протягом 7–14 днів та 750 мг на добу протягом 5 днів). За даними цього дослідження, антибіотикотерапія левофлоксацином виявилася успішною в середньому у 89,31–89,87% випадків при рівні мікробіологічної ерадикації 86,30–89,55%.

Орнідазол – синтетичний препарат групи нітроімідазолу з антибактеріальною (антианаеробною) й протипротозойною дією. Його протитрихомонадна активність зумовлена наявністю в молекулі нітрогрупи. Нітрорадикал здатний розщеплювати нитки ДНК-трихомонадної клітини. Ефект виникає швидко. Клітинний розподіл і рухливість клітини припиняються протягом 1 години, а сама клітина гине протягом 8 годин (Б.Г. Коган, Г.Д. Гордеева, 2014). Орнідазол активний щодо *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а також деяких анаеробних бактерій, таких як *Bacteroides*, *Fusobacterium* spp., *Clostridium* spp., чутливих штамів *Eubacterium* spp; анаеробних коків *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. Орнідазол є найбільш безпечним представником групи імідазолів (Y. Marcus et al., 2016; F.J. Roe, 1985), тому логічно, що саме цей препарат був включений до складу Грандазолу.

Грандазол® має власну доказову базу. Наприклад, в 2015 році були опубліковані результати дослідження С.П. Пасечнікова і С.Г. Нашеди, в якому було оцінено клінічну та мікробіологічну ефективність препарату Грандазол® у комплексній терапії запальних захворювань чоловічих статевих органів трихомонадно-бактеріальної етіології. За результатами дослідження було зроблено висновки про те, що застосування препарату Грандазол® у лікуванні хворих на інфекційно-запальні захворювання сечових шляхів трихомонадно-бактеріальної етіології показало клінічну ефективність 91,9%. Бактеріологічна ефективність Грандазолу стосовно умовнопатогенних збудників становила 92,3%, стосовно *Trichomonas vaginalis* – 91,9%. Грандазол® добре переносився хворими, він не викликав серйозних побічних реакцій і зміни лабораторних показників. Автори дослідження відзначили зручність у прийомі (1 раз на добу) препарату, а також можливість його використання в схемах ступеневої терапії.

Отже, комбінація левофлоксацину та орнідазолу є не лише високоефективною в лікуванні інфекційно-запальних захворювань сечових шляхів (у тому числі викликаних трихомонадною та атиповою флорою), а й безпечною в застосуванні. Однократний добовий прийом сприяє підвищенню комплаєнсу до лікування, а зручна форма випуску Грандазолу дає змогу використовувати його в схемах як традиційного лікування (тривалістю 7 та більше діб), так і в умовах скорочених термінів терапії (5 діб).

Підготувала **Олександра Меркулова**



РекомендацииEAU и AUA по лечению стриктур уретры

Вопросы лечения стриктур уретры относятся к наиболее сложным и актуальным разделам оперативной урологии. Именно поэтому решению данных проблем посвящают свои научные и практические работы многие ведущие специалисты в области реконструктивной урологии.

Вследствие интенсивной урбанизации и индустриализации общества отмечается рост заболеваемости стриктурами уретры. По мнению некоторых авторов, в будущем закономерно ожидать увеличения количества больных стриктурами уретры в связи с повсеместным распространением эндоуретральных методов лечения по поводу доброкачественных гиперплазий предстательной железы и мочекаменной болезни. Все более частой причиной возникновения стриктур уретры является специфическое кожное заболевание — лихен склероз (Lichen sclerosus, LS).

Инфекции, передаваемые половым путем, прежде всего гонорея, все реже становятся причиной стриктуры уретры, поскольку они уже успешно лечатся антибиотиками (J.T. Anger, J.C. Buckley, R.A. Santucci, S.P. Elliott, C.S. Saigal, 2011).

Отечественными и зарубежными урологами предложены различные консервативные и хирургические методы лечения стриктур мочеиспускательного канала, в частности, бужирование, внутренняя оптическая уретротомия, имплантация постоянных уретральных стентов, реконструктивно-восстановительные операции (E. Palminteri, G. Franco, E. Berdondini, F. Fusco, A. De Cillis, V. Gentile, 2010).

Изучение роли спонгиоза — ведущего процесса в формировании стриктуры — позволило объяснить причины неэффективности проведения бужирования уретры и оценить результаты внутренней оптической уретротомии, в ходе которой не выполняется радикальное удаление склеротически измененных тканей мочеиспускательного канала. Становится очевидным, что единственным патогенетически обоснованным методом лечения стриктур уретры является уретропластика, при которой сужение иссекается в пределах здоровых тканей. Сегодня универсальной хирургической техники, единственно приемлемой для различных видов стриктур, не существует, что обязывает урологов, занимающихся данной проблемой, овладеть различными методами уретропластики и в соответствии с конкретной клинической ситуацией применять наиболее приемлемый из них.

Стриктура уретры — это сужение просвета мочеиспускательного канала, сопровождающееся нарушением его проходимости (полным или частичным), который может носить как приобретенный, так и врожденный характер. G.H. Jordan и S.M. Schlossberg полагают, что термин «стриктура уретры» следует относить только к заболеваниям передней уретры, или спонгиозу. Эректильная ткань пещеристых тел, соседствуя с уретрой, часто вовлекается в процесс рубцевания.

В противоположность этому стриктуры задней уретры не включены в общее определение стриктур уретры. Стриктура задней уретры — облитерирующий процесс в задней уретре, являющийся результатом фибротических процессов и растяжения и вызванный в этой области травмой или возникший после радикальной простатэктомии.

C. Chapple (2003) считает целесообразным использовать следующую терминологию:

1. Стриктура уретры — по отношению к передней уретре.
2. Стеноз уретры — по отношению к задней уретре.

3. Сфинктер-стеноз — по отношению к непротяженным стриктурам мембранозного отдела уретры.

Этиология стриктур мочеиспускательного канала у мужчин

Определение причины образования стриктуры уретры наравне с оценкой локализации, протяженностью и степенью сужения мочеиспускательного канала является важным фактором, определяющим выбор варианта оперативного лечения (С.В. Котов, 2015).

Стриктуры уретры в зависимости от причины формирования можно систематизировать следующим образом:

I. Врожденные.

II. Приобретенные:

1. Воспалительные, основная причина которых бактериальный уретрит.

2. Травматические, возникшие вследствие тупой травмы промежности, мошонки или полового члена; открытая травма; перелом полового члена.

3. Ятрогенные:

а) эндоскопические стриктуры, основные причины которых — трансуретральные операции, травматическая катетеризация. С учетом характера изменения уретры в эту группу можно отнести стриктуру, возникшую как результат интрауретрального применения инородных тел пациентом для сексуального удовлетворения;

б) «катетерные стриктуры» — следствие длительного стояния уретрального катетера, но по генезу это, скорее всего, поствоспалительные стриктуры;

в) отдельные группы ятрогенного поражения уретры занимают стриктуры, образовавшиеся в результате неудачной коррекции гипоспадии;

г) постлучевые стриктуры как осложнения лучевой терапии рака предстательной железы.

4. Результат осложненного течения лихен склероза.

5. Идиопатические.

G. Barbagli предложил классификацию передней стриктуры уретры с учетом этиологии заболевания (табл.) и клинических проявлений.

Клиническая классификация стриктур уретры по G. Barbagli (2000):

- Стриктура уретры: простая; короткая; нелеченная.
- Заболевание уретры, сопровождающееся стриктурами: двойная; протяженная; после операции.
- Комбинированное заболевание уретры со стриктурами: в сочетании с неблагоприятными условиями (фистула; дивертикул; абсцесс); после простатэктомии.
- Общее заболевание половых органов с вовлечением уретры: гипоспадия; лихен склероз.

Каков патогенез стриктуры уретры? Считается, что ведущую роль в образовании как травматических, так и воспалительных стриктур играют отрицательное влияние мочи на ткани и неизбежно следующая за мочевой инфильтрацией инфекция. Повреждение (воспаление или травма) является толчком к развитию этого многоступенчатого патологического процесса.

Патогенетическое развитие стриктур может осуществляться по нескольким направлениям:

Таблица. Классификация стриктур передней уретры в зависимости от этиологии заболевания по G. Barbagli (2003)	
Этиология стриктуры	Характеристика
Врожденные пороки развития слизистой оболочки	Стриктура обычно локализуется в бульбарной уретре, а губчатое тело — интактно
Посттравматические бляшки вследствие повреждений или вмешательств на уретре	Стриктура может локализоваться в пенильной или бульбарной уретре, а губчатое тело вовлекается в образовавшуюся бляшку
Неудачные попытки коррекции гипоспадии	В стриктуру может вовлекаться наружное отверстие уретры, что часто сопровождается образованием дивертикулов, камней, волос, фистул, а также косметическими дефектами или резидуальным искривлением полового члена
Хронические воспалительные заболевания губчатого тела	Стриктуры сочетаются с атрофическим склерозом или ксеротическим облитерирующим баланопоститом. В случае атрофического склероза стриктура может локализоваться только в области наружного отверстия уретры и ладьевидной ямки или занимать всю висющую часть уретры
Ишемия	В стриктуру в той или иной степени вовлекается передняя уретра после эндоскопических урологических вмешательств, а также после операций на сердце и сосудах, или в реанимации после длительной катетеризации мочевого пузыря



О.Д. Шимкив

1. Первичное инфекционное воспаление → метаплазия эпителия → нарушение целостности слизистой оболочки → мочевиные затеки → микроабсцессы → пролиферация → образование грануляционной ткани → стриктура.

2. Первичное повреждение уротелия → нарушение целостности слизистой оболочки → мочевиные затеки → микроабсцессы → пролиферация → образование грануляционной ткани → стриктура.

3. Первичная травма уретры → мочевиные затеки → микроабсцессы → пролиферация → образование грануляционной ткани → стриктура.

4. Стриктура → бужирование → травмирование уретры → прогрессирование фибротических процессов.

Диагностика и первичное обследование пациента включают несколько этапов. Предположить наличие стриктуры уретры у мужчин следует, если у пациента наблюдаются:

- нарушения мочеиспускания;
- вялая тонкая струя мочи; необходимость напрягаться при мочеиспускании;
- наличие чувства неполного опорожнения мочевого пузыря;
- дизурия;
- вытекание мочи по каплям после мочеиспускания; боль в промежности, над лоном, в пояснице;
- изменения наружных половых органов;
- изменения мочи.

Особое внимание нужно уделить пациентам, которые перенесли оперативные вмешательства на органах мочеполовой системы.

При подозрении на стриктуру уретры врачу необходимо провести описанные ниже мероприятия.

- Тщательно собрать анамнез и установить причину заболевания или выявить возможные обстоятельства, способные привести к его началу (травмы, венерические заболевания, хирургические вмешательства, фимозы, гипоспадия в анамнезе).

У пациентов с дистракционным дефектом уретры в анамнезе есть указание на перенесенный перелом костей таза, у пациентов с диагнозом поступления «рецидивный склероз шейки мочевого пузыря после трансуретральной резекции (ТУР) простаты» можно заподозрить наличие стриктуры в проксимальной части бульбозного отдела уретры или указание на сочетание повторяющихся ТУР шейки мочевого пузыря с оптической уретротомией «непротяженной стриктуры на границе бульбозного и мембранозных отделов».

У пациентов с цистостомическим дренажом при тщательном расспросе удастся выяснить о предшествовавшей травматичной катетеризации, сопровождавшейся уретроррагией, использовании металлических мужских катетеров или перенесенного уретрита в период дренирования мочевого пузыря уретральным катетером для разрешения острой задержки мочеиспускания.

У пациентов с протяженными стриктурами в анамнезе часто встречаются указания на продолжительное пребывание в отделениях реанимации по поводу критических состояний, где мочевой пузырь длительно дренировался уретральным катетером. Для пациентов с поражением уретры вследствие наличия ксеротического облитерирующего баланита (balanitis xerotica obliterans, BXO) в анамнезе есть указание на развитие «кольцевого сужения крайней плоти» с образованием белесого рубца и обычно выполненного циркумцизио, однако при отсутствии установленного диагноза BXO или лихен склероза и назначения послеоперационной специфической терапии.

Для пациентов с идиопатической стриктурой уретры определить возможные этиологические факторы не удастся, но для них особенно характерно указание на ослабление струи мочи при мочеиспускании и продленном мочеиспускании по сравнению со сверстниками на протяжении длительного времени, что связано с тупой травмой промежности.

Заподозрить стриктуру уретры можно у пациента, длительно и неоднократно проходящего курсы лечения хронического простатита, включающие в себя интрауретральное введение лекарственных препаратов или инстилляций антисептических растворов.

- Провести физикальное обследование: осмотреть пациента с оценкой состояния местных тканей.
- Изучить общий анализ мочи на наличие лейкоцитов, эритроцитов, белка.

- Оценить объем остаточной мочи.

- Выполнить урофлоуметрию — у больных с сохраненной способностью к самостоятельному мочеиспусканию. Это метод измерения скорости потока мочи специальным аппаратом (урофлоуметром), который позволяет оценить выраженность нарушения мочеиспускания.

Для постановки диагноза стриктуры уретры необходимо выполнить следующие исследования:

- уретроцистоскопию — осмотр мочеиспускательного канала и мочевого пузыря с помощью эндоскопа (цистоскопа);

- ретроградную уретрографию — в мочеиспускательный канал через наружное отверстие вводится рентгенконтрастное вещество, что позволяет оценить место и протяженность сужения уретры;

- микционную цистоуретрографию — это метод рентгенконтрастного исследования мочевого пузыря и уретры (мочеиспускательного канала), основанный на заполнении мочевого пузыря раствором специального вещества, интенсивно поглощающего рентгеновское излучение, и получении серии рентгенограмм во время акта мочеиспускания;

- комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) мочеполовой системы — УЗ-уретрографию; уродинамическое исследование (по показаниям);

- дополнительные методы обследования (по показаниям: экскреторная урография, микционная спиральная компьютерная томография уретры, магнитно-резонансная уретрография, томография органов малого таза и др.).

Методы лечения стриктур уретры у мужчин

Среди методов лечения стриктур уретры выделяют малоинвазивные/эндоскопические, которые в большинстве случаев являются паллиативными, и различные варианты уретропластики, которые можно разделить на анастомотические, аугментационные (увеличивающие просвет) и заместительные. Отдельно выделяют методики лечения дистракционного дефекта уретры после перелома костей таза. В случае невозможности восстановления проходимости уретры применяются перинеостомия или деривация мочи (континентная или инконтинентная).

Выбор метода оперативного лечения стриктуры уретры у мужчин следует проводить только после всестороннего предоперационного обследования. Задачами последнего являются определение и оценка:

- клинической картины стриктуры уретры;
- этиологического фактора стриктуры уретры с косвенной оценкой распространенности спонгиоза;
- локализации стриктуры уретры;
- протяженности стриктуры уретры;
- качества мочеиспускания;
- состояния эректильной функции пациента;
- анатомического состояния задней уретры и шейки мочевого пузыря;
- факторов риска неэффективности того или иного метода уретропластики или рецидивов после предыдущего лечения;
- субкомпенсированной, скрытой клинической патологии, к декомпенсации которой может привести использование того или иного метода уретропластики.

Классификация методов лечения стриктур уретры

- Малоинвазивные/эндоскопические методики:
 - Бужирование уретры.
 - Внутренняя оптическая уретротомия:
 - «холодным» ножом;
 - лазером.
 - Уретральные стенты:
 - постоянные;
 - временные.
- Уретропластика:
 - Иссечение и первичный анастомоз:
 - а) анастомотическая пластика уретры конец в конец;
 - б) анастомотическая уретропластика без пересечения спонгиозного тела.
 - Аугментационная уретропластика:
 - а) использование лоскута на питающей ножке (флэп) — методики Orandi, McAninch, Querty;
 - б) использование трансплантата (графта):
 - без пересечения спонгиозного тела — методики onlay

(ventral, dorsal / операция Barbagli, dorso-lateral / операция Kulkarni), операции Asopa (inlay), Palmintery, Kodama;

- с пересечением спонгиозного тела — аугментационный анастомоз.

- Заместительная уретропластика — многоэтапные (двухэтапные) операции:

- а) полное иссечение уретральной площадки — методика Враска (слизистая ротовой полости) или Shreiter (расщепленный кожный трансплантат);
- б) сохранение уретральной площадки и использование местных тканей — методика Johanson.

- III. Бульбопростатический анастомоз при дистракционном дефекте уретры после перелома костей таза.

- IV. Перинеостомия.

- V. Деривация мочи:

1. Инконтинентная — илеум конduit (операция Брикера).

2. Континентная — везикостома, континентный гетеротопический резервуар и пр.

В настоящее время разработаны рекомендации по методике лечения в зависимости от клинической ситуации.

Методы лечения стриктуры уретры протяженностью до 2 см

Пациентам с первичной стриктурой протяженностью до 2 см и локализацией в бульбозном отделе рекомендованы две основные методики.

1. Бужирование уретры / внутренняя оптическая уретротомия (БОУТ). Бужирование уретры является самым «старым» методом лечения стриктур уретры. Во время этой манипуляции происходит постепенное прогрессивное растяжения зоны спонгиоза. Однако с расширением просвета измененной части уретры неизбежно происходят микронадрывы эпителиального слоя и рубца, что приводит к усугублению спонгиоза.

БОУТ является самым распространенным малоинвазивным методом лечения стриктуры мочеиспускательного канала у мужчин. Интраоперационно под оптическим контролем рассекают рубец (зону спонгиоза) на 12 часах условного циферблата, используя «холодный» нож или энергию лазера. Эффективность лечения — 35-70%. Эффект 70% при стриктуре до 1 см.

2. Уретропластика — операция «иссечение и прямой анастомоз». Наиболее распространенные термины для данного вида уретропластики — «пластика уретры конец в конец», «анастомотическая уретропластика», «резекция уретры с концевым анастомозом», или «операция Хольцова». Т. Mundy в 2005 году опубликовал детальное описание методики операции с подробнейшими иллюстрациями. При невоспалительных стриктурах операция имеет высокий показатель эффективности, достигающий 95%. Eltahawy и соавт. опубликовали результаты 10-летнего проведения операций у 260 пациентов, страдающих стриктурой бульбозного отдела уретры. Среднее время наблюдения составило 50,2 месяца. Средняя протяженность стриктуры — 1,9 см. Положительные результаты были достигнуты у 98,8% пациентов. Gupta и соавт. опубликовали результаты операций 138 пациентов со средним периодом наблюдения 26,7 месяца и средней протяженностью стриктуры 2,2 см. Отличные результаты были получены у 82,6% пациентов, приемлемые — у 13%, рецидив — у 4,3% больных (С.В. Котов, 2015).

Методы лечения стриктуры уретры протяженностью от 2 до 10 см

Пациенту с протяженной стриктурой более 2 см бульбозного отдела необходимо предложить первичный вариант лечения — уретропластику с аугментационными методиками. При этом используют буккальную слизистую, влагалищную оболочку яичка, брюшину, кишечный субмукозный графт и слизистую языка. Эффективность лечения составляет 80-85%. Аугментационная уретропластика бульбозного отдела выполняется по методу «вентральной накладки» (ventral onlay). Данная методика подразумевает продольное вскрытие спонгиозного тела и просвета уретры на уровне стриктуры по вентральной поверхности бульбозного отдела. «Дорсальная накладка» (dorsal onlay) — пластика, получившая широкое распространение после ее описания G. Barbagli и соавт. в 1996 г. Метод, который конкурентно применяется при стриктуре бульбозного отдела, на сегодняшний день является операцией выбора с использованием свободных лоскутов в пенильном отделе уретры. Третьим вариантом аугментационной пластики является техника «дорсальной вставки» (dorsal inlay), или операция Asopa, которая заключается во вскрытии просвета уретры в продольном направлении по вентральной поверхности с последующим продольным рассечением слизистой уретры на противоположной (дорсальной) стороне со вставкой буккального графта в образовавшийся дефект слизистой по дорсальной полуокружности.

Методы лечения стриктуры уретры протяженностью более 10 см

Пациент с протяженной мультисегментарной стриктурой (пануретральной, протяженностью более 10 см) может быть прооперирован одно- или многоэтапной техникой с использованием:

- трансплантатов ротовой полости;
- пенильного кожнофасциального лоскута;
- комбинации техник.

S. Kulkarni и G. Barbagli предложили методику, направленную на максимальное сохранение кровоснабжения спонгиозного тела у пациентов с протяженными, особенно с пануретральными, стриктурами. Суть операции заключается в мобилизации бульбозного отдела уретры только по одной полуокружности: с одной латеральной и наполовину с дорсальной стороны, что позволяет сохранить существующее кровоснабжение с противоположной стороны. Группе из 24 пациентов, которая включала 12 пациентов с поражением бульбозного отдела уретры (средняя протяженность стриктуры 4,2 см) и 12 пациентов с пануретральными стриктурами (средняя протяженность 10 см), были выполнены операции по описанной выше методике. Среднее время наблюдения составило 22 месяца. Положительный результат был получен у 22 из 24 пациентов (92%).

Повреждение уретры при переломе костей таза

Повреждение уретры при переломе костей таза может быть ассоциировано с такими осложнениями, как формирование рецидивирующей стриктуры уретры, недержание мочи и эректильная дисфункция.

Частота повреждения уретры у мужчин вследствие перелома таза широко варьирует. Согласно результатам двух обширных обзоров литературы частота травмы уретры составляет от 1,6 до 25% (в среднем 9,9%). По другим публикациям, частота данного повреждения равна 5-10%. Такой разброс данных объясняется различиями в возрастных характеристиках изучаемых групп и в разновидностях переломов костей таза. Приблизительно в 27% случаев перелом костей таза с повреждением уретры сочетается с травмой органов брюшной полости.

К факторам риска повреждения уретры при переломе костей таза следует отнести пол, возраст и тип перелома таза. При исследовании 234 пациентов с переломами костей таза у 12 из 109 мужчин диагностировали повреждение уретры, в то время как ни у одной из 125 женщин с травмой таза повреждения уретры не было (R.G. Gomez, T. Mundy, D. Dubey, A.W. El-Kassaby, Firdaoessaleh, R. Kodama, R. Santucci, 2014). Это объясняется длиной уретры и ее плотным, ригидным соединением с костями таза у мужчин.

При наличии обструкции или облитерации следует планировать отсроченную уретропластику, но не эндоскопическую коррекцию. В момент травмы происходит разрыв уретры в простатомембранозном соединении вследствие поперечного воздействия с дальнейшим формированием рубца, но без стриктуры уретры. При отсроченной уретропластике необходимо выполнить ретроградную уретрографию с микционной уретрографией или ретроградную уретрографию с антеградной уретроцистоскопией.

Качество жизни пациентов после хирургического лечения стриктуры уретры

Оценка результатов хирургического лечения пациентов, страдающих стриктурой уретры, производится по качеству мочеиспускания, то есть показателю максимальной скорости потока мочи по данным урофлоуметрии и/или сохранению достаточного калибра мочеиспускательного канала до оперативного лечения и после.

Выводы

Лечение стриктур уретры относится к одному из самых трудоемких и до конца не изученных разделов реконструктивной урологии.

1. Отсутствие должной подготовки уролога по реконструктивной урологии, пластической хирургии, принципам забора трансплантата и пересадки тканей, недостаток знаний относительно основ и базовых принципов анатомии, кровоснабжения и оперативных приемов в области полового члена, промежности и малого таза вынуждают врача применять малоинвазивные, но несущие паллиативный характер методы лечения стриктур уретры, тем самым уменьшая шансы пациента на излечение.

2. С появлением новых методик, ориентированных на максимальное сохранения кровоснабжения и минимизации травмы спонгиозного тела, у пациента появился шанс на более высокое качество жизни после оперативного лечения стриктур уретры.

3. Развитие клеточных технологий является перспективным направлением в лечении стриктур уретры.

Гонорея у мужчин: рекомендации по лечению

Гонорея – второе (после хламидиоза) в США по распространенности инфекционное заболевание, передающееся половым путем (ИППП). С 2010 по 2014 год национальный показатель зарегистрированных случаев заболеваемости гонореей вырос на 10,5% – до 110,7 на 100 тыс. человек (K.A. Workowski et al., 2015). По оценкам CDC (Centers for Disease Control and Prevention), ежегодно регистрируется более 800 тыс. новых случаев гонококковых инфекций, что прежде всего связано с увеличением числа заразившихся мужчин. Эффективность цефиксима против *N. gonorrhoeae*, который (наряду с некоторыми другими цефалоспоридами) использовался в качестве препарата первой линии, быстро снижается. Аналогично сообщалось о штаммах *N. gonorrhoeae*, устойчивых к фторхинолонам, в результате чего использование этих средств существенно уменьшилось. В настоящее время для большинства гонококковых инфекций CDC рекомендует двойное лечение цефтриаксоном и азитромицином, при этом мультирезистентная гонорея становится серьезной угрозой здоровью в США.

Классификация

Инфекции, вызванные *N. gonorrhoeae*, классифицируются как неосложненные либо осложненные. Неосложненная гонорея встречается в большинстве случаев и охватывает все урогенитальные, аногенитальные или орофарингеальные инфекции, вызванные *N. gonorrhoeae*, которые не приводят к развитию бактериемии с диссеминацией инфекции в суставы, а также в другие органы и ткани. Осложнением гонореи считается бактериемия и/или распространение возбудителей в суставы и другие органы (L.M. Newman et al., 2007; K.G. Ghanem, 2016).

Факторы риска

Факторы риска инфицирования *N. gonorrhoeae* включают сексуальные контакты с новыми и/или многочисленными партнерами, с человеком, имеющим параллельных партнеров, а также с человеком, который инфицирован в настоящее время. Другие факторы риска включают ненадлежащее использование презервативов при сексуальном контакте с моногамными партнерами, предыдущий эпизод гонореи, торговлю сексом за деньги, наркотики и т.п. (K.A. Workowski et al., 2015).

С целью предотвращения распространения инфекции CDC рекомендует всем сексуально активным женщинам в возрасте до 25 лет, а также женщинам более старшего возраста с множественными факторами риска ежегодно проводить скрининг на *N. gonorrhoeae*.

Мужчинам, имевшим однополые контакты в течение предшествующего года, необходимо проводить скрининг в месте контакта (уретрального, ректального или орофарингеального) не реже одного раза в год.

Мужчины в возрасте до 35 лет и женщины в возрасте до 30 лет, которые пребывают в исправительных учреждениях, должны быть обследованы на наличие *N. gonorrhoeae* во время поступления, независимо от факторов риска.

Беременные женщины младше 25 лет должны пройти обследование на *N. gonorrhoeae* при первом же предродовом визите (K.A. Workowski et al., 2015).

Клинические проявления и диагностика

Многие генитальные инфекции гонококковой этиологии характеризуются бессимптомным течением, однако клинические проявления более вероятны у мужчин, чем у женщин. Основные симптомы поражения урогенитального тракта у мужчин включают признаки уретрита или эпидидимита, а также дизурию или одностороннее опухолевидное поражение яичка. Экстрагенитальная гонорея прямой кишки у мужчин часто протекает бессимптомно, однако у пациентов могут проявляться такие признаки проктита, как констипация (запор), боль и ректальные кровотечения. Гонококковый фарингит, как правило, также часто имеет бессимптомное течение, однако если симптомы присутствуют, то они включают боль в горле и налеты на миндалинах (K.G. Ghanem, 2016).

Проявления гонореи быстро заставляют мужчин обращаться за медицинской помощью, что позволяет предотвратить развитие у них осложнений, но все же недостаточно быстро, чтобы предотвратить инфицирование других людей. Что касается женщин, то у большинства из них гонорея протекает бессимптомно вплоть до развития осложнений, таких как воспалительные заболевания органов малого таза (K.A. Workowski et al., 2015).

Необходимо помнить, что некоторые ИППП, инфекции, не связанные с половым путем передачи, а также отдельные неинфекционные заболевания могут иметь признаки и симптомы, сходные с теми, которые наблюдаются при заражении *N. gonorrhoeae*. Поэтому предварительный диагноз, базирующийся на данных анамнеза и клинического обследования, должен быть подтвержден с помощью микробиологического тестирования (K.G. Ghanem, 2016).

Для первоначального микробиологического подтверждения диагноза гонореи обычно используется

метод амплификации нуклеиновых кислот (МАНК). В случае опасений по поводу устойчивости возбудителя к антимикробной терапии или ее неэффективности необходим культуральный метод диагностики с определением чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибиотикам. Следует заметить, что независимо от симптоматики первичная диагностика гонореи с помощью МАНК должна предшествовать бактериологическому подтверждению диагноза (K.G. Ghanem, 2016).

С целью получения материала для микробиологического исследования у мужчин достаточно взять мазок из уретры, а у женщин необходимы вагинальный и цервикальный мазки. До получения результатов МАНК подозрение на гонорею подразумевается эмпирически (H. Swygard et al., 2016).

Лечение

Возбудитель гонореи хорошо известен своей способностью к адаптации и выработке резистентности к антимикробной терапии. В 2015 году было опубликовано обновленное руководство по лечению гонореи, в которое вошли новые схемы лечения инфекции, в том числе вызванной полирезистентными штаммами *N. gonorrhoeae* (табл.).

В обновленном руководстве по лечению неосложненных гонококковых инфекций шейки матки, уретры и прямой кишки рекомендуется однократное внутримышечное введение 250 мг цефтриаксона в дополнение к разовому пероральному приему 1,0 г азитромицина. Эти препараты по возможности следует применять в клинике под наблюдением медперсонала, чтобы обеспечить пациентам с факторами риска надлежащую приверженность терапии (K.A. Workowski et al., 2015).

Применение азитромицина является более предпочтительным по сравнению с тетрациклинами, так как у *N. gonorrhoeae* к нему медленнее вырабатывается резистентность. Другим ключевым фактором выбора азитромицина в качестве терапевтического решения является более высокая приверженность пациентов к его однократному применению, чем при альтернативном лечении несколькими дозами других антибиотиков. Более того, азитромицин является эффективным вариантом терапии неосложненных генитальных хламидиозов. Таким образом, двойная схема с участием азитромицина представляется привлекательным и целесообразным вариантом лечения смешанных инфекций, вызванных *N. gonorrhoeae* и *S. trachomatis* (K.A. Workowski et al., 2015).

При аллергии на азитромицин рекомендуется пероральный прием доксициклина в дозе 100 мг дважды

в сутки не менее недели. Доксициклин также можно применять при гонококковых эпидидимитах и проктитах у мужчин (H. Swygard et al., 2016).

Цефиксим в качестве альтернативы используется только при недоступности цефтриаксона на момент лечения, так как в последнее время констатируется повышенная устойчивость *N. gonorrhoeae* к цефиксиму. Его следует назначать в виде разовой пероральной дозы 400 мг (CDC. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2014; K.A. Workowski et al., 2015).

Если у пациента имеется аллергия к цефалоспоридам, возможна двойная терапия разовыми пероральными дозами гемифлоксацина 320 мг и азитромицина 2,0 г. В качестве альтернативы гемифлоксацину используется однократное внутримышечное введение 240 мг гентамицина (K.A. Workowski et al., 2015).

Неосложненные гонорейные фарингиты намного труднее поддаются антибактериальной терапии по сравнению с неосложненной урогенитальной и аноректальной гонореей, а показатели эффективности излечения $\geq 90\%$ достигаются при помощи крайне малого количества схем антибиотикотерапии. Пациентам с неосложненными гонококковыми инфекциями глотки CDC в настоящее время рекомендует двойную схему лечения, которая включает однократное внутримышечное введение 250 мг цефтриаксона в дополнение к разовому приему 1,0 г азитромицина. Результаты клинических исследований показали, что эффективность применения цефтриаксона при гонококковых фарингитах достигает 98,9% (K.A. Workowski et al., 2015).

Пациенты с неосложненными гонококковыми инфекциями шейки матки, уретры и/или прямой кишки не нуждаются в контрольном обследовании после антимикробной терапии в том случае, если они получают любую из рекомендованных схем лечения (K.A. Workowski et al., 2015).

Контроль эффективности лечения также не требуется в случае применения первой линии двойной терапии цефтриаксоном и азитромицином у пациентов с неосложненными гонококковыми инфекциями глотки. Однако в случае назначения альтернативной схемы таким пациентам необходим контроль эффективности через 14 дней после окончания лечения (K.A. Workowski et al., 2015).

Следует отметить, что по сравнению с неосложненной диссеминированной гонококковой инфекцией встречается гораздо реже и может провоцировать развитие таких серьезных заболеваний, как септический артрит, эндокардит и/или менингит. Пациенты с гонококковым артритом в дополнение к разовому приему 1,0 г азитромицина должны внутривенно получать 1,0 г цефтриаксона каждые 24 ч минимум 7 дней (K.A. Workowski et al., 2015; D.L. Goldenberg et al., 2016).

В рекомендациях CDC указано, что пациенты с синдромом артрита-дерматита могут перейти на пероральный прием антибиотиков при наступлении клинического улучшения состояния в течение 24-48 ч от начала лечения при общей продолжительности антибактериальной терапии не менее 7 дней.

При развитии такого осложнения, как гонорейный менингит, пациентам в дополнение к однократному

Таблица. Схемы лечения гонококковой инфекции

Вид инфекции	Схема антимикробной терапии	Длительность терапии
Неосложненная гонококковая инфекция шейки матки, уретры и прямой кишки	Рекомендовано: цефтриаксон 250 мг в/м + азитромицин 1,0 г per os Альтернатива: цефиксим 400 мг per os + азитромицин 1,0 г per os При аллергии на цефалоспорины: гемифлоксацин 320 мг per os + азитромицин 2,0 г per os При аллергии на азитромицин: цефтриаксон 250 мг в/м + доксициклин 100 мг per os $\times$ 2 p/сут	Рекомендовано: цефтриаксон + азитромицин однократно Альтернатива: цефиксим + азитромицин однократно При аллергии на цефалоспорины: гемифлоксацин + азитромицин однократно При аллергии на азитромицин: цефтриаксон однократно + доксициклин курсом 7 сут
Неосложненная гонококковая инфекция глотки	Рекомендовано: цефтриаксон 250 мг в/м + азитромицин 1,0 г per os	Рекомендовано: цефтриаксон + азитромицин однократно
Гонококковый артрит	Рекомендовано: цефтриаксон 1,0 г в/м или в/в каждые 24 ч + азитромицин 1,0 г per os Альтернатива: цефотаксим 1,0 г в/в каждые 8 ч + азитромицин 1,0 г per os	Рекомендовано: цефтриаксон курсом 7 и более суток азитромицин однократно Альтернатива: цефотаксим курсом 7 и более суток азитромицин однократно
Гонококковый менингит и эндокардит	Рекомендовано: цефтриаксон 1,0-2,0 г в/в каждые 12-24 ч + азитромицин 1,0 г per os	Рекомендовано: при менингите: цефтриаксон курсом 10-14 сут, азитромицин однократно при эндокардите: цефтриаксон 4 нед, азитромицин однократно

пероральному приему 1,0 г азитромицина необходимо внутривенное введение 1,0-2,0 г цефтриаксона каждые 12-24 ч не менее 10-14 дней. Пациенты с гонорейным эндокардитом должны получать такую же терапию, однако цефтриаксон вводят не менее 4 нед (K.A. Workowski et al., 2015).

Проблема антибиотикорезистентности

При лечении инфекций, вызванных *N. gonorrhoeae*, необходимо помнить о возможности развития резистентности этого возбудителя к антибактериальным препаратам. На сегодняшний день беспокойство исследователей вызывает уже существующая устойчивость *N. gonorrhoeae* ко многим классам антибиотиков, а также потенциальная устойчивость в будущем ко всем известным антибактериальным препаратам (M. Unemo et al., 2012).

Ранее широкое применение пенициллинов привело к появлению мутации, позволяющей *N. gonorrhoeae* продуцировать β-лактамазу; этот фермент отвечает за разрушение β-лактамного кольца пенициллинов, что делает бактерию нечувствительной к их воздействию, нивелируя тем самым терапевтический эффект. В качестве варианта терапии гонококковых инфекций также широко использовались хинолоны, однако в 2005 году появились многочисленные сообщения о возникновении резистентности у отдельных штаммов *N. gonorrhoeae* и к этому классу антибиотиков, вследствие чего применение хинолонов для базисной терапии любого типа этих инфекций больше не практикуется (L.M. Newman et al., 2007).

Пероральное применение 2,0 г азитромицина в качестве монотерапии продемонстрировало свою эффективность при неосложненной урогенитальной гонококковой инфекции, однако данная схема не была рекомендована для повсеместного применения из-за способности *N. gonorrhoeae* к быстрому развитию устойчивости к макролидам, с одной стороны, и потенциального увеличения числа нежелательных желудочно-кишечных проявлений — с другой (L.M. Newman et al., 2007; K.A. Workowski et al., 2015; S. Kidd et al., 2015).

Невзирая на данные о некотором снижении эффективности, цефалоспорины остаются наиболее рекомендуемым классом антибиотиков и применяются в первой линии терапии гонококковых инфекций (K.A. Workowski et al., 2015; S. Kidd et al., 2015). В целом с 30-х годов XX века у *N. gonorrhoeae* последовательно развивалась устойчивость ко всем используемым для лечения

гонококковых инфекций антибактериальным препаратами: сульфаниламидам, пенициллинам, тетрациклинам, спектиномицину, хинолонам, макролидам и некоторым цефалоспорином (M. Unemo et al., 2012). Снизить развитие устойчивости *N. gonorrhoeae* к цефтриаксону помогают рецептурный отпуск и контроль применения антибиотика, а также информированность и повышение комплаенса пациентов.

В 2012 году Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization, WHO) разработала глобальный план действий по снижению резистентности *N. gonorrhoeae* к антибиотикам. Данный план включает в себя меры по раннему выявлению гонококковой инфекции, ее эффективному лечению, содействию пациентам в их обучении и приверженности антибактериальной терапии, совершенствованию эпиднадзора и лабораторной диагностики, усиление пропагандистской деятельности и обеспечение наличия соответствующих законодательных и регулирующих механизмов. Следует отметить, что повышение приверженности пациентов к лечению особенно важно в случае необходимости мультидозного приема антибактериальных препаратов.

Профилактика и рекомендации

Безусловно, надлежащее лечение имеет первостепенное значение при гонококковых инфекциях, однако с пациентом также должны рассматриваться и обсуждаться профилактические меры. Поскольку гонококковая инфекция у мужчин часто протекает бессимптомно и не диагностируется в течение длительного времени, профилактика у них является ключевым приоритетом, особенно среди пациентов высокого риска. При этом получение точной информации о сексуальной истории пациента имеет для него жизненно важное значение, хотя такое обсуждение с медицинским работником не всегда удобно для самого пациента (R.A. McKie, 2016). Кроме того, CDC акцентирует на необходимости учитывать наличие ИППП при оценке риска развития ВИЧ-инфекции у определенных категорий больных.

Для консультирования пациентов с факторами риска используется так называемый метод пяти П. Данный метод способствует более открытому диалогу с пациентом и представляет собой специальную анкету, содержащую вопросы, предназначенные для получения дополнительной информации о его сексуальных партнерах

и практиках (предпочтениях), предупреждении беременности, протекции/защите от ИППП и прошлых эпизодах ИППП (K.A. Workowski et al., 2015).

При выявлении у пациента гонококковой инфекции его партнеров следует направить к врачу для диагностики и вероятного лечения в случае, если он (она) имели контакт с пациентом в течение 60 дней до постановки диагноза или начала клинических проявлений, а также в случае, если он (она) были последними половыми партнерами пациента. Также в качестве одного из способов профилактики всем пациентам мужского пола рекомендуется постоянное использование презервативов. Незащищенного полового акта следует избегать в течение всего времени, пока у любого из партнеров есть клинические проявления инфекции, а также по меньшей мере 7 дней после окончания лечения обоих партнеров (K.A. Workowski et al., 2015).

Выводы

Большинство новых случаев инфекций, вызванных *N. gonorrhoeae*, в США являются неосложненными и затрагивают урогенитальную, аногенитальную и глоточную области.

Реже встречаются осложненные гонококковые инфекции, сопровождающиеся бактериемией и развитием септического артрита, эндокардита и менингита.

Лица, которые участвуют в небезопасных сексуальных практиках, и лица, ранее болевшие гонореей, подвергаются повышенному риску инфицирования *N. gonorrhoeae*. При выборе схемы антибактериальной терапии необходимо учитывать возможное наличие смешанной инфекции с *C. trachomatis*.

Цефтриаксон и азитромицин являются рекомендованными препаратами первой линии для лечения большинства случаев гонококковых инфекций.

С целью уменьшения риска повторного инфицирования *N. gonorrhoeae* и возможности роста резистентности возбудителя к препаратам двойной схемы терапии, необходимо соблюдать вышеприведенные меры профилактики как среди пациентов, так и в целом в популяции.

Решающее значение для эффективного лечения гонореи имеют раннее выявление, правильный выбор антибиотиков, строгое соблюдение режима лечения в случае необходимости мультидозной терапии, а также общение с пациентом.

US Pharmacist. 2016; 41 (8): 41-44.

Референтный перевод с англ. Наталии Поздняковой

3y

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

На нашому сайті
www.health-ua.com

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



Пазопаниб в лечении прогрессирующей карциномы почек

Почечно-клеточная карцинома (ПКК) является наиболее распространенным типом опухоли, возникающим в почках. При этом 85% ПКК классифицируются как светлоклеточный рак (National Allrehensive Cancer Network, 2015). Пятилетняя относительная выживаемость для пациентов с диагнозом прогрессирующей или метастатической ПКК (мПКК) отмечается только в 12,1% случаев (Национальный институт рака США, 2014). Однако за последние несколько лет внедрение молекулярной «целевой терапии» (ЦТ), предполагающей применение препаратов, действие которых направлено на угнетение роста и развития опухолевой клетки, позволило значительно улучшить прогноз пациентов с мПКК.

Современные препараты для ЦТ подразделяются на такие группы: ингибиторы малой молекулы тирозинкиназы (ИТК) (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб и акситиниб), ингибиторы активации мишеней млекопитающих рапамицином (mTOR) (темсиrolimus и эверолимус) и антиангиогенные антитела (бевацизумаб, обычно в сочетании с препаратами интерферона) (National Comprehensive Cancer Network, 2015).

Пазопаниб (Вотриент®) является оральным мульти-ИТК, который был одобрен для лечения ПКК в США (2009) (GlaxoSmithKline, 2014), в странах Европы (2010 год — первая линия терапии, а также лечение пациентов, получивших предшествующую терапию цитокинами) (Novartis Europharm Limited, 2015) и Австралии (2010) (Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited, 2015).

Пазопаниб связывает и ингибирует рецепторы киназы, вовлеченные в ангиогенез и пролиферацию опухолевых клеток, а именно рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), рецепторы фактора роста тромбоцитов и рецепторы стволовых клеток c-Kit. Это приводит к торможению ангиогенеза и остановке роста клеток, что в конечном итоге предотвращает рост опухоли (Pick and Nystrom, 2012). Терапевтическая эффективность пазопаниба у пациентов с мПКК была продемонстрирована в трех рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы: VEG105192 (Sternberg et al., 2010), COMPARZ (Motzer et al., 2013) и PISCES (Escudier et al., 2014). В двойном слепом исследовании VEG105192 лечение пазопанибом (800 мг 1 р/сут) или плацебо назначалось как наивным пациентам, так и тем, кто ранее получал цитокинотерапию (Sternberg et al., 2010). В исследовании сообщалось о значительном улучшении медианы выживаемости без прогрессирования (median progression-free survival, PFS) у всех групп пациентов, получавших пазопаниб, по сравнению с группами плацебо (9,2 против 4,2 мес). В группе наивных пациентов результаты составили 11,1 против 2,8 мес; в группе больных, получавших ранее цитокинотерапию, — 7,4 против 4,2 мес. Объективный коэффициент ответа (objective response rate, ORR) в группе пазопаниба составлял 30 против 3% в группе плацебо (Sternberg et al., 2010). При этом отмечалась статистически достоверная разница в общей выживаемости (overall survival, OS) у пациентов, получавших пазопаниб (22,9 мес), и в группе плацебо (20,5 мес) (Sternberg et al., 2013). Пазопаниб продемонстрировал приемлемый профиль безопасности, наиболее часто регистрировались такие системные нежелательные реакции (НР), как диарея, повышение артериального давления (АД), изменение цвета волос, тошнота, ухудшение аппетита и рвота (Sternberg et al., 2010). В общей сложности 14% пациентов прекратили прием пазопаниба по причине развившихся НР.

В дополнении к исследованию (VEG107769) 79 пациентов из группы плацебо, у которых наблюдалось прогрессирование ПКК во время участия в исследовании VEG105192, продолжили получать пазопаниб в дальнейшем (Sternberg et al., 2014). Все пациенты прекратили прием пазопаниба досрочно, причем наиболее распространенной причиной прекращения лечения было прогрессирование заболевания. Чаще всего НР проявлялись в виде повышения АД, диареи, изменения цвета волос, снижения аппетита и тошноты (распространенность НР составила от 25 до 45%). ORR составил 37,5%, а медиана PFS — 9,2 мес, тогда как OS — 23,5 мес. Результаты этого дополнения (VEG107769) к основному исследованию показали, что профили эффективности и безопасности для пазопаниба были очень похожи на те, которые наблюдались у пациентов, получавших пазопаниб в рамках основного исследования (VEG105192) (Sternberg et al., 2014).

В исследовании COMPARZ, дизайн которого был основан на открытой оценке эффективности и безопасности пазопаниба и сунитиниба в качестве терапии первой линии у 1110 пациентов со светлоклеточной ПКК (Motzer et al., 2013), были продемонстрированы существенные различия в эффективности пазопаниба и сунитиниба. Медиана PFS для этих препаратов составила 8,4 и 9,5 мес соответственно. OS оказалась сходной как в группах пазопаниба, так и в группе сунитиниба (28,3 против 29,1 мес) (Motzer et al., 2014). В группе пазопаниба чаще

отмечалось повышение уровней аланинаминотрансферазы (60 против 43% в группе сунитиниба), в то время как у пациентов, получавших сунитиниб, чаще отмечались усталость (63 против 55%), ладонно-подошвенная дизестезия (50 против 29%) и тромбоцитопения (78 против 41%) по сравнению с пациентами, получавшими пазопаниб. В общей сложности 24% пациентов в группе пазопаниба прекратили исследование из-за проявления НР (Motzer et al., 2013).

Исследование фазы IIb — PISCES — было двойным слепым кроссоверным, оценивающим предпочтение пациента в выборе сунитиниба или пазопаниба (Escudier et al., 2014). Пациенты с мПКК были рандомизированы на 2 группы. Больные из первой группы получали пазопаниб 800 мг/сут в течение 10 нед, затем 2-недельный перерыв, за которым следовал курс сунитиниба 50 мг/сут в течение 10 нед, а пациенты из второй группы получали препараты в обратной последовательности. Хотя это исследование не предназначалось для сравнения эффективности, ORR был аналогичным в группах сунитиниба (21%) и пазопаниба (19%) в первом периоде лечения. Диарея, усталость и тошнота были наиболее распространенными НР, при этом их отмечали 29% пациентов из группы пазопаниба и 42% — в группе сунитиниба (Escudier et al., 2014). Это исследование продемонстрировало значительное предпочтение пациентами пазопаниба по сравнению с сунитинибом на основе дифференциального влияния указанных препаратов на качество жизни (HRQoL) (обсуждается ниже) и проявления НР.

Помимо доказательств эффективности и безопасности в клинических испытаниях, важно знать и о других факторах, которые могут влиять на применение пазопаниба в клинической практике. В последние годы все больше внимания уделяется оценке HRQoL. В контексте долгосрочного лечения очень важно учитывать предпочтение пациентов и HRQoL (Mitchell and Parikh, 2014). Хотя HRQoL связано с эффективностью и безопасностью, оно не может быть точно оценено или понято без прямого участия пациента. Еще один критерий для выбора лечения — свидетельство эффективности вне клинических испытаний. В этом обзоре мы рассмотрим оба этих фактора. После обзора исследований, описывающих результаты оценки HRQoL в связи с лечением пазопанибом, мы опишем результаты относительно эффективности препарата, а также модели повсеместного лечения населения, обсуждаемые вне контекста клинических испытаний.

Оценка качества жизни

В исследовании VEG105192 использовались следующие инструменты для оценки HRQoL у пациентов с мПКК, получавших пазопаниб или плацебо: опросник EuroQoL-5D (EQ-5D), опросник качества жизни онкобольных EORTC QLQ-C30, визуальная аналоговая шкала EQ-5D (Sternberg et al., 2010). Результаты показали, что в течение 48-недельного периода для трех оценок HRQoL не было существенной разницы между пазопанибом и плацебо. Таким образом, в дополнение к значительному пролонгированному PFS и хорошему профилю безопасности пазопаниба в случае его использования не страдает HRQoL (Cella et al., 2012).

HRQoL также оценивали в исследовании COMPARZ, сравнивающим пазопаниб с сунитинибом (Motzer et al., 2013). Использовались следующие методы: функциональная оценка хронической утомляемости (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F) (Cella et al., 2002), функциональная оценка лечения рака (Functional Assessment of Cancer Therapy, FACT), функциональный индекс почечных симптомов (Functional Kidney Symptom Index, FKSI) (Rao et al., 2009), анкета по оценке удовлетворенности больных раком (Trask et al., 2008) и дополнительный опросник качества жизни (Supplementary Quality of Life Questionnaire — SQLQ). В течение первых 6 мес лечения показатели HRQoL в группе пазопаниба были лучше, чем в группе сунитиниба по 11 из 14 разделов HRQoL ($p < 0,05$ для всех 11 сравнений). Анализ показал, что пациенты, получающие пазопаниб, имели меньшую утомляемость, меньше НР (например, болезненность руки или стопы и боли в горле),

были в большей степени удовлетворены лечением, чем пациенты, получавшие сунитиниб (Motzer et al., 2013). Согласно результатам послеоперационного анализа продолжительностью до 12 мес увеличилось количество различий в лечении по показателю утомляемости, при этом показатели сунитиниба оставались относительно неизменными, а в группе пазопаниба отмечался рост показателей качества жизни (Cella et al., 2013). Эти результаты свидетельствуют о том, что пациенты, принимающие пазопаниб, менее подвержены утомляемости, возникновению болевого синдрома (руки, ноги, ротоглотка), а также имеют меньше ограничений в повседневной жизни из-за болезненности по сравнению с пациентами, которые принимают сунитиниб.

Последующий постанализ данных COMPARZ оценил общие различия в лечении с изучением корреляций качества жизни/эффективности и качество жизни/токсичность препарата (quality-adjusted time without symptoms of progression or toxicity of treatment, Q-TWiST) (Beaumont et al., 2014). Q-TWiST является интегральным показателем, отражающим OS с точки зрения доли времени, проведенного с признаками токсичности, без признаков прогрессирования или токсичности, а также после прогрессирования или рецидива. Время пребывания в каждом из указанных состояний было привязано к показателям качества жизни по отдельной шкале (где 0 = близко к смерти и 1 = идеальное здоровье). Q-TWiST рассчитывался как интегральный показатель, учитывающий все перечисленные характеристики. Пациенты, рандомизированные в группу пазопаниба ($n=557$), имели намного более благоприятный показатель Q-TWiST по сравнению с пациентами, получавшими сунитиниб ($n=553$). Это было во многом связано с тем, что у пациентов в группе пазопаниба было меньше дней с выраженной токсичностью по сравнению с группой сунитиниба (Beaumont et al., 2014).

В исследовании PISCES предпочтения больных также оценивали среди пациентов, получавших пазопаниб и сунитиниб, с использованием показателей FACIT-F и индикатора воздействия ладонно-подошвенного мукозита на качество жизни (Hand-foot and Mucositis Symptom and Impact Questionnaire, HAMSIQ) (Escudier et al., 2014). В этом исследовании наблюдалось статистически значимое различие показателей утомляемости (с использованием FACIT-F) в пользу пазопаниба ($p=0,002$). Судя по показателю HAMSIQ, различия в лечении между пазопанибом и сунитинибом также были существенными и не в пользу последнего. Так, пациенты, получавшие сунитиниб, чаще отмечали боли в ротоглотке ($p < 0,001$), болезненность рук ($p=0,026$), ног ($p=0,005$), ограничения повседневной активности вследствие рвоты ($p < 0,001$), а также ограничения из-за снижения чувствительности ног ($p=0,003$). Эти оценки показали, что у пациентов, получавших пазопаниб, наблюдалось меньшее количество НР различной степени выраженности по сравнению с лицами, принимавшими сунитиниб (Escudier et al., 2014). Примечательно, что результаты PISCES в значительной степени согласуются с результатами COMPARZ (Motzer et al., 2013).

Предпочтения пациентов

Предпочтение пациента в отношении конкретного лечения является важным фактором выбора терапии, влияющим в первую очередь на комплаенс. Дизайн исследования PISCES был специально разработан таким образом, чтобы пациенты могли определиться с предпочтением — пазопаниб или сунитиниб (Escudier et al., 2014). Все пациенты планировали получать оба препарата последовательно в течение 5-месячного периода, а затем выбирать, какой они предпочитают. Из 169 ($p < 0,001$) пациентов предпочтение пазопанибу отдали 70% (95% ДИ 60,9-78,4), сунитинибу — 22% (95% ДИ 14,7-30,6), а 8% не заметили разницы (Escudier et al., 2014). Самым распространенным поводом для выбора пазопаниба был относительно высокий показатель качества жизни, тогда как наиболее распространенной причиной предпочтения сунитиниба была менее выраженная диарея (Escudier et al., 2014). В соответствии с предпочтениями пациентов больше врачей приняли решение продолжать лечение пациентов пазопанибом (61%), чем сунитинибом (22%), тогда как у 17% докторов не было предпочтений (Escudier et al., 2014). Как отмечалось, пазопаниб обеспечил значительно более высокий уровень качества жизни по сравнению с сунитинибом. Среди наиболее распространенных НР в обеих группах преобладали диарея (42% с пазопанибом и 32% с сунитинибом) и повышение АД (8% с пазопанибом и 9% с сунитинибом).

Использование пазопаниба вне клинических испытаний

Эффективность пазопаниба доказана в ходе клинических испытаний, но вопрос о клиническом опыте все еще остается открытым. Исследования, описанные ниже, в основном отражают эффективность пазопаниба в качестве препарата первой линии (или второй – после терапии цитокинами) в соответствии с показаниями. Тем не менее были опубликованы некоторые исследования, в которых подробно описывается применение пазопаниба в качестве терапии второй или даже третьей линии после другого вида ЦТ (Matrana et al., 2013; Schmidinger et al., 2012; Tan et al., 2012; Yick et al., 2015). Эти исследования не включены в данный обзор.

Эффективность и безопасность

В соответствии с рекомендациями по лечению ПКК пазопаниб является препаратом первой линии. В исследовании, проводившемся в 31 центре в Испании с участием 159 пациентов с мПКК, получавших пазопаниб в течение первых 18 мес после его утверждения в качестве препарата для лечения данной патологии, ретроспективно оценивали его эффективность (Sanchez et al., 2013). Пазопаниб применялся или в качестве препарата первой и второй линии у 81 (50,9%) и 32 (20,1%, в большинстве случаев после сунитиниба) пациентов соответственно, или как лечение третьей (или выше) линии у 46 (29%) больных. При применении в качестве лечения первой линии отмечены статистически значимые различия в результатах между подгруппами (пазопаниб – плацебо) в отношении средней продолжительности лечения (10 против 6 мес) и однолетней OS. Таким образом, в ежедневной клинической практике пазопаниб оказался столь же эффективным, как и в ходе клинических испытаний для лечения пациентов с ПКК в качестве терапии первой линии. Пазопаниб также проявил эффективность в качестве лечения второй линии (особенно после прогрессирования заболевания или непереносимости сунитиниба) и после предшествующего лечения двумя или более препаратами. Результаты безопасности были ожидаемыми (Sanchez et al., 2013).

Ряд ретроспективных обсервационных исследований также был проведен в Италии. Несмотря на небольшие выборки, два исследования показали, что пазопаниб имел эффективность, схожую с показанной в исследовании COMPARZ, а также что НР, связанные с лечением, были управляемыми (Germone, 2014; Ricotta and Di Bella, 2014). В первом исследовании 11 из 15 пациентов с мПКК, получавших пазопаниб, достигли регресса опухоли через 3 мес терапии, тогда как у трех было отмечено прогрессирование (Germone, 2014). Медиана PFS через 10,5 мес была аналогична показателю исследования COMPARZ (8,4 мес). Во втором исследовании 8 из 9 пациентов с мПКК, получавших пазопаниб, добились контроля над ростом опухоли, а прогрессирование было отмечено у 2 из них. Медиана PFS составляла 9,9 мес (95% ДИ 9,45-10,4). В обоих исследованиях НР были в основном легкими или умеренными (с профилем, соответствующим результатам клинических испытаний), причем наиболее часто отмечались диарея, усталость, повышение АД и тошнота. Эти результаты свидетельствуют, что лечение пазопанибом по эффективности и безопасности в повседневной клинической практике аналогично тому, которое наблюдалось в экспериментальных условиях (Germone, 2014).

В другом исследовании, проводившемся также в Италии с участием 21 центра, было оценено 269 пациентов с поздним рецидивом ПКК (более 5 лет после первоначальной нефрэктомии) (Santoni et al., 2015). Эти пациенты получали следующие препараты ЦТ в период с января 2005 г. по июль 2013 г.: пазопаниб (n=21,8%), сунитиниб (n=190,71%) или сорафениб (n=58,21%) в качестве терапии первой линии при рецидиве. Медиана PFS составляла 20,0 мес для сунитиниба и 14,1 мес для сорафениба и пазопаниба. Не было существенной разницы между результатами с точки зрения медиана OS, PFS или продолжительности терапии, предполагая, что эффективность этих трех методов лечения была эквивалентна в этой когорте (Santoni et al., 2015).

В исследовании, проведенном Trust Trust Foundation Christie в Великобритании, было оценено 104 пациента с мПКК, которые получали лечение пазопанибом (Galvis et al., 2013). Пациенты были описаны как пожилые люди с сопутствующими заболеваниями, отражающие популяцию пациентов с мПКК. OS и PFS для всего населения составляли 19 и 13 мес соответственно. Как и в клинических испытаниях, у всех пациентов наблюдались связанные с лечением НР, а у 16 (15%) пациентов лечение было прекращено из-за проявлений токсичности пазопаниба. Не было отмечено статистической разницы в скорости прекращения лечения из-за токсичности в разных прогностических группах. Лечение пазопанибом в целом хорошо переносилось, частота прекращения приема была аналогичной данным клинических исследований (Galvis et al., 2013). В исследовании, проведенном в Центре рака в США, были зарегистрированы 100 пациентов с мПКК.

Ретроспективно были рассмотрены результаты терапии пазопанибом, полученные в период между 2009 и 2012 гг. (Matrana et al., 2013b). Медиана OS и PFS для всех пациентов составляла 32,3 мес (95% ДИ 23,3-NA) и 11,5 мес (95% ДИ 8,13-17,1) соответственно. НР чаще всего проявлялись в виде утомляемости (55%), диареи (36%), повышении АД (26%), тошноты/рвоты (25%), снижении аппетита (20%). Это ретроспективное обсервационное исследование подтверждает эффективность и управляемость профиля токсичности пазопаниба как препарата первой линии для лечения мПКК (Matrana et al., 2013b).

В другом исследовании из США оценивались результаты лечения пазопанибом против результатов комбинации пазопаниба с последующим приемом эверолимуса или темсиролимуса (Vogelzang et al., 2015). Ретроспективный анализ (лечение с 1 ноября 2009 г. по 31 августа 2012 г.) по базе данных электронных медицинских записей iKnowMed показал, что медиана OS и PFS у пациентов, получавших пазопаниб в качестве терапии первой линии (n=177), составляла 22 и 8,5 мес соответственно. Наиболее распространенными НР были усталость (56%), диарея (52%), рвота (44%) и тошнота (40%). Продолжительность лечения составляла 151 день, причем большинство пациентов не нуждались в корректировке дозы или дополнительном лечении проявлений НР. В общей сложности 125 пациентов прекратили прием пазопаниба в течение периода исследования (главным образом из-за прогрессирования заболевания). Для пациентов, которые получали пазопаниб, за которым следовали эверолимус (n=24) или темсиролимус (n=11), медиана OS и PFS составляли 16 и 5,7 мес соответственно, причем усталость (51%) и тошнота (34%) были наиболее распространенными НР. Полученные в ходе этого исследования данные свидетельствуют о том, что результаты широкого применения пазопаниба для лечения прогрессирующей ПКК в клинической практике, как правило, согласуются с результатами, полученными в клинических испытаниях и других исследованиях (Vogelzang et al., 2015).

В то время как большинство натуралистических наблюдательных исследований подтверждают результаты клинических испытаний, один ретроспективный многоцентровый реестр пациентов с мПКК в двух центрах США показывает, что данные по безопасности клинических испытаний могут не отражать опыт пациентов вне рамок клинических испытаний (Hirsch et al., 2014). Речь идет о результатах лечения 466 пациентов, получавших первую терапию (сунитиниб (n=275), темсиролимус (n=60), сорафениб (n=53), пазопаниб (n=25) и «другой» препарат (n=58)) с 2007 по 2011 г. на базе академического центра Duke University Medical Center либо в сообществе ACORN Research. Основываясь главным образом на результатах лечения когорты пациентов, получавших сунитиниб (так как это был наиболее часто используемый препарат ЦТ), это исследование показало, что частота и тяжесть НР, возникающих после применения лекарственного средства в условиях повседневной практики, могут значительно отличаться от частоты, наблюдаемой в контролируемых клинических испытаниях, тем самым демонстрируя необходимость тщательного контроля за пациентами (Hirsch et al., 2014). Пациенты, получавшие пазопаниб, часто сообщали, что НР включают усталость (64%), диарею (48%) и рвоту (60%). Более высокая частота возникновения усталости и рвоты, но более низкая частота диареи наблюдались по сравнению с данными исследования COMPARZ (клиническое исследование: усталость – 55%, диарея – 63%, рвота – 28%) (Motzer et al., 2013).

Приверженность к терапии

Помимо эффективности и безопасности, приверженность к лечению и соблюдение назначений также являются важными критериями при выборе лечения для пациентов с мПКК. В двух исследованиях, осуществленных в США, эти критерии были оценены с использованием информации из медицинской базы данных. Анализ ретроспективных сведений по двум базам данных (база данных Optum Research Database и National Benchmark Database) сравнил реальное соблюдение назначений в группах пациентов, получавших один из препаратов – пазопаниб или сунитиниб (DaCosta Byfield et al., 2015). Всего было оценено лечение 446 пациентов, получавших пазопаниб (n=97) и сунитиниб (n=349). Этот анализ показал сходный уровень соблюдения рекомендаций в течение первых 6 мес лечения для обоих препаратов (DaCosta Byfield et al., 2015). Аналогичным образом еще в одном ретроспективном наблюдательном исследовании в США с использованием баз данных Truven Health MarketScan изучали соблюдение назначений и приверженность пациентов к лечению у наивных больных (n=62) и пациентов, которые ранее получали лечение (n=81) (Hackshaw et al., 2014). Обе когорты продемонстрировали высокий уровень выполнения предписаний, например, более 50% пациентов получали пазопаниб непрерывно и без пропусков в течение 90 дней (Hackshaw et al., 2014). Это исследование показало, что средняя продолжительность

лечения составила 111,5 дня у пациентов, получавших пазопаниб как лечение впервые, и 123,0 дня у пациентов, ранее получавших лечение (Hackshaw et al., 2014). Это меньше, чем в исследованиях VEG105192 и COMPARZ (Motzer et al., 2013; Sternberg et al., 2010), что говорит о том, что в условиях реальной клинической практики нужно учитывать возможность более низкого уровня выполнения предписаний пациентами.

Принципы выбора препарата для ЦТ

После утверждения пазопаниба в качестве препарата первой линии в лечении мПКК множество исследований было посвящено оптимизации терапии. В исследовании, проведенном на базе 9 отделений онкологии в Бельгии в период с октября 2009 г. по ноябрь 2012 г. (Cornelis et al., 2014), приняли участие 96 пациентов с мПКК. В качестве терапии первой линии им назначали сунитиниб (43%), пазопаниб (33%), темсиролимус (14%), эверолимус (7%) и сорафениб (3%). Это продемонстрировало, что в соответствии с руководящими принципами для лечения ПКК препараты ЦТ были выбором первой линии (пазопаниб был вторым препаратом по частоте выписывания) для большинства пациентов (Cornelis et al., 2014). В США в ходе ретроспективного когортного анализа Truven Health MarketScan medicare были рассмотрены реальные случаи применения ЦТ для лечения ПКК (Harnett et al., 2015). Оценивая лечение пациентов с наименьшей степенью риска, получавших сунитиниб или пазопаниб, изучали влияние графиков лечения на прогрессирование опухоли. Пациентами были взрослые с ПКК, которым назначали сунитиниб или пазопаниб в период с октября 2009 г. по сентябрь 2013 г. Всего было оценено лечение 291 пациента, принимавшего сунитиниб (76,6%) и пазопаниб (23,4%). Не было выявлено существенных различий в продолжительности лечения и НР среди пациентов с ПКК, получавших сунитиниб или пазопаниб (Harnett et al., 2015). В другом исследовании из США сравнение моделей лечения пациентов с мПКК, получавших второй препарат после первого курса ЦТ, было проведено с использованием двух ретроспективных обзоров, выполненных в 2012 г. (n=306) и 2014 г. (n=1173) (Perez et al., 2015). Из первичных препаратов в качестве ЦТ сунитиниб был наиболее часто назначаемым лечением, а применение пазопаниба увеличивалось с течением времени (на 10-13%). В качестве вторичного лечения эверолимус оставался наиболее часто назначаемым препаратом ЦТ в оба года (49 и 28%), но доля акситиниба и сорафениба среди назначаемых препаратов ЦТ увеличилась с 2012 по 2014 год (с 3 до 11% и с 7 до 22% соответственно). Это исследование показало, что сунитиниб и эверолимус в 2012 и 2014 гг. оставались наиболее часто назначаемыми препаратами ЦТ первой и второй линии соответственно. Кроме того, применение пазопаниба в качестве первой линии ЦТ и акситиниба и сорафениба в качестве второй линии со временем увеличилось (Perez et al. 2015), что, вероятно, связано с накоплением доказательной базы по пазопанибу.

Заключение

Внедрение в клиническую практику молекулярных препаратов ЦТ, в том числе таких, как пазопаниб, резко изменило подходы к терапии и результаты лечения мПКК за последние 10 лет. В настоящее время ведутся исследования по поиску оптимальной последовательности и комбинации препаратов ЦТ с целью максимизации их клинической эффективности, а перспективы и варианты лечения пациентов с мПКК никогда не были настолько оптимистичными, как сегодня. В последние годы предпочтения пациентов становятся все более важными при выборе конкретного препарата для курсовой терапии. В клинических испытаниях пазопаниб (Вотриент®) продемонстрировал превосходные результаты эффективности по сравнению с плацебо. Также получены данные, указывающие на то, что результаты лечения пазопанибом как минимум не уступают таковым при использовании сунитиниба у пациентов с мПКК, ранее не получавших лечение. Кроме того, пазопаниб продемонстрировал приемлемый профиль безопасности и высокий уровень compliance пациентов по сравнению с сунитинибом. Результаты эффективности и профиля безопасности пазопаниба в клинической практике в значительной степени согласуются с результатами клинических испытаний, в которых пазопаниб изучался в качестве препарата первой линии в терапии ПКК. Лечение пазопанибом в целом хорошо переносилось с проявлением умеренных клинически управляемых НР, большинство из которых не требовали отмены лечения. Пациенты, получавшие пазопаниб, продемонстрировали высокую приверженность к лечению. В связи с важностью последнего критерия сегодня рекомендуется детально рассказывать пациентам о результатах исследований пазопаниба и сунитиниба, предоставляя им право выбора наиболее приемлемого для себя средства.

Therapeutic Advances in Urology, 2016, Vol. 8 (1), p. 61-69.

Реферативный перевод с англ. **Александры Меркуловой**



В.В. Спиридоненко, к. мед. н., ГУ «Інститут урології НАМН України», г. Київ;
В.В. Козлов, к. мед. н., Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця, г. Київ

Возрастной частичный андрогенный дефицит у мужчин

Мировое научное сообщество установило, что наша цивилизация вступила в антропогенный период (антропоцен), то есть отрезок существования, когда последствия жизнедеятельности человеческой цивилизации являются ведущим фактором всех происходящих земных событий.

Современная Украина характеризуется крайне сложными социально-политическими отношениями, что не может не сказываться отрицательно на ее демографической ситуации.

По состоянию на 1 августа 2016 года, по данным Укрстата, численность населения Украины составила 42 480 549 постоянных жителей и 42 650 186 человек наличного населения [1].

В нашем государстве проблема частичного андрогенного дефицита успешно решается.

В частности, ведущей сексологической школой (И.И. Горпинченко) был проведен ряд клинических исследований, посвященных диагностике и коррекции данного состояния [2].

В Украине установлена самая высокая смертность в Европе (15,7 умерших на 1 тыс. человек, по оценке ЦРУ США на 2014 год), страна занимает 2-е место в мире по уровню смертности (после ЮАР) и 1-е место в мире по уровню естественной убыли населения (-6,3‰, или 6,3 убывших на 1 тыс. жителей) [1].

Коэффициенты изменения численности населения Украины, рассчитанные для 2016 года, в среднем составляют следующие цифры. Рождаемость — 1260 детей в день (52,49 в час); смертность — 1785 человек в день (74,39 в час); миграционный прирост населения — 100 человек в день (4,18 в час); скорость убыли — 425 человек в день [1].

Существует масса научных исследований, в том числе отечественных, где указывается на особую актуальность профилактики здоровья мужчины. Под этим термином подразумевается целый пласт медицинской и социальной информации, находящейся в широком доступе в Интернете. Возможность ментальной коммуникации между разными частями планеты значительно повлияла на жизнь современного мужчины, в том числе и на формирование современных сексуальных взглядов.

Антропоцен охарактеризовал себя острой необходимостью изучения, лечения и профилактики так называемых болезней цивилизации. Если ранее это были туберкулез и инфекционные эпидемии, то сейчас на первое место вышли другие социально значимые нозологии, также характеризующиеся пандемическим течением с глобальными тенденциями формирования патологий, имеющих негативные социальные последствия.

К современным болезням цивилизации относят: сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром (гиперлипидемия, гиперурикемия, гиперинсулинемия, ожирение), алиментарное ожирение, онкологические заболевания, нарушение эректильной функции у мужчин, социопатии, депрессивные состояния и др. Для современной жизни на планете характерны вспышки инфекционных заболеваний, причем как высококонтагиозных эндемических (лихорадка Эбола), так и эпидемических в виде половых инфекций (трихомониаз, хламидиоз).

Причиной формирования массы негативных факторов цивилизации является неуклонная урбанизация, которую переживает как мир, а так и наша страна. Формирование огромных городских агломераций не способствует улучшению экологической ситуации, поэтому более 30 лет назад стала формироваться наука «экологическая патология», рассматривающая поражения любых органов и систем организма в этом контексте.

Проблеме мужского здоровья как залога здоровья нации долгое время вообще не уделялось должного внимания, и только в последние 10-15 лет в Украине ее стали активно обсуждать. Большое влияние при этом имеет факт повышения продолжительности жизни у мужчин как общемировая тенденция. К сожалению, мужская популяция в нашей стране не характеризуется такими тенденциями, а наоборот, согласно статистике наблюдается ее снижение за счет высокой смертности от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

В структуре соматической патологии выявляется большой процент мужчин старшей возрастной группы. Вся вышеуказанная популяция имеет сложную, очень разнородную картину инволютивной реакции гормональной системы в ответ на старение организма. Широко известный в науке и практике термин «климакс» редко применяется в контексте мужского

организма. Считается, что патологический мужской климакс (поздний частичный гипогонадизм) обычно возникает у пожилых мужчин после 60-65 лет в отличие от женщин, у которых инволютивные процессы формируются раньше, к 50-55 годам.

Поздний гипогонадизм (частичный андрогенный дефицит) — это клинко-биохимический синдром, связанный с возрастом и характеризующийся дефицитом уровня андрогенов (или без) с уменьшением чувствительности к ним рецепторов, что сопровождается нарушением половой функции, существенным изменением качества жизни и неблагоприятным влиянием на функцию многих органов.

Составляющими синдрома позднего гипогонадизма являются: психоэмоциональные расстройства, вегетососудистые нарушения, сексуальные расстройства и различная соматическая патология.

Одной из частых причин развития стойких проявлений позднего гипогонадизма у мужчин является метаболический синдром, называемый в научной литературе «тихим убийцей» («Silent Killer»).

Метаболический синдром (МС) (синонимы: метаболический синдром X, синдром Reaven, синдром резистентности к инсулину) характеризуется увеличением массы, избытком висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину (гиперинсулинемия), нарушением углеводного, липидного, пуринового обмена, наличием артериальной гипертензии и эректильной дисфункции.

Согласно данным ВОЗ число больных с инсулинорезистентным синдромом, имеющих высокий риск развития сахарного диабета 2 типа, составляет в Европе до 40-60 млн человек. В индустриальных странах распространенность МС среди лиц старше 30 лет составляет 10-20%, в США — 34% (44% среди людей старше 50 лет) [3]. Ранее считалось, что МС — болезнь людей среднего возраста, в основном женщин. Исследование, проведенное Американской ассоциацией диабета, свидетельствует об устойчивом росте МС среди подростков и молодежи. Так, по данным ученых Вашингтонского университета, в период с 1994 по 2000 год частота его встречаемости среди подростков возросла с 4,2 до 6,4%. В общенациональных масштабах количество подростков и молодых людей, страдающих МС, оценивается более чем в 2 млн человек.

Мужской климакс может начинаться в разном возрасте. Если его признаки появляются до 45 лет, это ранний патологический климакс, возникновение симптомов после 60 считается поздним. Термин «мужской климакс» связан с общим старением организма, однако существуют факторы, способствующие его раннему наступлению: влияние токсических веществ; радиоактивное облучение; нарушение кровообращения в структурах яичек; новообразования доброкачественного и злокачественного характера в яичках; воспалительные половые заболевания (орхит, орхоэпидидимит, эпидидимит); хирургическая кастрация; хронический алкоголизм, курение, несбалансированное питание [6].

Кроме того, существуют факторы, способствующие замедлению климактерических проявлений у мужчин (регулярные физические нагрузки, проживание в полноценной семье до старости, сбалансированный рацион питания, полноценный 7-8-часовой сон, соблюдение режима труда и отдыха, регулярная сексуальная жизнь, гармоничные супружеские отношения, постоянная умственная деятельность и т.п.).

Старость и физиологический климакс являются идентичными понятиями. При этом мужчина переживает сбалансированное, запрограммированное



В.В. Спиридоненко

природой угасание функций организма, в каждом случае имеющее свои генетические особенности.

С возрастом происходят естественные изменения в функциях одного из важнейших отделов головного мозга — гипоталамуса, регулирующего обмен гипофизарных гормонов, что приводит к их значительному дисбалансу. Вышеуказанные феномены вызывают снижение выработки тестостерона, со снижением половой функции и развитием различных негативных эффектов на большинство систем и функций организма. Происходящая перестройка функциональных связей между отделами ЦНС, органами эндокринной системы и половыми железами вызывает нарушение гормонального равновесия.

При физиологическом позднем климаксе, признаки которого начинают формироваться у мужчин после 60 лет, наступает постепенное снижение активности различных параметров — от скорости реакции и когнитивных функций до физической активности. Постепенно уменьшается физическая выносливость, угасает сексуальная активность (либидо, половая предприимчивость), исчезает возможность репродуктивной функции. Однако при физиологическом климаксе все функции снижаются медленно и сбалансировано. Самым уязвимым «местом приложения» является эректильная функция и либидо, с которых начинается процесс регрессии.

О патологическом климаксе говорят в том случае, если процесс перестройки организма протекает неравномерно, а стройность регуляторных механизмов грубо нарушается. При этом происходит несбалансированное, нескоординированное снижение отдельных функций, прежде всего связанных с вегетативной нервной системой. Например, сексуальная функция может исчезнуть полностью, либидо пропадает или извращается, возникает грубый гормональный дисбаланс: одни функции могут полностью выпадать, другие патологически повышаться.

На сегодняшний день возможности полного устранения проявлений патологического климакса ни у мужчин, ни у женщин нет, а задачей консервативной терапии является эффективное уменьшение этих патологических проявлений или сведение их до минимума.

Симптомы мужского климакса

1. Психоэмоциональные расстройства: снижение способности к продуктивному мышлению, ослабление памяти и внимания, повышенная раздражительность и утомляемость, депрессивные состояния, снижение общего самочувствия и работоспособности.

2. Вегетососудистые нарушения: чувство жара («приливы»), колебания артериального давления, периодические головокружения, дискомфорт в половых органах и промежности, генитальный зуд.

3. Сексуальные расстройства: изменения либидо (снижение, усиление, извращение), эрекции (снижение, отсутствие, усиление — парциальный приапизм), увеличение длительности полового акта вплоть до анэякуляторного феномена, снижение оргастических ощущений. Также может наблюдаться внезапная потеря эрекции, ускоренное семяизвержение, болезненная эякуляция или постэякуляторная боль.

В качестве проявлений мужского патологического климакса ниже представлена частота встречаемости различных **симптомов сексуальных расстройств:** изменение либидо — 91% мужчин (снижение — 81%; повышение — 6%; извращение — 4%; отсутствие спонтанных эрекции — 37-100%; снижение адекватных эрекции — 63%; затрудненность эякуляции — 25%; стертость оргазма — 86%).

4. Соматические симптомы и синдромы: кожный синдром (атрофия кожи локальная, сухость кожи и слизистых, в том числе половых органов; пигментация кожи рук и ног, мелкие венозные и капиллярные эктазии). Нарушения сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма и проводимости,

миокардиодистрофии вторичные, стенокардия, варикозное расширение вен нижних конечностей, малого таза и т.п.). Нарушение функции желудочно-кишечного тракта (вторичная недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, вторичная гастропатия с нарушением внешней и внутренней секреторной функции, атония желчных путей, вторичные гепатопатии, жировой гепатоз, холестероз желчного пузыря, рефлюкс-эзофагальная болезнь, запоры и т.п.). Дисфункция щитовидной железы (с гипо- или гиперфункцией, аутоиммунные состояния). Патология опорно-двигательного аппарата (остеоартрозы мелких и крупных суставов, остеохондрозы, остеопороз, подагра). Органическая и функциональная патология нервной системы (атеросклероз сосудов головного мозга, вертебро-базилярного комплекса, хроническое нарушение мозгового кровообращения). Нарушения углеводного и жирового обмена (метаболический синдром, сахарный диабет, гиперлипидемия, подагра). Уронефрологическая патология (вторичные нефропатии, уролитиаз, склероз предстательной железы, доброкачественная гиперплазия и рак предстательной железы) и т.д.

У большинства мужчин, соблюдающих правильный режим труда и отдыха, регулярно занимающихся физкультурой, рационально питающихся и не имеющих вредных привычек, адаптационные резервы нервной и эндокринной систем компенсированы, что позволяет легче и быстрее приспосабливаться к наступающей возрастной перестройке.

Для лиц с ослабленными компенсаторно-адаптационными механизмами, имеющих признаки вышеуказанных патологических состояний или нарушения образа жизни, характерно более тяжелое течение позднего гипогонадизма, часто на фоне плохо корректируемого синдрома хронической тазовой боли [12] и хронического калькулезного простатита [11].

Клиника последнего достаточно многообразна. У мужчин развиваются сердечно-сосудистые нарушения, неврозы, приливы жара к голове, внезапное покраснение лица, шеи и рук, усиление потливости, приступы внезапного головокружения, эпизоды онемения рук и ног, сердцебиение, может возникать одышка. Очень часто наблюдаются нарушения сна в виде бессонницы ночью и сонливости днем. Одни пациенты долго не могут заснуть, другие, заснув, вскоре просыпаются и остаток ночи не спят, у третьих сон становится настолько поверхностным, что они просыпаются по несколько раз от малейшего шороха. Многие становятся очень мнительными, раздражительными, легко возбудимыми, порой неадекватно реагируют на самые обычные жизненные ситуации, часто испытывают беспричинную тревогу и необоснованный страх за свое здоровье. Нередко у них пропадает интерес к жизни, к прежним увлечениям, появляется подавленность, снижается работоспособность, быстро наступает утомление. Может периодически появляться и подолгу длиться головная боль, преимущественно в области затылка, шеи.

Согласно сборной статистике примерно вдвое из десяти мужчин переносят состояние позднего частичного гипогонадизма достаточно тяжело. Чаще всего это лица с алкогольным анамнезом, пациенты с неврологической патологией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, хроническими декомпенсированными заболеваниями печени.

Диагностика позднего гипогонадизма

Сбор анамнеза и жалобы пациента направлены на выявление признаков андрогенной недостаточности и дисгормональных изменений. Пациенты жалуются на расстройство половой функции, головную боль, приливы, покраснение лица и шеи, приступы сердцебиения, повышенную потливость, расстройства памяти и сна, снижение работоспособности. Их беспокоят болевые ощущения сенестопатического характера. Обращают на себя внимание частые депрессии и повышенная тревожность.

В клинической картине могут присутствовать признаки соматической патологии — атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и другие. Бледность либо гиперемия, влажность кожных покровов, акроцианоз, выраженный дермографизм, учащенный пульс указывают на вегетососудистую дистонию. Отмечается атрофия кожи и слизистых оболочек половых органов с локальной гиперемией. Яички тестоватой консистенции, складчатость мошонки отсутствует.

Ректальный осмотр чаще указывает на увеличение размеров простаты, ее тонус понижен, имеется пастозность,

явления конгестии (застоя). При наличии андрогенной недостаточности может быть «полулунная» форма простаты. Также можно установить гипертрофию простаты с повышением эластичности ее при пальпации, асимметрией, наличием втяжений или выпячиваний, нередко — с очагами каменистой плотности и нарушением смещаемости слизистой оболочки прямой кишки (признак малигнизации).

Лабораторная диагностика

Цитологическое исследование секрета простаты выявляет повышение уровня лейкоцитов, дефицит лецитиновых зерен, наличие амилоидных телец, кристаллов Бетхера, отсутствие нормального эпителия или его воспалительную атрофию. УЗИ органов половой системы выявляет признаки инволютивной перестройки структуры яичек, семенных пузырьков и простаты. Имеется наличие очагов хронического воспаления, кальцинатов, очагов гипертрофии или гипоэхогенных очагов (участки малигнизации). Гиперплазия щитовидной железы, узловатая перестройка с гипертрофией тканей щитовидной железы. При исследовании гормональных профилей в плазме крови пациентов обнаруживают дефицит общего и свободного тестостерона, нормальные или повышенные уровни лютеинизирующего или фолликулостимулирующего гормонов, гиперпролактинемия, гиперэстрогемия. У некоторых пациентов имеется нарушение показателей гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон, Т3, свободный Т4), появление признаков аутоиммунной перестройки (повышение уровня антитиреоглобулина).

Для данного состояния характерны изменения жирового обмена. В липидограмме выявляется высокий уровень липидов очень низкой плотности, триглицеридов и профилей общего холестерина; снижение липопротеидов высокой плотности. У многих лиц кроме наличия маркеров дислипидемии имеется нарушение углеводного обмена — повышение уровня глюкозы натощак, колебания уровня глюкозы в плазме крови при сахарных нагрузках, повышение уровней гликозилированного гемоглобина и С-пептида.

Для оценки кавернозного кровотока пациентам проводят реофаллографию, ультразвуковую доплерографию, кавернозографию и т.д. Проведение ультразвуковой доплерографической оценки кровотока в сосудах пениса выявляет нарушение его профилей в виде обеднения артериального притока, усиления венозного кровотока, снижения количества резервных сосудов в пещеристой ткани.

Поскольку в пожилом возрасте развивается целый ряд общесоматических заболеваний, пациентам рекомендуют пройти обследование у профильных специалистов (терапевта, кардиолога, невропатолога, эндокринолога, психиатра).

Лечение мужского климакса

Основной из рекомендаций в данном случае является изменение образа жизни с рациональной регуляцией режимов труда и отдыха, максимальным уменьшением избытка массы тела, коррекцией пищевого рациона и устранением вредных привычек для минимизации патологических проявлений заболевания. Большую роль в поддержании гормонального баланса играют регуляция половой жизни, сохранение супружеской гармонии, устранение психотравмирующих ситуаций, дозированные физические нагрузки, соблюдение диеты.

Важную роль, как было сказано выше, имеет правильная организация труда и отдыха. С целью минимизации проявлений мужского патологического климакса организация труда заключается в уменьшении чрезмерных физических и психических нагрузок. При этом умеренные регулярные физнагрузки желательны (гимнастика, занятия спортом, легкой атлетикой). Наладить правильный режим исключительно важно и для тех, у кого климакс протекает физиологично, и тем более для тех, у кого он принял патологический характер. Обязательным является режим сна: нельзя ложиться позже 23:00 и поздно вставать, спать следует на твердой поверхности, в теплом, хорошо проветриваемом помещении. Не рекомендуется заниматься интенсивной умственной или физической работой перед сном или проводить у телевизора более 2,5-3 ч. Для улучшения сна показаны вечерние прогулки до одного часа.

Активно рекомендуется проведение водных процедур, повышающих защитные силы и адаптационные возможности организма. Их нужно получать 1-2 раза в день

в виде контрастного (не горячего) душа — утром или вечером примерно за час до сна. Кроме того, показаны водные процедуры по Кнейпу с обтиранием прохладной водой, ванны хвойные, солевые, с успокаивающими растительными компонентами. Активно применяется санаторно-курортное лечение с умеренной бальнеологической нагрузкой, жемчужными, радоновыми, минеральными ваннами, грязевыми процедурами при отсутствии противопоказаний. Водолечебные процедуры считаются одними из самых эффективных и популярных, их обычно проводят 1 раз в год. Они оказывают нормализующее действие на ЦНС и нейроэндокринную регуляцию обмена веществ, активируют тонус и повышают сопротивляемость организма инфекциям. При этом усиливаются окислительно-восстановительные процессы, снижается уровень холестерина, нормализуется кислотно-основной и электролитный баланс организма. В санаториях также проводят лечение терренкурами, солнечными ваннами, кислородными коктейлями.

На организм стареющего мужчины большое влияние оказывают различные виды физиотерапевтического воздействия. К ним относят седативные (цветотерапия, транскраниальная электростимуляция, электросонотерапия, массаж воротниковой зоны, ванны, циркулярный душ), трофостимулирующие (лазерорефлексотерапия, электростимуляция, ультразвуковая терапия, грязелечение, гальванизация трусиковой зоны, интерференцтерапия), гормонокорректирующие (трансцеребральная УВЧ-терапия, озонотерапия), сосудорасширяющие (СМТ-форез вазодилататоров, ЛОД-терапия) и другие методы физиотерапии.

На курортах активно применяются минеральные воды, которые при приеме внутрь улучшают углеводный, липидный и водно-солевой обмен, а также обладают диуретическим эффектом. Назначаемое грязелечение улучшает общее самочувствие, стимулирует собственные адаптационные резервы мужского организма. Благодаря грязелечению оптимизируются кровообращение, нормализуется обмен веществ, окислительно-восстановительные процессы, стимулируются тканевое дыхание, процессы регенерации, иммунная система.

Важнейшая роль отводится питанию. В данном периоде жизни вес нарастает значительно интенсивнее за счет жировой ткани, а мышечная масса уменьшается. Это происходит даже при ограничении суточного объема пищи, поэтому рекомендуется питаться не реже 4-5 раз в сутки (последний прием не позже 3 ч до сна), учитывая возможные дискоординации деятельности гипоталамуса, приводящие к нарушению углеводного и липидного обмена. Необходимо сократить в рационе количество углеводов, прежде всего мучных изделий, а от сахара и быстро усваиваемых углеводов лучше вообще отказаться. Также необходимо уменьшить потребление жиров согласно возрасту (отдается предпочтение растительным жирам — подсолнечному, кукурузному, оливковому маслу), но полностью отказываться от них нельзя. Рекомендуется увеличение в рационе количества фруктов (яблок, цитрусовых, слив, абрикосов, сухофруктов), овощей (тыквы, сельдерея, моркови, свеклы, но не картофеля), зелени (особенно сельдерея, петрушки, кинзы), безлактозных кисломолочных продуктов. Отдельную рекомендацию составляет регуляция приема соли в суточном рационе. Ее рекомендуют резко ограничить при полноценном приеме продуктов, содержащих кальций (жирный творог, молоко) [3].

Давно стало аксиомой сведение до минимума употребления алкоголя и отказ от курения. Доказано их негативное влияние на ЦНС, промоцию жирового перерождения половых желез и развитие в них соединительной ткани, деструктивное действие на печеночные клетки, угнетение репаративных процессов организма стареющего мужчины.

В основе терапии позднего гипогонадизма у мужчин лежит комплексный подход, основанный на стимуляции собственных гормональных систем, уменьшении расстройств вегетативной нервной системы. С целью патогенетического воздействия на процесс учитываются возраст мужчины, вступившего в климактерический период, некоторые эндогенные и экзогенные факторы (химическое, травматическое, лучевое и медикаментозное воздействие, воспалительные заболевания, заболевания соединительной ткани и др.). Эффективность медикаментозного лечения повышается при соблюдении

Продолжение на стр. 32.

В.В. Спиридоненко, к. мед. н., ГУ «Інститут урології НАМН України», г. Київ;
В.В. Козлов, к. мед. н., Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця, г. Київ

Возрастной частичный андрогенный дефицит у мужчин

Продолжение. Начало на стр. 30.

диеты, оптимального режима дня, проведении психотерапии. Часто пациенты начинают лечиться сами, используя средства народной медицины. При легких расстройствах используют успокаивающие растительные продукты, понижающие артериальное давление (валериана, пустырник, боярышник) и обладающие общеукрепляющими (женьшень, кофе, продукты пчеловодства) свойствами. Иногда это имеет положительный эффект и пациент не обращается к врачу.

С целью стимуляции сексуальной активности используют растительное сырье женьшеня, родиолы розовой, аралии маньчжурской, заманихи, препараты якорцев в обычных суточных дозировках. Кроме вышеуказанного эффекта пациенты получают кардиотонический, мягкий психостимулирующий, общестимулирующий и имунотропный эффекты. Повышается физическая выносливость, улучшается сон, аппетит, стрессоустойчивость. Эффекты этих средств чаще кратковременные, что требует их курсового применения, как правило, весной и осенью.

Лицам с выраженными неврастеническими расстройствами применяют седативную терапию, направленную на снижение нервозности, устранение сенестопатических расстройств, кожного зуда и бессонницы. Применяют современные комплексные препараты с валерианой, хмелем, экстрактом пиона. Известные продукты с бромидом в настоящее время практически не применяются, как и композиты растительных экстрактов с половыми гормонами (типа тестобромлечита, амбосекса).

При выраженных проявлениях климакса используют продукты тестостерона пропионата и тестостерона ундеканата [7, 8]. Пероральные препараты метилтестостерона в официальной медицине не применяются. Считается, что рациональная коррекция нарушений полового статуса при позднем частичном гипогонадизме предоставляет возможность существенного улучшения не только в сексуальной сфере мужчины,

но также способна улучшать мнестические и когнитивные функции. Назначение половых гормонов короткого действия у лиц с данным состоянием не проводится. Назначение продуктов тестостерона, действующих в течение до 4 нед, проводится только по показаниям с соблюдением принципа введения поддерживающих доз. Эпизодическое назначение вышеуказанных препаратов может наоборот ухудшить состояние пациента (ухудшение состояния после незначительного улучшения — «эффект американских горок»). Также известно, что длительная терапия как растительными фитопрепаратами, так и пролонгированными тестостеронами (типа тестостерона ундеканата) является профилактикой развития метаболического синдрома (в том числе гиперинсулинемии), при этом курс лечения может составлять несколько лет. Длительный неконтролируемый прием андрогенов также может способствовать дальнейшей атрофии половых желез, увеличивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, способствовать хронической гиперинсулинемии, усилению симптомов сахарного диабета, декомпенсации функций печени. Гормонотерапию следует проводить строго индивидуально и при отсутствии противопоказаний (новообразования предстательной железы; сердечная, печеночная и почечная недостаточность; декомпенсация артериальной гипертензии) [5].

При наличии дисфункции вегетативной нервной системы в виде вегетососудистой дистонии назначают комбинированные вегетотропные препараты эрготамина, белладонны, якорцев стелющихся [9], корня Ашваганда, астрагала, горянки, кордицепса, а также центральные альфа-адреноблокаторы — пирроксан, бутироксан и грандаксин.

Вышеуказанные препараты применяют для улучшения эректильной функции, которая, как правило, снижается. Зачастую применяют комплексное лечение, состоящее из воздействия на сосудистое звено (силденафил, тадалафил, варденафил,

физиотерапевтические методы и т.д.), на аминокислотный обмен (карлив, аргинин), на активацию симпатического звена (тамсулозин, пирроксан), на стимуляцию тестостерона [10]. Для нормализации корковой нейродинамики применяют седативные и нейротрофические средства, а также нейротрофические средства, улучшающие нейрорегуляцию в головном и спинном мозге (фенибут, пирацетам). Для улучшения обменных процессов применяют антиатеросклеротические средства (группы фибратов, статинов и др.) длительным курсом.

Своевременная коррекция частичного возрастного гипогонадизма у мужчин является важным условием здоровья, позволяющим увеличить продолжительность не только физической, но и социальной жизни мужчины.

Література

1. http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2016/ds/kn/kn_r/kn0716_r.html
2. Горпинченко И.И., Спиридоненко В.В. Частичный возрастной андрогенный дефицит // Здоровье мужчины. — 2017. — № 1 (60). — С. 8-14.
3. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. (2002). Prevalence of metabolic syndrom among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // JAMA 287 (3): 356-359.
4. Kovac J.R., Pan M., Arent S., Lipshultz L.I. Dietary Adjuncts for Improving Testosterone Levels in Hypogonadal Males // Am. J. Mens Health. 2015. Aug 13.
5. Гурженко Ю.Н. Негормональные методы лечения гипогонадизма 36. «Актуальні питання терапії тестостероном». Матер. наук.-практ. конф. Ф.Ф. Шерінг, 16.04.2005, м. Київ. — С. 12-13.
6. Гурженко Ю.Н. Триада: эректильная дисфункция, гипогонадизм и метаболический синдром // «Здоровье мужчины». 2008. — № 3 (26). — С. 36-42.
7. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н. Поздний гипогонадизм и Небидо. Вопросы и ответы // Здоровье мужчины. — 2009. — № 1 (28). — С. 28-36.
8. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н. Поздний гипогонадизм и Небидо. Вопросы и ответы. Монография. Киев, 2010, 32 с.
9. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Имшинецкая Л.П. Исследование применения препарата Трибестан для негормонального лечения вторичного гипогонадизма у мужчин // «Здоровье мужчины». — 2011. — № 1 (36). — С. 80-83.
10. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Спиридоненко В.В. Вплив фітотерапії на чоловіків з сексуальними порушеннями. Методичні рекомендації. — Київ, 2015, 32 с.
11. Спиридоненко В.В. Хронічний калькулезний простатит: етіологія, патогенез, діагностика та сучасні методи лікування // «Здоровье мужчины». — 2016. — № 4 (59). — С. 6-9.
12. Спиридоненко В.В. Синдром хронической тазовой боли у пациентов с хроническим простатитом: поиск оптимального решения // «Здоровье мужчины». — 2017. — № 1 (60). — С. 74-79.



Застосування ентеросорбентів у лікуванні хронічної хвороби нирок

Протягом останніх десятиліть спостерігається невпинне зростання кількості хворих на термінальній стадії хронічної хвороби нирок (ХХН), тож питання лікування ХХН стає одним із ключових у сучасній нефрології. Значний прогрес нирковозамісної терапії (НЗТ), науково-технічні досягнення у сфері гемодіалізу, широке впровадження в клінічну практику трансплантації нирок створили реальні передумови для вирішення цього питання. Проте з цим прийшло й розуміння: важливо не лише подовжити життя хворого, а й забезпечити його належну якість.

Наразі у світі понад 1,7 млн людей мають можливість продовжувати життя завдяки НЗТ (Р.Е. Якубцевич і співавт., 2009). Не менше 2/3 цих хворих перебувають на хронічному гемодіалізі. Багаторічний досвід та велика кількість хворих забезпечили значний прогрес у технічних питаннях гемодіалізу. Щороку вдосконалюються фільтри, техніка сорбції, змінюються критерії відбору хворих. Ці досягнення дали змогу дійти висновку, що виводити уремичні токсини (УТ) можна не лише шляхом діалізотерапії, а й із залученням до цього процесу шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Протягом багатьох років науковці намагалися знайти ефективний спосіб виведення УТ шляхом детоксикації через ШКТ. Так, Т. Young і співавт. (1979) описали методику кишкового діалізу шляхом гіперосмотичної штучно індукованої діареї з одночасним відновленням втрат рідини ізотонічним розчином. Автори дослідження показали високу ефективність та відносну безпеку метода, однак, звісно, знайшлися й ті, хто критикував таку процедуру. Попри полярист думок, ідея здійснення детоксикації у хворих на ХХН через ШКТ

досі актуальна. У сучасній літературі досить багато робіт присвячено застосуванню при ХХН методів ентеросорбції (Б.Г. Лукічев, І.Ю. Панина, 2001).

Механізм ентеросорбції зводиться до фіксації УТ на поверхні сорбенту в тонкій кишці, що виключає можливість подальшої реадсорбції цих токсинів у товстій кишці та їх потрапляння до системного кровообігу. Значуще місце серед ентеросорбентів наразі посідає препарат Ентеросгель® — гідрогель метилкремніевої кислоти з максимумом сорбційного спектра на середньомолекулярні токсичні метаболіти, що в 400-3000 разів ефективніші за активоване вугілля (Ю.Н. Шевченко і соавт., 2004). На відміну від інших сорбентів хімічний базис Ентеросгелю не є гідрофільним, це гідратована, гідрофобна, пориста структура. Це дає змогу максимально зосередити дію сорбенту на шкідливих речовинах із молекулярною масою 70-1000 атомних одиниць маси (сечовина, білірубін, холестерин, жовчні кислоти, середньомолекулярні пептиди тощо).

Доведено, що Ентеросгель® чинить загальний детоксикуючий вплив завдяки адсорбції з крові через ШКТ токсичних речовин та продуктів незавершеного метаболізму. При цьому препарат покращує функцію печінки, кишечника, нирок, нормалізує показники крові та сечі, сприяє виведенню інкорпорованих нуклідів, обволікає слизову оболонку шлунка та кишечника, стимулює регенераторні процеси, позитивно впливає на колонізацію ШКТ нормальною мікрофлорою (Ю.Н. Шевченко і соавт., 2004).

Ефективність Ентеросгелю при ХХН стала предметом дослідження Р.Е. Якубцевич і співавт. (2009). Автори обстежили 31 хворого віком від 28 до 63 років із ХХН V стадії, що перебували на програмному гемодіалізі (у середньому 4,7 року). Всім хворим 3 рази на тиждень проводили бікарбонатний

діаліз за артеріовенозним варіантом з використанням полісульфонових мембран. Усі пацієнти були рандомізовані на 2 групи: 1) ті, що отримували програмний діаліз (n=14); 2) ті, що додатково до програмного діалізу отримували тижневий курс Ентеросгелю (45 г/добу, розподілені на 3 прийоми). Упродовж тижня серед пацієнтів 2-ї групи спостерігалася тенденція до більш низьких рівнів сечовини, ніж у хворих 1-ї групи. Достовірне зниження рівня креатиніну в 2-й групі порівняно з 1-ю спостерігалася вже наприкінці тижня лікування Ентеросгелем (421,4 проти 363,2; p<0,05). До того ж у пацієнтів 2-ї групи було зафіксовано достовірне зменшення рівня молекул середніх мас (633,3 проти 518,3; p<0,05) та покращення інтегрального показника адекватності гемодіалізу Kt/V (1,07 проти 1,17; p<0,05). Клінічними ефектами, зафіксованими впродовж прийому Ентеросгелю у хворих на ХХН V стадії, стали зменшення свербіжів шкіри, диспепсичних проявів та парестезій, а також покращення сну та якості життя. Небажаних явищ під час отримання Ентеросгелю зафіксовано не було.

Автори дослідження також провели фармако-економічний аналіз ефективності застосування Ентеросгелю у хворих на ХХН. Виявилося, що комплексна терапія із використанням Ентеросгелю на тлі проведення програмного гемодіалізу покращує адекватність останнього за показником Kt/V в середньому на 8%. Таке підвищення ефективності терапії знижує прямі витрати на лікування одного пацієнта з ХХН.

Отже, застосування Ентеросгелю як ентеросорбенту є патогенетично обґрунтованим методом додаткового лікування хворих із ХХН, що наразі перебувають на програмному діалізі. Таке лікування дає змогу знизити рівень УТ, підвищити адекватність гемодіалізу, що, у свою чергу, сприяє покращенню якості життя хворих, не в останню чергу завдяки редукції таких симптомів, як свербіж, парестезії, розлади в роботі ШКТ, а також подовжити міждіалізні проміжки без збільшення тривалості процедури діалізу. Саме тому Ентеросгель® може бути рекомендований як додаткова терапія хворих із ХХН, що перебувають на програмному діалізі.

Підготувала **Олександра Меркулова**



С.П. Фоміна, д. мед. н., ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», м. Київ

Цукровий діабет та діабетична нефропатія у дітей: окремі питання

Захворюваність на цукровий діабет (ЦД) та хронічну хворобу нирок (ХХН) щороку зростає в усьому світі. На жаль, ця тенденція поширюється й на дитячу практику. Однак на сьогодні в світі перелік досліджень, присвячених проблемі коморбідності ЦД та ХХН у дітей, є дуже обмеженим. Метою нашого огляду, результати якого вперше було опубліковано в журналі «Український журнал нефрології та діалізу», є аналіз сучасних публікацій, присвячених вищезначеному питанню.

ЦД та ХХН за темпами приросту серед основних причин смерті посідають відповідно друге та третє місце: з 1990 до 2010 року кількість випадків смерті від ХХН у світі зросла приблизно на 82%, від ЦД – на 93% (на першому місці ВІЛ/СНІД – 396%) [10].

Сьогодні світ перенасичено вуглеводами, зокрема цукром (рис. 1).

За даними тривалих попередніх опитувань щодо індивідуального харчування з 1994 року (CSFII), середнє споживання вуглеводів коливалося в межах 220–330 г/добу для чоловіків, 180–230 г/добу – для жінок [7]. Водночас на той період (результати дослідження були оприлюднені в 2005 році) розрахункова середня потреба у вуглеводах мала становити 100 г/добу (для вагітних та годувальниць ця цифра вища, а для немовлят – нижча: у віці до 6 місяців – 60 г/добу, 7–12 місяців – 95 г/добу). Враховуючи додаткові витрати енергії на утилізацію глюкози мозком, споживання вуглеводів змінюється: $\pm 15\%$ від денної потреби, сягаючи 130 г/добу [7]. За прийнятими стандартами, 45–65% енергетичної потреби людини на добу було рекомендовано забезпечувати за рахунок вуглеводів у раціоні.

Останні настанови Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо споживання вуглеводів у дорослих і дітей (Guideline: Sugar intake for adults and children, 2015) наголошують на необхідності зменшення кількості вільного цукру в раціоні харчування до 10% від добової кількості калорій, додатково пропонується подальше зниження до 5% [12]. Термін «вільний цукор» включає моно- та дисахариди, додані до їжі та напоїв

(виробником, кухарем чи споживачем), та цукор, наявний у меду, сиропі, фруктових соках і фруктових концентратах. Можна дискутувати щодо біохімічних процесів, класифікацій вуглеводів щодо полі-, моно-, ди- та олігосахаридів як складових раціону, але оприлюднені рекомендації наголошують на нагальності перегляду ставлення до кількісного та якісного споживання вуглеводів людиною (виключення становлять пацієнти, які потребують лікувальної дієти або мають розлади харчування).

Надлишок вуглеводів у раціоні асоціюють із появою зайвої ваги – однієї із проблем сучасності. Зокрема, до 30% дітей віком від 2 до 18 років страждають на ожиріння [18]. Зайва вага призводить до формування метаболічного синдрому у дорослих і дітей, проявами якого є ЦД 2 типу, інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози. Саме перенасиченість цукром визнана одним із чинників зростання кількості пацієнтів із ЦД (рис. 2) [23].

Розрахунок поширеності ЦД у світі, виконаний на аналізі показників 2010 року, передбачив, що у 2030 році кількість пацієнтів з цим діагнозом зросте до 439 млн осіб і становитиме 7,7% населення проти 6,4% в 2010 році (або 285 млн) [22]. Однак цей прогноз виявився занадто оптимістичним: уже у 2014 році в доповіді ВООЗ була оприлюднена нова цифра – у світі було зареєстровано 422 млн дорослих із ЦД [11]. А за оновленими даними Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation – IDF), за збереження поточних тенденцій до 2040 року на ЦД страждатимуть не менш як 642 млн людей (один із 10 дорослих) [4].



С.П. Фоміна

Відомо, що 75% таких хворих живуть у країнах із середнім або низьким доходом, при цьому домінуюча кількість із них – 90% – мають ЦД 2 типу [4]. Україна як країна з обмеженими ресурсами не відхиляється від світових тенденцій: станом на 2014 рік кількість хворих із ЦД наближається до 1,4 млн, із них 2 тип діагностовано у 1,14 млн осіб (93%) [1].

Одночасно зі зростанням захворюваності на ЦД 2 типу серед дорослого населення особливістю сьогодення визнано швидке та неаргументоване збільшення поширеності ЦД 1 типу серед молодих людей у певних регіонах [14]. У 7-му виданні Атласу діабету IDF уперше наведено дані щодо поширеності гіперглікемії під час вагітності – стану, який дуже часто не діагностують. Не лише ЦД матері, а й транзиторне збільшення у неї рівня глюкози крові збільшує ризик розвитку ЦД 2 типу в дитини. У 2013 році постраждалими від гіперглікемії вагітної визнано 21,4 млн новонароджених [4].

Вражає розрахунок поширеності ЦД на 2020 рік та прогнозовані витрати на обстеження та лікування хворих з цим діагнозом, виконаний науковцями зі Швейцарії (табл. 1) [23].

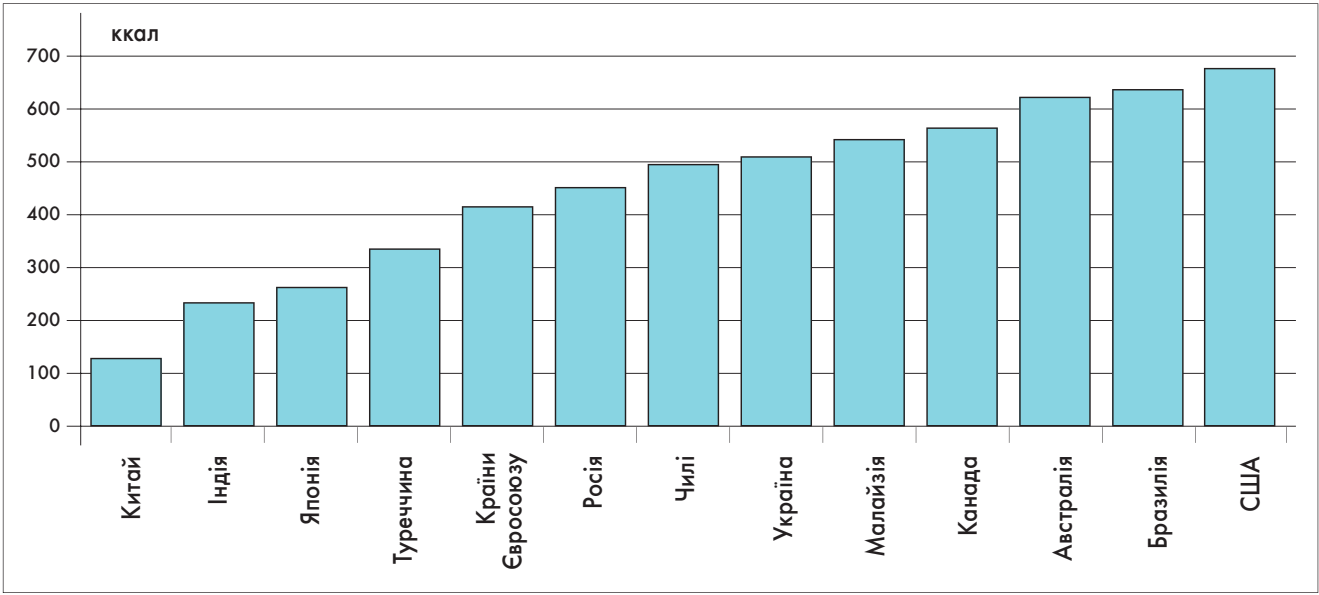


Рис. 1. Насиченість вуглеводами (ккал/добу) на людину в окремих країнах світу (адаптовано [16])

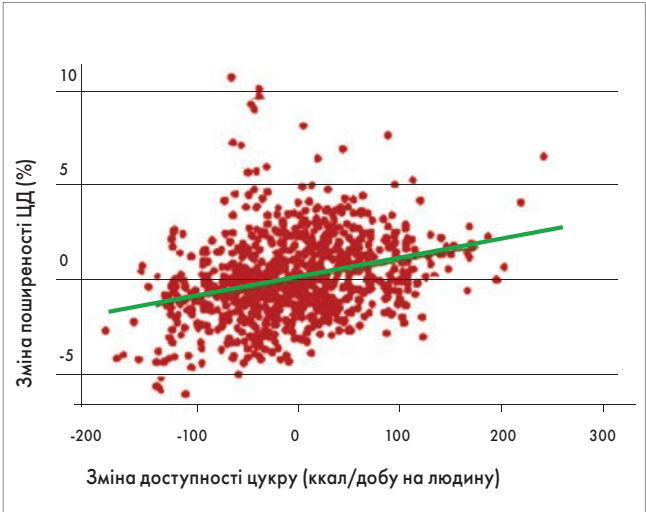


Рис. 2. Залежність поширеності ЦД від доступності цукру

Таблиця 1. Розрахунок поширеності ЦД у дорослих та витрати системи охорони здоров'я у 2007, 2010 і 2020 роках				
Група хворих	Поширеність серед дорослих, %		Витрати в доларах США, млрд	
	2007	2020*	2007	2020*
Переддіабет	26,3	36,8	27	587
ЦД недиагностований	2,9	4,1	12	253
ЦД 1 типу	0,2	0,2	4	73
ЦД 2 типу	7,6	10,8	110	2,439
Загалом	37,0	51,9	153	3,351

Примітка. *Розрахункові дані.

Таблиця 2. Діагностичні критерії ЦД та проміжних станів			
Діагноз/стан	Критерій		
	показник	межове значення	обов'язкова наявність
ЦД	Глюкоза плазми натще	$\geq 7,0$ ммоль/л	Однієї з ознак
	Глюкоза плазми через 2 год*	$\geq 11,1$ ммоль/л	
	HbA _{1c}	$\geq 6,5\%$	
Порушення толерантності до вуглеводів	Глюкоза плазми натще	$< 7,0$ ммоль/л	Обох ознак
	Глюкоза плазми через 2 год*	$\geq 7,8$ ммоль/л, але $< 11,1$ ммоль/л	
Підвищення глікемії натще	Глюкоза плазми натще	6,1–6,9 ммоль/л	Обох ознак
	Глюкоза плазми через 2 год*	$< 7,8$ ммоль/л	
Гестаційний діабет	Глюкоза плазми натще	5,1–6,9 ммоль/л	Однієї з ознак
	Глюкоза плазми через 1 год*	$\geq 10,0$ ммоль/л	
	Глюкоза плазми через 2 год	8,5–11,0 ммоль/л	

Примітка. *Після введення 75 г глюкози per os.

Продовження на стор. 34.

С.П. Фоміна, д. мед. н., ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», м. Київ

Цукровий діабет та діабетична нефропатія у дітей: окремі питання

Продовження. Початок на стор. 33.

Як зазначив Nam Han Cho (президент IDF у 2016–2017 роках), кожні 2 секунди у світі лікарі підтверджують новий випадок ЦД, а кожні 6 секунд

помирає одна людина з цим діагнозом, хоча причину смерті часто навіть не пов'язують саме з ЦД [4]. У 2012 році кількість смертей, так чи інакше пов'язаних із ЦД, сягнула 1,5 млн осіб, додатково 2,2 млн смертей визнано пов'язаними з гіперглікемією [11]. Критерії, які дають змогу встановити такий зв'язок,

Таблиця 3. Недоліки окремих діагностичних маркерів ЦД [2]	
Показник	Можливі зміни, які впливають на діагноз
HbA _{1c}	↑ при дефіциті заліза, вітаміну B ₁₂ , порушенні еритропоєзу, зниженні pH еритроцитів ↑ при алкоголізмі, ХНН, спленектомії, гіпербілірубінемії ↑ на тлі терапії ацетилсаліциловою кислотою, опіатами ↓ на тлі терапії еритропоєтином, препаратами заліза, вітамінами B ₁₂ , С, Е ↓ на тлі терапії ацетилсаліциловою кислотою, антиретровірусними препаратами, рибавірином ↑ при ретикулоцитозі, гемоглобінопатії, спленомегалії ↓ при ревматоїдному артриті, гіперхолестеринемії
Глікозильований альбумін	↑ або ↓ при гіпоальбумінемії, гіперліпідемії, гіпербілірубінемії, гемолізі, збільшенні рівня сечової кислоти чи креатиніну сироватки, альбумінурії ↑ або ↓ при цирозі печінки, дисфункції щитоподібної залози ↑ або ↓ при надлишковій вазі, зміні нутриційного статусу, курінні ↑ або ↓ залежно від віку пацієнта ↑ або ↓ на тлі терапії ацетилсаліциловою кислотою
Фруктозамін	↑ або ↓ при ХНН ↑ або ↓ при нефротичному синдромі, дисфункції щитоподібної залози ↑ або ↓ при цирозі печінки, жовтяниці ↑ або ↓ на тлі терапії глюкокортикостероїдами
1,5-ангідроглюцитол	↑ або ↓ на тлі фітотерапії ↑ або ↓ при тубулопатії, ХНН

Примітка. ХНН – хронічна ниркова недостатність.

Таблиця 4. Варіанти визначення рівня альбумінурії				
	Екскреція		Концентрація, мг/л	Альбумін/креатинін сечі, мг/ммоль
	вранці, мг/хв	доба, мг		
Нормоальбумінурія	<20	<30	<20	<2,5(3,5)
Мікроальбумінурія	20-200	30-300	20-200	2,5(3,5)-25
Макроальбумінурія	>200	>300	>200	>25

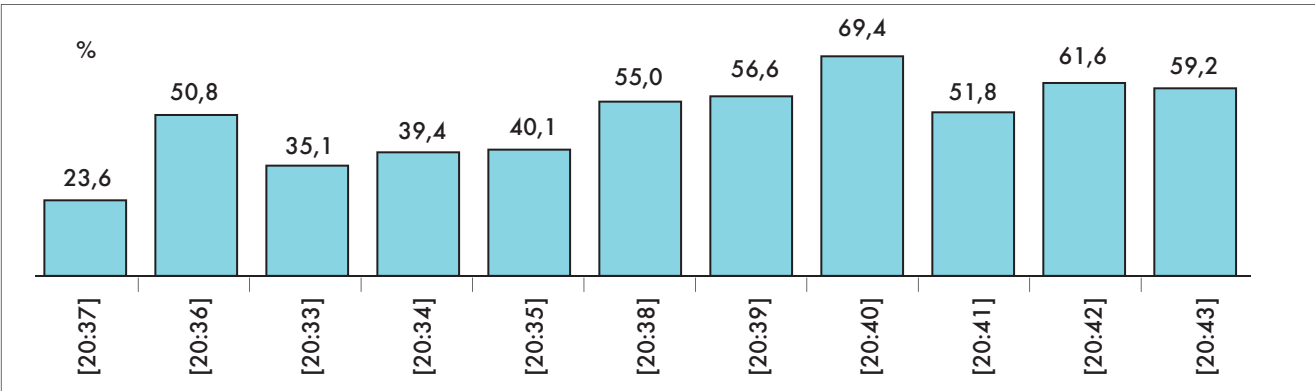


Рис. 3. Частка хворих із нормоальбумінурією при ХНН III-V стадії та ЦД (адаптовано [20])

Таблиця 5. Класифікація ЦД з урахуванням ступеня дефіциту інсуліну та інсулінорезистентності				
Варіант ЦД	Дефіцит інсуліну	Інсулінорезистентність	Прогресування ХНН	Корекція гіперглікемії
ЦД 1 типу	+++++	+++	Швидке	Інсулін
		±	Повільне	
Ідіопатичний ЦД	++++	++	?	Інсулін (± метформін за умови резистентності)
Кетоацидоз, який призводить до ЦД				
ЦД 2 типу	++	+++++	Швидке	Оральні агенти або інсулін, або антагоністи рецепторів GLP-1
		+++	Повільне	
Моногенний ЦД	++	+	?	Оральні агенти (сульфонілсечовина) чи інсулін (при мутації глюкокінази – дієта + стиль життя)
Мітохондріальний ЦД	+++	±	?	Оральні агенти (метформін обережно) + інсулін
Латентний аутоімунний ЦД дорослих	+++	+	?	Інсулін (± метформін за умови резистентності)
Хвороби підшлункової залози з порушенням екзокринної функції	+++	±	?	Інсулін

вкотре було окреслено у Глобальній доповіді ВООЗ за 2016 рік [11]. Найважливішим (ідеальним) маркером знову наголошено саме рівень глікемії та його подовжене вимірювання (через 1 та/чи 2 години після навантаження) (табл. 2). За відсутності клінічної симптоматики перед остаточним діагнозом рекомендовано повторне визначення рівня глюкози наступної доби.

Інші інформативні маркери хоча і мають вагу для діагностики ЦД, однак їх значення залежать від численних факторів, що робить оцінку за ними стриманою та обмежує їх застосування (табл. 3). Зокрема, що важливо при ХНН, коливання рівня креатиніну та продуктів пуринового обміну може змінювати кінцеві показники.

Скільки пацієнтів із ЦД мають ураження нирок, остаточно невідомо. ХНН у пацієнтів із ЦД може бути наслідком численних супутніх недіабетичних захворювань нирок, а саме: макросудинної ангіопатії, інтерстиціального нефриту внаслідок токсичного впливу лікарських засобів, рецидивуючої інфекції сечових шляхів, які за клінічними проявами можуть бути подібними між собою. Нефробіопсія, яка залишається стандартом в уточненні варіанта ушкодження нирок при ХНН, може привести до несподіваних гістологічних знахідок за наявності супутнього ЦД та радикально змінити план терапії. У літературі [21] зазначено, що з 28 узагальнених оглядів за період з 1975 року (від 300 до 14 тис. нефробіопсій у кожному центрі) ЦД не був приводом для виконання дослідження в жодному разі, хоча й супроводжував від 1 до 8% випадків. Основними гістологічними діагнозами при ЦД виявилися ІgА-нефропатія (від 3 до 59% залежно від клініки), гострий інтерстиціальний нефрит (від 18 до 49%), фокально-сегментарний гломерулосклероз (від 6 до 38%), мембранозна нефропатія (від 7 до 35%). Тяжкі судинні зміни, можливо, як ознака діабетичної нефропатії (ДН) визначено у 15% спостережень.

У класичному розумінні ДН – це діабетичний гломерулосклероз (ураження клубочків: мезангіальна експансія, потовщення базальної мембрани, гломерулярний склероз; залучення артеріол: гіалінові депозити), який може мати вузловий чи дифузний характер. Саме ДН, на яку страждає близько третини дорослих осіб із ЦД, найчастіше призводить до ХНН, супроводжується значною серцево-судинною захворюваністю та смертністю [8].

Сьогодні існує багато експериментальних маркерів ДН, але клінічна практика орієнтується здебільшого на наявність альбумінурії, яка маніфестує як у дорослих, так і в дітей у середньому через 5 років від початку ЦД. Швидкість прогресування ДН при природному перебігу, безперечно, залежить від рівня альбуміну сечі: за рік уповільнення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) становить 0,3% за умови нормоальбумінурії, 1,5% – при мікроальбумінурії; 5,7% – при макроальбумінурії (табл. 4) [24].

Діагноз ДН вірогідно не підтвердиться не лише у випадку, якщо альбумінурію виявлено у пацієнта з анамнезом ЦД <5 років, а й у разі її появи:

- «гостро» (без поступового збільшення);
- у поєднанні зі змінами в сечовому осаді (циліндри, еритроцити);
- без супутньої нейропатії і/чи ретинопатії.

Водночас наявність альбумінурії в педіатричній практиці часто провокують фізична активність (зміни зберігаються не менше ніж добу після завершення навантаження), гіпертермія, синдром циклічної блювоти, менструальні втрати, синдром артеріальної гіпертензії. Рівень альбуміну в сечі зростає також при інфекційних процесах, патології серцево-судинної системи, інфекції сечових шляхів тощо. Може, саме тому кожен третій випадок альбумінурії при ЦД має зворотний характер [24]. Але поява макроальбумінурії або протеїнурії свідчить про прогресування патологічного процесу в нирках, а її ступінь корелює зі швидкістю втрати функції нирок.

На жаль, відсутність альбумінурії не гарантує стабільний стан нирок у пацієнта з ЦД. За даними різних науковців, від 23 до 69% хворих із ЦД мають документовану ХНН III-V стадії, за якої рівень альбуміну сечі <30 мг/добу [20]. Сьогодні вже очевидно, що існує і нормоальбумінуричний шлях розвитку ХНН, можливо, пов'язаний з макроангіопатією чи недіагностованими епізодами гострого ушкодження нирок. На рисунку 3 показана частка хворих із нормоальбумінурією при ХНН III-V стадії та ЦД.

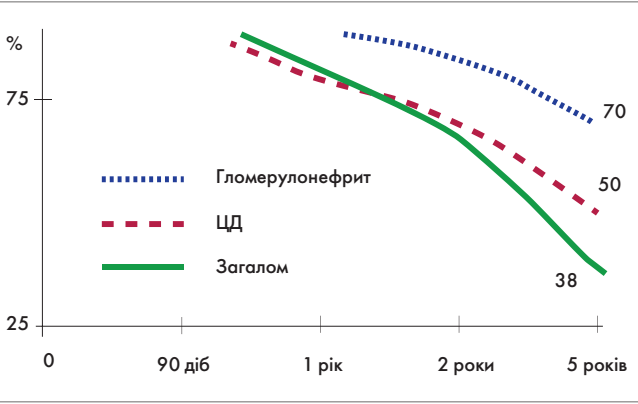


Рис. 4. Імовірність виживання хворих із ХХН, які отримують ЗНТ (нескоригована)

Майже половина хворих з ЦД та ХХН у високотехнологічних країнах потребують замісної ниркової терапії (ЗНТ), близько половини випадків термінальної ХНН (End Stage Renal Disease – ESRD) становлять саме ці пацієнти [8, 15]. Аналіз даних за 54 країнами, здійснений експертами ВООЗ у 2015 році, показав, що мінімум 80% випадків ESRD було зумовлено ЦД чи артеріальною гіпертензією або їх комбінацією з колюванням частки ЦД від 15 до 55% [11].

Виживання при ЗНТ у пацієнтів із ЦД протягом 5 років не перевищує 40%. На рисунку 4 представлено дані, отримані протягом 2003–2007 рр., однак результати більш пізніх досліджень практично не змінилися, з покращенням наслідків у межах лише 1% [8].

Сучасні класифікації ЦД ураховують супутню ХХН, а не орієнтуються тільки на дефіцит інсуліну чи інсулінорезистентність [15]. Контрольований рівень глікемії зменшує ризик розвитку ДН та прогресування ХНН, при швидкій втраті діючих нефронів та уповільненні ШКФ важче компенсувати ЦД (табл. 5).

Природний перебіг ДН включає 5 послідовних класичних стадій, які відрізняються функціональним станом нирок, наявністю артеріальної гіпертензії, рівнем альбумінурії (рис. 5). Від цих стадій залежить терапевтичний супровід.

До 45% випадків ЦД супроводжує ДН із клінічними проявами, зазвичай поєднана з іншими мікро-васкулярними захворюваннями (ретинопатією, нейропатією). Для завершення стадійності ДН та розвитку термінальної ХНН потрібно в середньому від 10 до 20 років.

У педіатричній практиці ДН вважають рідкістю, відповідно, епідеміологічні дані лімітовані. Частіше цей діагноз (що логічно) зустрічається вже в пацієнтів старше 12 років. У 2016 році були оприлюднені результати великого дослідження щодо ЦД у дітей, яке охоплює період 12 років і стосується специфічної когорти соціально захищених пацієнтів (застрахованих) [19]. З 2002 року кількість хворих подвоїлася і становила в 2013 році 3 дитини на кожні 1000 обстежених з дитячого населення (рис. 6).

Таблиця 6. MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young або ЦД 2 типу у молодих осіб)		
Мутація	Прояви (основні фенотипові категорії)	Терапія
Kir6.2 (відповідає за формування на бета-клітині субоддиниці сульфаніламідного рецептора SUR1)	Виникає в перші 6 міс життя: абсолютна інсулінова недостатність	Сульфаніламід у високій дозі, можливо – інсулін
Глюкокіназа	Стабільна помірна гіперглікемія натще	Специфічне лікування
Фактори транскрипції NNF-1α (ядерний фактор 1-α-гепатоцитів) та NNF-4α	Сімейний анамнез	Сульфаніламід в мінімальній дозі
NNF-1β, мітохондріальна мутація m.324A>G	Значні екстрапанкреатичні прояви, можлива глухота	Інсулін

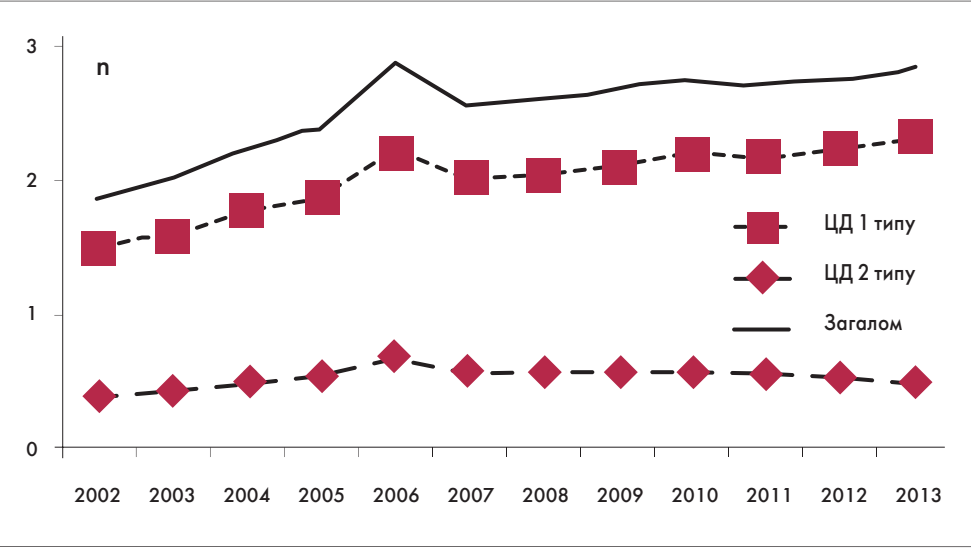


Рис. 6. Поширеність ЦД (на 1000 дитячого населення)

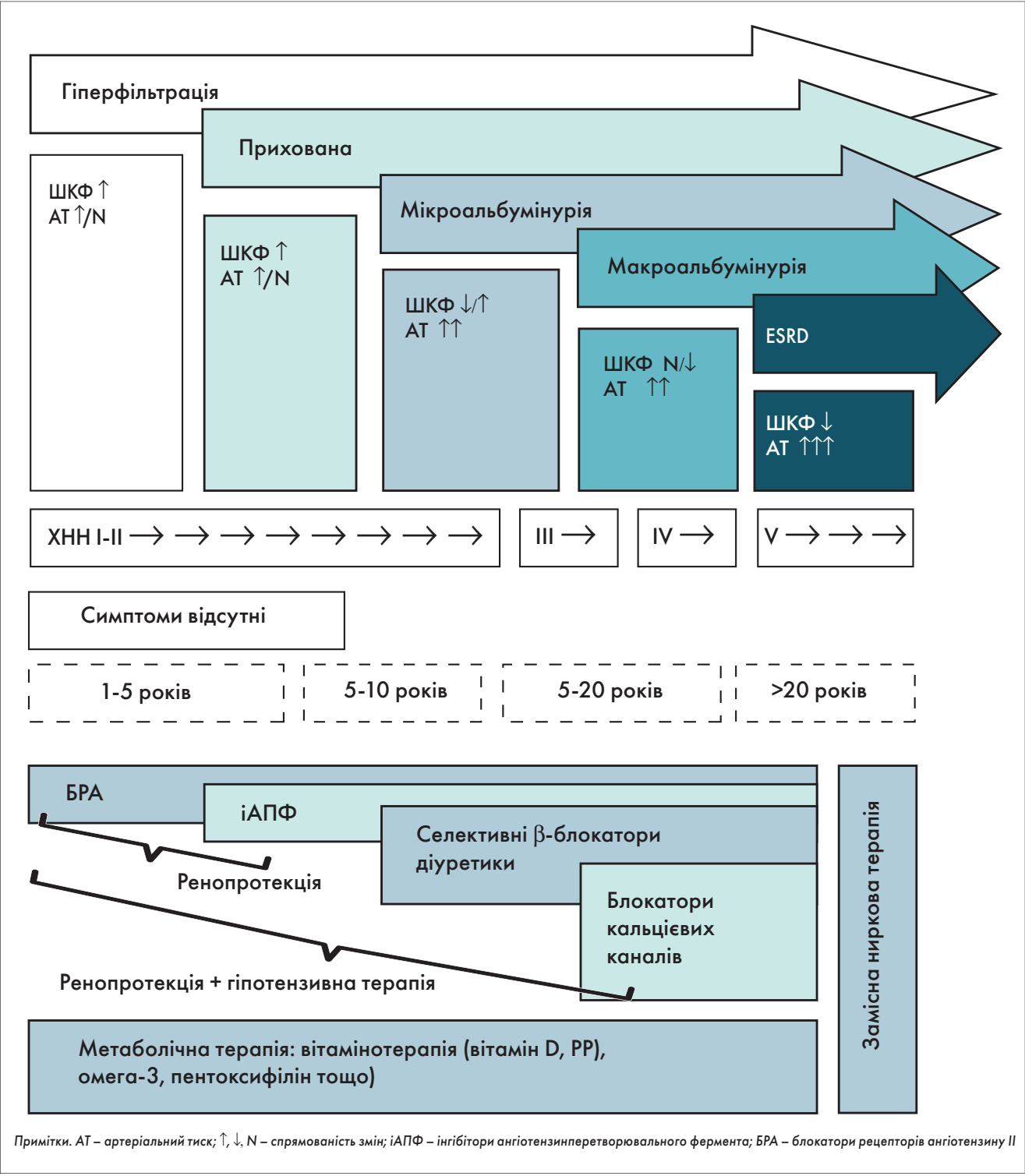


Рис. 5. Стадії природного перебігу ДН та вибір лікарських засобів (адаптовано [17])

Можна дискутувати щодо зростання поширеності захворювання чи покращення його діагностики як причин такого росту, однак безперечним фактом є те, що у дітей

домінує ЦД 1 типу на відміну від дорослих (рис. 6). Задokumentовано також стрімке збільшення кількості хворих із ДН: у 2013 році її діагностовано в 3,4% випадків у дітей, хворих на ЦД (рис. 7).

У кожному з аналізованих років, як не дивно, ДН визначали у кількох дітей молодше 6 років (від 1 до 14 осіб), хоча для її формування потрібна певна тривалість анамнезу (рис. 8, А); серед цих пацієнтів переважали дівчатка (рис. 8, Б) і, як уже було згадано, хворі з ЦД 1 типу (рис. 8, В).

На відміну від ЦД 1 типу при зменшенні ваги дитини можна запобігти розвитку ЦД 2 типу або призупинити його прогресування. Крім того, особливістю ЦД 2 типу

Продовження на стор. 36.

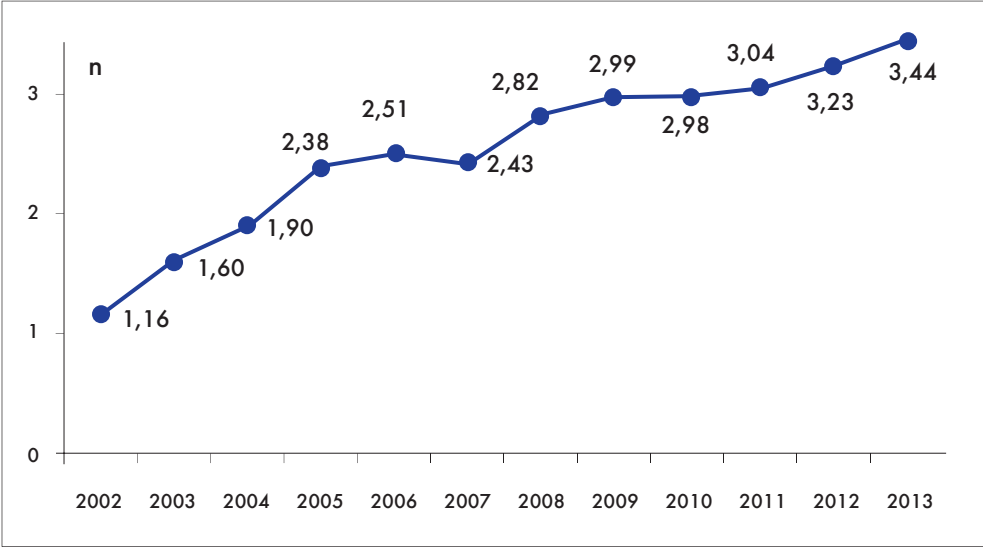


Рис. 7. Поширеність ДН (на 100 дітей, хворих на ЦД)

С.П. Фоміна, д. мед. н., ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», м. Київ

Цукровий діабет та діабетична нефропатія у дітей: окремі питання

Продовження. Початок на стор. 33.

в дитячому віці є більш часте (ніж при ЦД 1 типу) виявлення альбумінурії та високий ризик розвитку термінальної ХНН (в 5 разів частіше порівняно з дорослими пацієнтами). Гістологічні зміни в нирках часто представлені вторинним фокально-сегментарним гломерулосклерозом (за рахунок ожиріння).

Щоб не пропустити ДН у дітей, хворих на ЦД, експерти [18] рекомендують як мінімум: при ЦД 1 типу з 5-річним і більше анамнезом – скринінг альбумінурії 1 раз на рік, акцент на хворих із нейропатією і/чи ретинопатією; при ЦД 2 типу – дослідження співвідношення альбумін/креатинін у сечі 1 раз на рік, акцент на дітей із зайвою вагою і/чи курців.

У дитячій практиці частіше трапляється спадковий ЦД, частка якого становить близько 3%. Сьогодні

визначено основні фенотипові категорії хворих, які дають можливість припустити наявність відповідної мутації, виконати генетичний скринінг та провести корекцію програми терапії (табл. 6). Генетики наголошують на детермінованості ДН при ЦД у дітей: відповідні гени ідентифіковано на хромосомах 7q21.3, 10p15.3 та ін. [9].

Терапія ДН базується на традиційних підходах: модифікації стилю життя, регуляції глікемії, контролю артеріального тиску і ренопротекції [3, 17] (рис. 5). Крім того, застосовують нововведення (витратні, але ефективні) та продовжують перспективні експериментальні розробки, які дають надію на майбутнє (табл. 7).

Таблиця 7. Терапія ДН: сучасність та перспективи [3]	
Стан розробки	Точки впливу
Підтверджено	- Блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС): іАПФ, БРА - Контроль артеріального тиску - Регуляція глікемії
Нововведення	- Інгібітори DDP-4 (dipeptidyl peptidase-4) - Інгібітори SGLT-2 (sodium-glucose co-transporter) - Селективні антагоністи рецепторів ET (ендотеліну) - Активатори VDR (vitamin D receptor) - MRA (mineralocorticoid receptor antagonists)
Експеримент	- Антиоксиданти: NAC (N-acetylcysteine), інгібітори NOX (NADPH oxidase) - Інгібітори протеїнкінази C: ruboxistaurin - Антифібротична терапія: анти-TGF-β антитіла - Інгібітори ксантиноксидази: алопуринол, фебуксостат - Модуляція хемокінів: анти-CCR2/5 - Інгібітори матричної металопротеїнази

Таблиця 8. Гіпоглікемічні оральні засоби при ЦД і ХНН: доведеність доказів	
Заходи	Сила та якість доказів
Додаткове призначення препарату з низьким ризиком гіпоглікемічних станів (за необхідності)	1B: рекомендуємо, якість доказів середня
Тимчасова відміна метформіну при зневодненні, під час проведення рентгеноконтрастних досліджень та при високому ризику гострого ушкодження нирок	1C: рекомендуємо, якість доказів низька
Ретельний контроль глікемії у випадку епізодів тяжкої гіпоглікемії	1B: рекомендуємо, якість доказів середня
Посилений контроль глікемії для зниження рівня HbA _{1c} при >8,5%	1C: рекомендуємо, якість доказів низька
Посилений контроль глікемії для зниження рівня HbA _{1c} в усіх інших випадках	2D: пропонуємо, якість доказів дуже низька
Дотримання інтенсивного самоконтролю тільки для запобігання гіпоглікемії при високому ризику її розвитку	2D: пропонуємо, якість доказів дуже низька

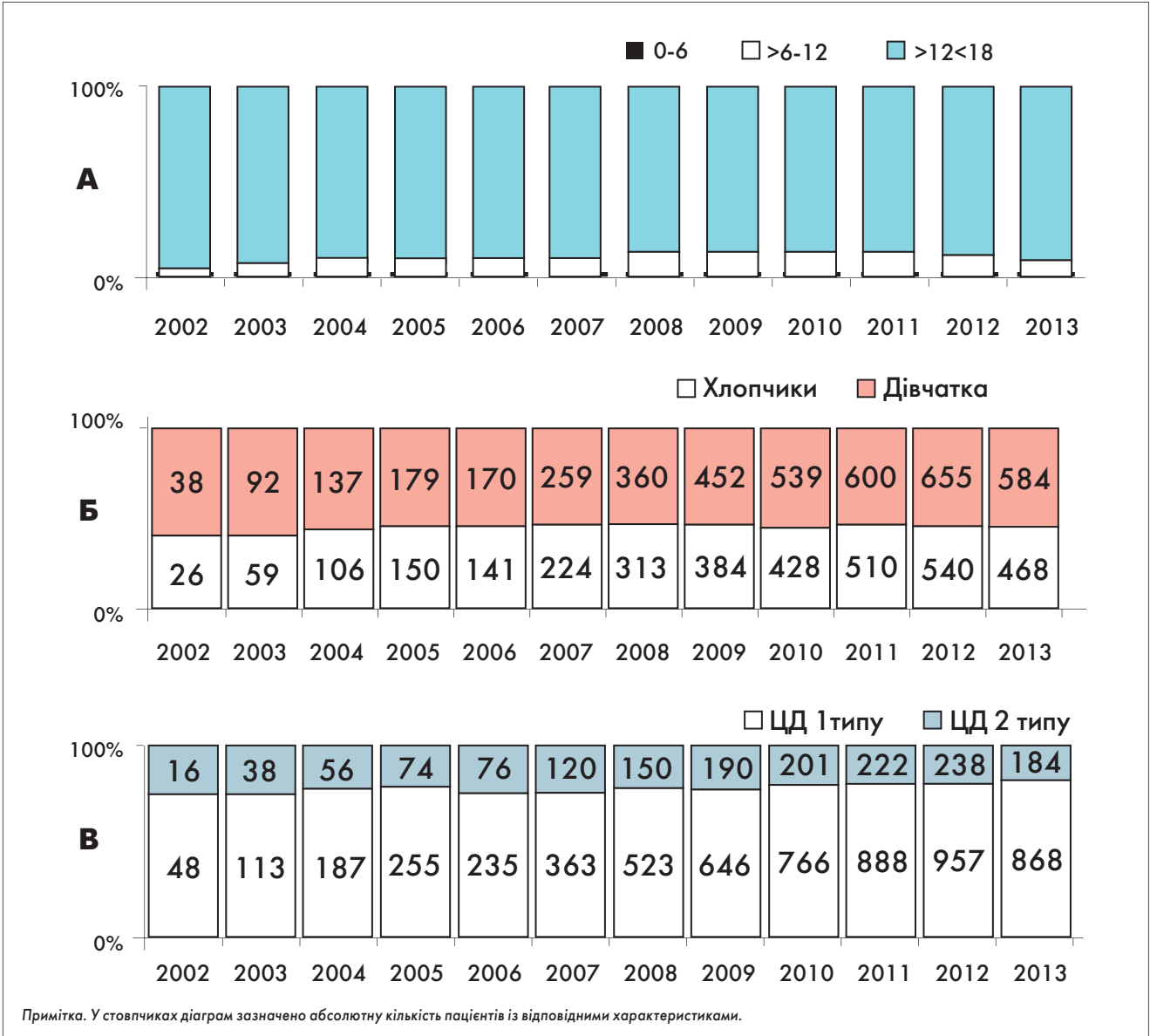


Рис. 8. ДН у дітей: розподіл за віком (А), статтю (Б), типом (В)

Таблиця 9. Добова доза гіпоглікемічних препаратів з урахуванням стадії ХНН						
Лікарський засіб	ХНН, стадія					
	I	II	III	IV	V	VD
Метформін			1,5-0,85 г	0,5 г	?	
Похідні сульфонілсечовини	Хлорпропамід		100-125 мг		X	
	Ацетогексамід		X			
	Толазамід		X			
	Толбутамід		250-750 мг		X	
	Гліпізид					
	Гліказид		Низька доза, титрування кожні 1-4 тиж			
	Глібурид		X			
	Глімепірид		1 мг		X	
	Гліквідон					
Репалінід						0
Натеглінід					60 мг	X
Інгібітори α -глюкозидази	Акарбоз				<50 мг	
	Міглітол				0	
Проглітазон						
Інгібітори DPP-IV	Ситагліптин		50 мг		25 мг	
	Відагліптин			50 мг		
	Саксагліптин			2,5 мг		
	Лінагліптин					
	Алогліптин				12,5 мг	
Інкретиноміметики	Ексенатид		5-10 мкг		X	
	Ліраглутид				0	
	Ліксенатид				Обережно!	0
Прамлінтид						
Інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу	Дапагліфлозин				0	
	Канагліфлозин				Обережно!	X
	Емпагліфлозин					0

Примітки. Темно-сірий колір – звичайний режим; світло-сірий колір – можливе застосування з редуцією дози; 0 – досвід відсутній; ? – дискутується; X – уникати застосування.

Для корекції глікемії і досягнення цільових значень HbA_{1c} при ЦД 2 типу останні настанови для пацієнтів з ХНН IIIb-V стадії (ШКФ <45 мл/хв) як засобу першої лінії рекомендують метформін (з адаптацією дози щодо ШКФ) (1B: рекомендуємо, якість доказів середня) [6]. Додаткові рекомендації та пропозиції щодо застосування гіпоглікемічних засобів наведено в таблиці 8.

При використанні метформіну ризик гіпоглікемії невисокий, проте зростає під час застосуванні інсуліну та за наявності окремих особливих станів, у тому числі термінальної ХНН (рис. 9) [5].

Особливості дозування препаратів, які застосовують для корекції гіперглікемії, з обмеженням залежно від ШКФ представлено в таблиці 9 [5].

Обов'язковою опцією терапії хворого з ЦД і ХНН при уповільненні ШКФ є призначення статинів

Таблиця 10. Максимальні дози статинів, які використовують при ЦД і ХНН	
Лікарський засіб	Добова доза, мг
Ловастатин	Немає даних
Флувастатин	80
Правастатин	40
Симвастатин	40
Аторвастатин	20
Симвастатин/ezetиміб	20/10
Розувастатин	10
Пітавастатин	2

Таблиця 11. Гіпохолестеринемічні засоби при ЦД і ХХН: доведеність доказів	
Заходи	Сила та якість доказів
Починають у пацієнтів із ЦД при ХХН ІІІб і ІV стадії	1В: рекомендуємо, якість доказів середня
Використовують у пацієнтів із ЦД і ХХН V стадії	2С: пропонуємо, якість доказів низька
Не починають у пацієнтів із ЦД та ХХН VД стадії	1А: рекомендуємо, якість доказів висока
Застосовують фібрати у пацієнтів з ХХН ІІІб стадії, які не сприймають статини	2В: пропонуємо, якість доказів середня

(рекомендовані дози для дорослих подано в [25]) (табл. 10). Чіткі вікові особливості або категоричні обмеження для цієї групи лікарських засобів у дитячому віці не оприлюднені, а з огляду на те, що комбінація зазначених діагнозів (ЦД і ХХН) притаманна старшим дітям (пацієнтам-підліткам із наближеними до дорослих зростовоговими характеристиками), відмінності дозування в клінічній практиці відсутні.

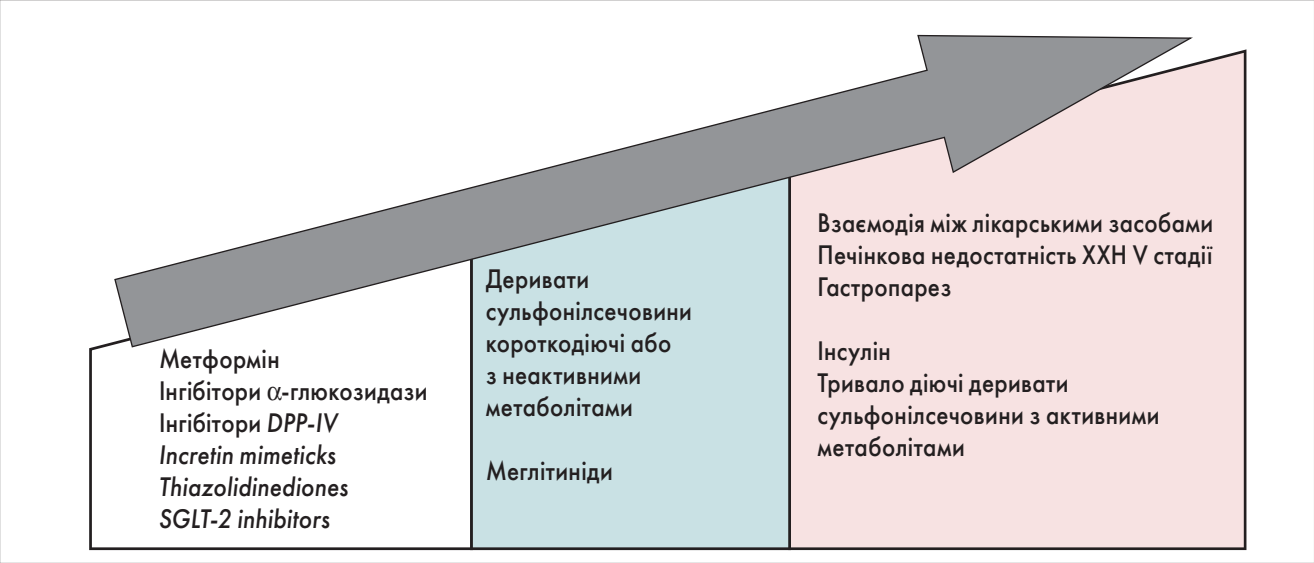


Рис. 9. Ризик розвитку гіпоглікемії залежно від використаних препаратів і з урахуванням окремих станів

Таблиця 13. Окремі препарати для лікування синдрому артеріальної гіпертензії у дітей та їх дозування при уповільненні ШКФ				
Препарат, доза		ШКФ, мл/хв		
		20-50	10-20	<10
Атенолол	0,5-2 мг/кг/добу (<100 мг/добу): 1-2 рази на добу	50%	25-50%	25%
Бісопролол	0,04 мг/кг/доба (<10 мг/добу): 1 раз на добу	75%	50-75%	50%
Метопролол	1-6 мг/кг/добу (<200 мг/добу): 2 рази на добу	100%	50%	25-50%
Пропранолол	1-4 мг/кг/добу (<640 мг/добу): 2-3 рази на добу			
Амлодипін	0,06-0,3 мг/кг/добу (<10 мг/добу): 1 раз на добу	100%		
Ісрадіпін	0,05-0,8 мг/кг/добу (<20 мг/доба): 3-4 рази на добу			
Ніфедипін	0,25-3 мг/кг/добу (<120 мг/добу): 1-2 рази на добу			
Апресин	0,25-7,5 мг/кг/добу (<200 мг/добу): 1 раз на добу			
Моксонідин	<12 років: 0,1-1 мг/кг/добу (<50 мг/добу); >12 років: 5-100 мг/добу			
Каптоприл	0,3-0,6 мг/кг/добу (<6 мг/добу): 2-3 рази на добу	75% 12 год	50% 12-24 год	50% 24 год
Еналаприл	0,1-0,6 мг/кг/добу, 2-4 мг/м²/добу (<40 мг/добу): 1-2 рази на добу	75-100%	50%	
Беназеприл	0,2-0,6 мг/кг/добу (<40 мг/добу): 1 раз на добу	50-75%	50%	25-50%
Раміприл	1,25-5 мг/добу, 1-6 мг/м²/добу (<10 мг/добу): 1 раз на добу		25-50%	25%
Периндоприл	2-8 мг/добу: 1 раз на добу	100%	Невідомо	
Квінаприл	5-10 мг/добу (<80 мг/добу): 1 раз на добу	100%	75-100%	75%
Фозиноприл	0,1-0,6 мг/кг/добу (<40 мг/добу): 1 раз на добу	100%		75-100%
Лозартан	0,7-1,4 мг/кг/добу; 12,5-50 мг/м²/добу (<100 мг/добу): 1 раз на добу	100%	50-75%	25-50%
Валсартан	<6 років: 5-10 мг/добу; >6 років: 1,3-2,7 мг/кг/добу; 18,75 мг/м²/добу (<100 мг/добу): 1 раз на добу			
Ірбесартан	6-12 років: 75-150 мг/добу; >12 років: 150-300 мг/добу; 37,5 мг/м²/добу: 1 раз на добу	100%		
Аліскірен	75-300 мг/добу: 1-2 рази на добу			

Таблиця 12. Гіпотензивні засоби при ЦД і ХХН: доведеність доказів	
Заходи	Сила та якість доказів
Не комбінують різні класи лікарських засобів (іАПФ, БРА, прямі інгібітори реніну)	1А: рекомендуємо, якість доказів висока
Використання селективних β-блокаторів як стартової терапії в пацієнтів при ХХН ІІІб стадії і вище	2С: пропонуємо, якість доказів низька

Використання статинів доцільно вже при уповільненні ШКФ <45 мл/хв (табл. 11), але угоди щодо припинення їх прийому у пацієнтів із ЦД і ХХН VД стадії немає [5].

Щодо гіпотензивних препаратів при ЦД, експерти наголошують на недоцільності комбінації БРА та іАПФ (табл. 12) [3, 5]. Ця рекомендація має вищу силу та якість доказів 1А. Починають корекцію тиску з селективних β-блокаторів із наданням переваги ліпофільним, а не гідрофільним засобам.

У настанові не згадані, але залишаються актуальними для корекції артеріального тиску традиційні сечогінні препарати, селективні блокатори кальцієвих каналів (рис. 5).

Дози лікарських засобів, які застосовують при синдромі артеріальної гіпертензії, потребують додаткової корекції з огляду на дитячий вік та стадію ХХН [13] (табл. 13).

За відсутності синдрому артеріальної гіпертензії призначення препаратів з групи іАПФ, БРА (найбільш ефективні при ЦД 2 типу), селективних блокаторів кальцієвих каналів (дилтіазем, верапаміл) сприяє редукції альбумінурії та уповільнює прогресування ДН. На всіх стадіях перебігу ДН доцільно застосовувати й препарати метаболічної дії з антиоксидантним ефектом, які покращують кровообіг у нирках, вітаміни, препарати кальцію (рис. 5).

У діагностиці та лікуванні ДН не існує простих рішень, але скоординовані заходи на межі дисциплін (ендокринології/діабетології та нефрології) здатні змінити ситуацію в суспільстві як із ЦД, так і з ХХН, стати на заваді катастрофічному поширенню цих хвороб.

Література

1. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2014 рік. К. [б. в.]. 2015. — 38 с.
2. Are there better alternatives than haemoglobin A1c to estimate glycaemic control in the chronic kidney disease population? / M. Speckhaert, W. Van Biesen, J. Delanghe [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2014. — Vol. 29. — P. 2167-2177.
3. Chan G.C.W. Diabetic nephropathy: landmark clinical trials and tribulations / G.C.W. Chan, S.C.W. Tang // Nephrol. Dial. Transplant. — 2015. — Vol. 31 — P. 359-368.
4. Cho N.H. Q&A: five questions on the IDF Diabetes atlas 2015 / N.H. Cho // Diabetes Voice. — 2016. — Vol. 61. — P. 14-16.
5. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min) / Clinical Practice Guideline // Nephrol. Dial. Transplant. — 2015. — Vol. 30. — ii. 1-142.
6. Diagnosis and treatment of early renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus: what are the clinical needs? / J.F.E. Mann, P. Rossing, A. Wiečcek [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2015. — Vol. 30 (suppl. 4). — iv. 1-5.
7. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients) [Електронний ресурс] / Institute of Medicine of the National Academies. — The National Academies Press: Washington; 2005. — Режим доступу: www.nap.edu.
8. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2012 [Електронний ресурс] // Academic Med. Center, Dept. Med. Informatics. — Amsterdam, The Netherlands; 2014. — 136 p. — Режим доступу: <http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2012.pdf>.
9. Exeter molecular genetics laboratory Monogenic Diabetes gene panel [Електронний ресурс] / Diabetes Genes. — NHS Foundation Trust; 2016. — Режим доступу: www.diabetesgenes.org/sites/default/files/tngs_genes.
10. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // Lancet. — 2012. — Vol. 380. — P. 2095-2128.
11. Global report on diabetes [Електронний ресурс] / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. — WHO Press; 2016. — 88 p. — Режим доступу: <http://www.who.int>.
12. Guideline: sugar intake for adults and children [Електронний ресурс] / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. — WHO Press; 2015. — 59 p. — Режим доступу: <http://www.who.int>.
13. Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents // J. Hypertens. — 2016. — Vol. 34. — P. 1887-1920.
14. IDF Diabetes Atlas [Електронний ресурс] / 7th edn. — International Diabetes Federation; 2015. — 144 p. — Режим доступу: www.diabetesatlas.org.
15. Karalliedde J. Diabetes mellitus, a complex and heterogeneous disease, and the role of insulin resistance as a determinant of diabetic kidney disease / J. Karalliedde, L.Gnudi // Nephrol. Dial. Transplant. — 2016. — Vol. 31. — P. 206-213.
16. Lustig R.H. Public health: the toxic truth about sugar / R.H. Lustig, L.A. Schmidt, C.D. Brindis // Nature. — 2012. — Vol. 482. — P. 27-29.
17. Mogensen C.E. How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM / C.E. Mogensen // Diabetes. — 1997. — Vol. 46 (suppl. 2). — S. 104-111.
18. Oxford specialist handbooks in paediatrics. Paediatric nephrology / L. Rees, P.A. Brogan, D. Bockenhauer, N.J.A. Webb. — 2nd edn. — Oxford University Press; 2012. — 638 p.
19. Prevalence of diabetes and diabetic nephropathy in a large U.S. commercially insured / L. Li, S. Jick, S. Breitenstein, A. Michel // Diabetes Care. — 2016. — Vol. 39. — P. 278-284.
20. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy / G. Pugliese // Acta Diabetol. — 2014. — Vol. 51. — P. 905-915.
21. Renal biopsy in 2015 — from epidemiology to evidence-based indications / M. Fiorentino, D. Bolognani, V. Tesar, A. Pisano // Am. J. Nephrol. — 2016. — Vol. 43 — P. 1-19.
22. Shaw J.E. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 / J.E. Shaw, R.A. Sicree, P.Z. Zimmet // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2010. — Vol. 87. — P. 4-14.
23. Sugar consumption at a crossroad [Електронний ресурс] / S. Natella, V. Divan, M. Rana, C. Mills. // Credit Suisse AG Research Institute. — Switzerland; 2013. — 23 p. — Режим доступу: www.credit-suisse.com/researchinstitute.
24. The use of eGFR and ACR to predict decline in renal function in people with diabetes / Hoefield R.A., Kalra P.A., Baker P.G. [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2011. — Vol. 26. — P. 887-892.
25. Tonelli M. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline // M. Tonelli, C. Wanner // Ann. Intern. Med. — 2014. — Vol. 160. — P. 182.

Носійство умовнопатогенних мікроорганізмів та виживання хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії

Загальновідомо, що незважаючи на постійне вдосконалення діалітичних технологій, наразі рівень захворюваності та смертності пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) VД стадії залишається незадовільним. Скориговані показники загальної смертності в діалітичній популяції США в 6-8 разів перевищують показники загальної популяції. При цьому трирічна виживаність хворих на ХХН VД стадії становить лише 54 і 65% при лікуванні гемо- й перитонеальним діалізом (ГД, ПД) відповідно [14]. Найнижчі показники смертності в зазначеній популяції хворих спостерігаються у країнах Південно-Східної та Східної Азії, найвищі – у Північній Америці й деяких країнах Європи [10].

Провідними причинами смерті незалежно від модальності ниркової замісної терапії (НЗТ) залишаються серцево-судинні захворювання (ССЗ) та інфекції. За даними U.S. Renal Data System, ССЗ становлять 41% у загальній структурі смертності пацієнтів, які отримують лікування діалітичними методами. Друге місце серед відомих причин смерті посідають інфекції [7]. Асоціація діалітичної терапії Японії повідомила про збільшення у 7,5 рази випадків стандартизованої смертності від інфекційних захворювань у період між 2008 та 2009 роками порівняно із загальною популяцією. Згідно із показниками сепсис став головною причиною смертності, друге місце поділили перитоніти та грип, третє посіли бактеріальні респіраторні інфекції [6]. У структурі причин смертності пацієнтів, які отримують ГД і ПД, в Україні, як і в усьому світі, першість належить ССЗ. Інфекційна смертність серед відомих причин посідає третє і четверте місця при лікуванні ПД і ГД відповідно [1, 2]. Очікувана тривалість життя хворого на ХХН VД стадії становить менш ніж третину тривалості життя осіб загальної популяції порівнянних вікових та гендерних груп. Ця різниця у виживанні, на думку експертів, значною мірою зумовлена більш високою частотою розвитку коморбідних захворювань [10, 15]. Ятрогенні інфекції бактеріального генезу, зокрема інфекції судинного доступу та ПД-асоційовані інфекції, інфекції дихальних шляхів, залишаються однією з провідних причин госпіталізації хворих діалітичної популяції та значного споживання ресурсів під час надання медичної допомоги зазначеній категорії хворих. Частота повторної госпіталізації після бактеріальних інфекцій у діалітичній популяції США становила 34%. На підставі результатів власних досліджень можна констатувати, що 29% хворих на ХХН VД стадії, госпіталізованих із приводу бактеріальних інфекцій, упродовж року мали епізоди регоспіталізації [4, 13]. Аналізуючи відомі фактори ризику виникнення тяжких інфекційних захворювань у загальній популяції, а саме зниження імунологічної реактивності організму, проведення інвазивних процедур, наявність двох або більше тяжких коморбідних захворювань, застосування антацидів та антибіотиків, колонізація умовнопатогенною або резистентною флорою, часте перебування в умовах лікувальних закладів, повторні гемотрансфузії, наявність бактеріальних інфекцій в анамнезі, можна побачити, що хворі на ХХН VД стадії – найуразливіша субпопуляція стосовно виникнення бактеріальних інфекцій [16]. Особливе занепокоєння викликають повідомлення щодо частоти безсимптомного носійства в діалітичній популяції резистентних штамів мікроорганізмів (МО), насамперед

найбільш проблемних МО – збудників ятрогенних інфекцій, метицилінрезистентного *S. aureus* (MRSA) та ванкоміцинрезистентних ентерококів (VRE). Дані щодо поширеності безсимптомної колонізації MRSA серед хворих на ХХН VД стадії доволі суперечливі. Так, за даними J. Stefaan, частота колонізації MRSA в діалітичній популяції США коливається від 30 до 65%, а в країнах Євросоюзу становить 30%. Водночас цей показник у Тайвані становить лише 2,4%. Дані, отримані в ході власних досліджень, дають змогу констатувати, що частота колонізації MRSA в обстеженій популяції не мала вірогідної різниці залежно від модальності НЗТ і становила 33,6% [3, 5, 9, 12]. З одного боку, *S. aureus* є представником нормальної мікробіоти різних відкритих біотопів людини (шкіра та слизові оболонки), з іншого – результати досліджень констатують, що більшість клінічних ізолятів золотистого стафілокока в США є стійкими до метициліну. Стафілококова інфекція може мати як ендогенні, так і екзогенні джерела. Ендогенним джерелом є сам хворий, екзогенним – інші хворі, медичний персонал, навколишнє оточення. У здорових носіїв золотисті стафілококи можуть зустрічатися не тільки в порожнині носа, хоча саме вона є основним резервуаром цих мікроорганізмів. Відомо, що значна поширеність колонізації MRSA пов'язана з високим ризиком виникнення інфекції кровотоку внаслідок аутоінфікування хворих на ХХН VД стадії, які отримують ГД [8].

Колонізація MRSA є добре визначеним фактором ризику для подальшої бактеріємії та смерті в різних групах пацієнтів, проте її вплив на прогноз у пацієнтів діалітичної популяції перебуває на стадії обговорення і, на думку провідних експертів, потребує проведення епідеміологічних досліджень. Дані, отримані дослідниками з Німеччини, дали змогу констатувати, що спостерігаються суттєві відмінності у виживанні ГД хворих із колонізацією MRSA порівняно з неcolonізованими [11].

Мета роботи: дослідити наявність зв'язку між носійством умовнопатогенних мікроорганізмів і виживанням хворих на ХХН VД стадії.

Матеріали і методи

У когортне проспективне відкрите дослідження було включено 255 пацієнтів, хворих на ХХН VД стадії, які отримували ГД (198 пацієнтів) і ПД (57 пацієнтів) у період 2011-2016 рр. у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу, що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Усі пацієнти на момент включення в дослідження мали результати мікробіологічного

дослідження слизової оболонки носової порожнини та зіву, а також шкіри навколо доступу для діалізу (артеріовенозної фістули (АВФ) при лікуванні ГД і катетера Тенкоффа при ПД). Відбір пацієнтів проводили після підписання Інформованої згоди на участь у дослідженні. Дослідження було проведено згідно із Законом України «Про лікарські засоби» та Гельсінською декларацією останнього перегляду. До критеріїв включення хворих у дослідження належали: наявність результатів мікробіологічного дослідження; вік старше 18 років; лікування за допомогою методів НЗТ понад 3 міс; при лікуванні ГД – наявність постійного судинного доступу – АВФ; згода пацієнта на участь у дослідженні; відсутність ознак бактеріальної інфекції та інформації щодо застосування протягом місяця до та на момент обстеження антибактеріальної терапії; здатність до адекватної співпраці у процесі дослідження. Критеріями виключення з дослідження були відмова пацієнта; застосування центрального венозного катетера як судинного доступу; поточне й попереднє застосування АБ-препаратів (1 міс); лихоманка; коморбідні захворювання у фазі загострення; психічні розлади. Залежно від результатів мікробіологічного дослідження хворі були розподілені на дві групи: до першої групи (n=66) увійшли пацієнти з ідентифікованою колонізацією MRSA (49 ГД і 17 ПД хворих); до другої – 189 учасників, у яких було констатовано колонізацію іншими умовнопатогенними МО (149 ГД і 40 ПД хворих). Групи були репрезентативні за статтю, віком, типом ураження нирок, модальністю НЗТ. У групах спостереження було вивчено особливості виживання хворих на ХХН VД стадії залежно від ідентифікованої колонізації та причинної коморбідності. Залежно від діабетичного статусу хворі кожної групи були розподілені на дві підгрупи: до ІА (n=46) увійшли пацієнти з недіабетичними ураженнями, до ІБ (n=20) – хворі на цукровий діабет (ЦД). Аналогічний розподіл хворих застосували в другій групі: ІІА (n=145) і ІІБ (n=44). Аналіз виживання проводили як для груп у цілому, так і диференційовано залежно від модальності НЗТ. Виживання визначали за методом Каплана-Мейєра, аналізували критерії Гехана-Вілкоксона, Кокса-Ментела, F-критерій Кокса, логранговий критерій. За вихідну точку спостереження взяли дату проведення мікробіологічного обстеження. Первинною кінцевою точкою була смерть від будь-якої причини. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$. Аналізували випадки, які спостерігалися з 01.08.2011 р. по 01.08.2016 р. Статистичну обробку та математичний аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. Використовували загальноприйняті у варіаційній статистиці формули Ст'юдента, F2. Різницю вважали достовірною за рівня значущості $p < 0,05$. Оцінку ризику реалізації події проводили за вірогідністю величин відносно (RR) ризику з обчисленням їх довірчих інтервалів (95% довірчий інтервал, ДІ). Усі отримані цифрові дані були опрацьовані з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою пакета статистичних програм STATISTIKA for Windows 7,0.

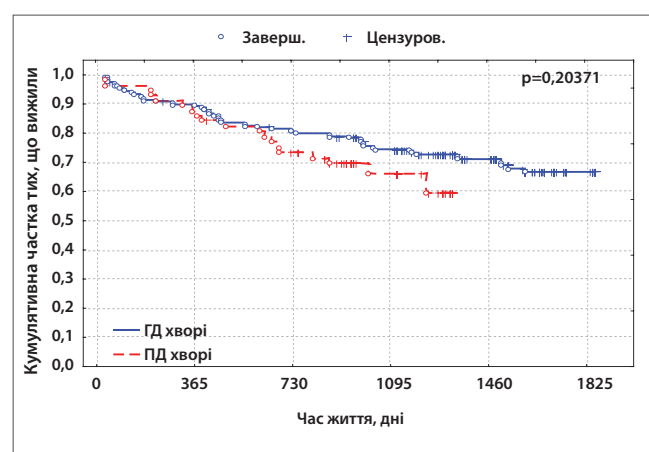


Рис. 1. Криві виживання пацієнтів з ХХН VД стадії залежно від модальності НЗТ

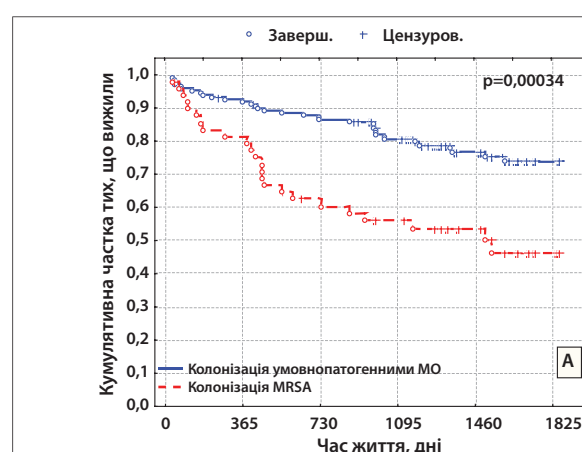
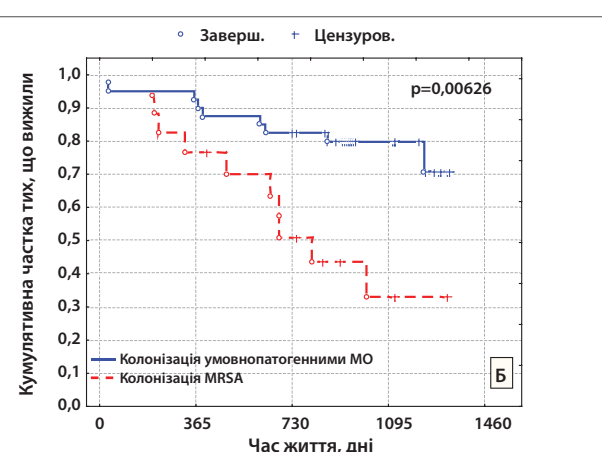


Рис. 2. Виживання хворих на ХХН VД стадії, які лікуються ГД (А) та ПД (Б) залежно від ідентифікованих МО



Таблиця 1. Критерії достовірності виживання в досліджуваних групах		
Критерії	ХХН ВД стадії – ГД p =	ХХН ВД стадії – ПД p =
Критерій Гехана-Вілкоксона	0,00025	0,01106
F-критерій Кокса	0,00026	0,00584
Критерій Кокса-Ментела	0,00015	0,00334
Критерій Вілкоксона-Пето	0,00027	0,00899
Логранговий критерій	0,00034	0,00626

Таблиця 2. Критерії достовірності виживання в досліджуваних групах хворих, які лікуються ГД, залежно від причинної коморбідності				
Критерії	IA та IB підгрупи p =	IA та IIA підгрупи p =	IB та IIB підгрупи p =	IB та IIA підгрупи p =
Критерій Гехана-Вілкоксона	0,03415	0,04342	0,01274	0,00003
F-критерій Кокса	0,01068	0,03595	0,00354	0,00008
Критерій Кокса-Ментела	0,01400	0,04696	0,00468	0,00000
Критерій Вілкоксона-Пето	0,02781	0,04953	0,00981	0,00003
Логранговий критерій	0,02186	0,04473	0,00852	0,00003

Результати

Упродовж часу проведення аналізу зареєстровано 75 (29,4%) летальних випадків. У структурі причин переважали серцево-судинні захворювання (45,3%), у 24,0% випадків фатальною причиною були бактеріальні інфекції, у 10,7% – цереброваскулярні захворювання. Інші причини смерті були зафіксовані у 13,3% пацієнтів. У 6,7% випадків причина смерті залишилася невідомою. Серед хворих першої групи було зафіксовано 32 летальних наслідки, у другій – 43 (F2=14,38; p=0,000078; RR – 2,131; 95% ДІ 1,484-3,060). Аналіз смертності залежно від модальності НЗТ встановив, що серед хворих, які отримували ГД, сталося 55 випадків, ПД – 20 (F2=0,814; p=0,287; RR – 0,792; 95% ДІ 0,521-1,203). Аналіз виживання в досліджуваній популяції з урахуванням модальності НЗТ не дав змоги констатувати достовірну різницю (рис. 1). Кумулятивна частка хворих, що вижили, через три роки становила 73 і 66% при лікуванні ГД і ПД відповідно (p=0,238 – критерій Гехана-Вілкоксона; p=0,282 – F-критерій Кокса; p=0,167 – критерій Кокса-Ментела; p=0,236 – критерій Вілкоксона-Пето; p=0,204 – за логранговим критерієм).

Порівняння виживання пацієнтів у досліджуваних групах дало змогу констатувати, що наявність колонізації MRSA має достовірний негативний вплив як при лікуванні ГД, так і ПД (рис. 2, табл. 1).

Кумулятивна частка тих, що вижили, через 3 роки була вірогідно нижчою в групі пацієнтів з ідентифікованою колонізацією «проблемними» МО порівняно з групою хворих із встановленим носійством умовнопатогенних МО і становила 56 проти 81% у ГД хворих і 33 проти 78% у хворих, які отримували ПД. Вивчення особливостей виживання хворих залежно від причинної коморбідності та ідентифікованого МО дало змогу констатувати, що кумулятивна частка хворих, що вижили, через 3 роки є найнижчою серед пацієнтів першої групи з ЦД як при лікуванні ГД (рис. 3), так і ПД (рис. 4). Упродовж терміну спостереження кумулятивна частка ГД хворих на ЦД, що вижили, становила 33 і 72% у першій та другій групах відповідно. Водночас кумулятивна частка хворих на ЦД, що вижили, у першій групі виявилася більш ніж удвічі нижчою, ніж хворих цієї групи з недіабетичними захворюваннями, і становила 33 і 69% відповідно.

При порівнянні груп за критеріями Гехана-Вілкоксона, Кокса-Ментела, F-критерієм Кокса й за логранговим критерієм не було встановлено статистично значущої різниці у виживанні пацієнтів із недіабетичними ураженнями та ЦД, у яких ідентифіковано колонізацію умовнопатогенними МО (друга група). Разом із тим аналіз

зазначених критеріїв дав змогу констатувати достовірну різницю (табл. 2) між виживанням пацієнтів з ідентифікованою колонізацією MRSA з ЦД (підгрупа IB) та недіабетичними ураженнями (IA), а також із підгрупами пацієнтів другої групи (IIA і IIB). Динаміку тривалості життя пацієнтів, які отримують ПД, подано на рисунку 4. Кумулятивна частка тих, що вижили, протягом трьох років у групі з ідентифікованою колонізацією MRSA є нижча, ніж у пацієнтів другої групи.

Кумулятивна частка хворих на ЦД, що вижили, без вірогідної різниці становила 16 і 52% відповідно в першій та другій групах (p=0,31341 – критерій Гехана-Вілкоксона; p=0,11956 – F-критерій Кокса; p=0,18431 – критерій Кокса-Ментела; p=0,27846 – критерій Вілкоксона-Пето; p=0,19763 – за логранговим критерієм). Роль колонізації «проблемними» МО у виживанні хворих на ХХН ВД стадії, які отримують ПД, наочно показує і порівняння кумулятивної частки хворих з недіабетичними захворюваннями, що вижили, яка становить 52% при колонізації MRSA проти 86% при ідентифікації носійства умовнопатогенних МО (p=0,02939 – критерій Гехана-Вілкоксона; p=0,03914 – F-критерій Кокса; p=0,01812 – критерій Кокса-Ментела; p=0,03602 – критерій Вілкоксона-Пето; p=0,03723 – за логранговим критерієм).

На підставі аналізу виживання в обстеженій популяції було встановлено суттєву (p=0,001) різницю в кумулятивних частотах виживання залежно від ідентифікованих МО (рис. 5).

Трирічна кумулятивна частка тих, що вижили, незалежно від модальності НЗТ є вірогідно нижчою в групі з ідентифікованою колонізацією MRSA (перша група), ніж пацієнтів із встановленим носійством умовнопатогенних МО, і становить 53 і 79% відповідно (p=0,00005 – критерій Гехана-Вілкоксона; p=0,00005 – F-критерій Кокса; p=0,00002 – критерій Кокса-Ментела і p=0,00005 – критерій Вілкоксона-Пето, p=0,00005 – за логранговим критерієм). Виявлені відмінності у виживанні хворих на ХХН ВД стадії залежно від MRSA-статусу з найбільшою ймовірністю зумовлені роллю зазначеного МО в розвитку тяжких коморбідних інфекційних станів і, відповідно, впливом на показники смертності.

Висновки

Отже, за результатами проведеного дослідження встановлено, що колонізація MRSA є мікробіологічним предиктором негативного прогнозу у хворих на ХХН ВД стадії: трирічна кумулятивна частка хворих, що вижили,

першої (MRSA-позитивні) групи є вірогідно нижчою, ніж пацієнтів другої групи, й становить 53 і 79% відповідно (p<0,001). Носійство MRSA збільшує ризик смерті від усіх причин в 2,13 раза (p<0,001). Доведено, що колонізації MRSA мають достовірний негативний вплив на прогноз як при отриманні ГД (p<0,001), так і ПД (p<0,05). Трирічне кумулятивне виживання є вірогідно нижчим у групі пацієнтів з ідентифікованою колонізацією MRSA порівняно з групою хворих із встановленим носійством умовнопатогенних МО і становить 56 проти 81% у ГД хворих та 33 проти 78% у хворих, які отримують ПД. Констатовано достовірну різницю між виживанням ГД пацієнтів з ідентифікованою колонізацією MRSA із ЦД та недіабетичними ураженнями. Кумулятивна частка хворих на ЦД, що вижили, виявилася більш ніж удвічі нижчою, ніж хворих із недіабетичними захворюваннями, і становить 33 та 69% відповідно; p<0,05. Трирічна кумулятивна частка ПД хворих з недіабетичними захворюваннями, що вижили, є вірогідно нижчою в групі MRSA позитивних пацієнтів порівняно з групою хворих з ідентифікованим носійством умовнопатогенних МО й становить 52 і 86% відповідно; p<0,05. Виживання ПД хворих на ЦД становить 16 і 52% в першій та другій групах відповідно.

Література

1. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2015 рік; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М.О. Колесник. – К., 2016. – 200 с.
2. Шіфріс І.М. Вікові та гендерні особливості кардіоваскулярної смертності пацієнтів, які отримують лікування гемодіалізом / І.М. Шіфріс // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 2. – С. 16-22.
3. Шіфріс І.М. Бактеріальні колонізації шкіри та слизових оболонок у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом. Дослідження одного центру / І.М. Шіфріс [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу: Матеріали IV З'їзду нефрологів України, 17-18 жовтня 2013 р. – 2013. – № 339). Додаток № 1. – С. 118-124.
4. Шіфріс І.М. Госпіталізована захворюваність хворих на хронічну хворобу нирок ВД стадії / І. М. Шіфріс [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2014. – № 4. – С. 31-40.
5. Шіфріс І.М. Антибіотикорезистентність грампозитивної мікрофлори, виділеної у хворих на хронічну хворобу нирок ВД стадії: поширеність і наслідки / І.М. Шіфріс [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2015. – № 2. – С. 13-21.
6. Collier S., Davenport A. Reducing the risk of infection in end-stage kidney failure patients treated by dialysis / S.Collier, A. Davenport // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2014. – Vol. 29 Vol. (12). – P. 2158-2161.
7. Early mortality in patients starting dialysis appears to go unregistered. / RN Foley. [et al.] // Kidney International. – 2014. – Vol. 86 (2) – P. 392-398.
8. Johnson L.B. Prevalence of Colonization With Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Among End-Stage Renal Disease Patients and Healthcare Workers / L.B. Johnson [et al.] // Hospital Epidemiology- 2009. – Vol. 30(1). – P. 4-8.
9. Po-Liang Lu Methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage, infection and transmission in dialysis patients, healthcare workers and their family members. / Lu Po-Liang [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2008. – Vol. 23 (5). – P. 1659-1665.
10. Reducing hospital readmissions in patients with end-stage kidney disease / A.T.Mathew. [et al.] // Kidney International. – 2015. – Vol. 88. – P. 1250-1260.
11. Schmid H. Persistent nasal methicillin-resistant staphylococcus aureus carriage in hemodialysis outpatients: a predictor of worse outcome / H. Schmid [et al.] // BMC Nephrology – 2013. – Vol. 61 [1 Suppl 1]. – P. 248-258.
12. United States Renal Data System. 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States / National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases // Am. J Kidney Dis. – 2013. – Vol. 61 [1 Suppl 1]. – P. 248-258.
13. United States Renal Data System. 2014 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014. [Електронний ресурс]. – Доступ <https://www.usrds.org/2014/view/>.
14. US Renal Data System. 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States // Am. J Kidney Dis. – 2016. – Vol. 67 [3 Suppl 1]. – P. 219-S226.
15. The influence of comorbidity on the risk of access-related bacteremia in chronic hemodialysis patients / E. Mazonakis [et al.] // Hemodialysis Int. – 2009. – Int. 13 – P. 6-10.

Український журнал нефрології та діалізу,
№ 1 (53), 2017, с. 13-20.

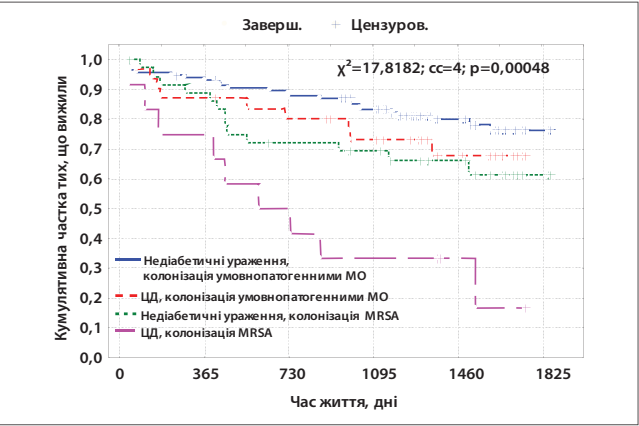


Рис. 3. Виживання хворих на ХХН ВД стадії, які лікуються ГД залежно від причинної коморбідності та ідентифікованих МО

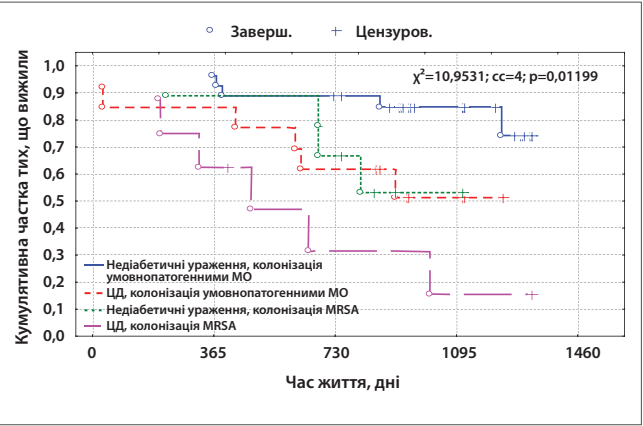


Рис. 4. Виживання хворих на ХХН ВД стадії, які лікуються ПД залежно від причинної коморбідності та ідентифікованої мікрофлори

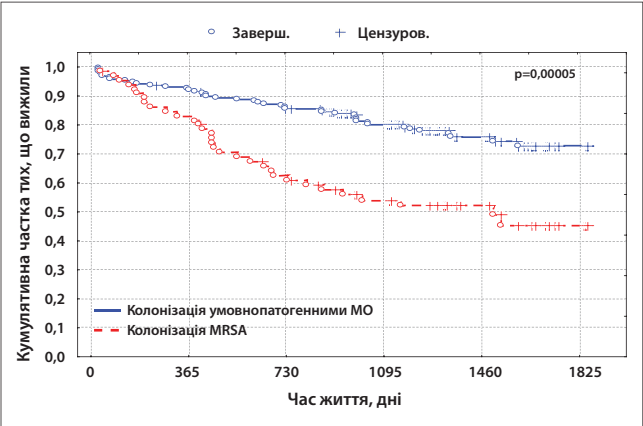


Рис. 5. Виживання хворих на ХХН ВД стадії залежно від ідентифікованих МО

Эректильная дисфункция, метаболический синдром и кардиоваскулярный риск: факты и опровержение

На данный момент отсутствуют общепринятые рекомендации по скринингу эректильной дисфункции (ЭД): группы экспертов рекомендуют разные подходы к стратификации риска ЭД у мужчин. В этом обзоре будет проанализирована взаимосвязь ЭД, метаболического синдрома (МС) и риска сердечно-сосудистой патологии, рассмотрено влияние существующей коморбидности на выбор тактики лечения пациентов в целом.

Введение

ЭД является наиболее часто встречающейся сексуальной патологией у мужчин во всем мире. ЭД определяется как преходящая или устойчивая неспособность достигнуть и/или поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворительной сексуальной деятельности (H. Porst, A. Burnett, G. Brock et al., 2013). Согласно статистике эректильная дисфункция наблюдается у порядка 15% мужчин в возрасте 40-50 лет, у 45% мужчин в возрасте 60 лет и у 70% мужчин старше 70 лет (E. Selvin, A.L. Burnett, E.A. Platz, 2007). За последнее десятилетие была доказана непосредственная связь между развитием ЭД и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Хотя вопрос о том, что является причиной, а что следствием при рассмотрении ЭД и сердечно-сосудистой патологии, по-прежнему остается дискуссионным. С одной стороны, и ЭД и ССЗ имеют общие этиологические факторы возникновения, с другой — ЭД возникает по причине сердечно-сосудистой патологии и может быть маркером развития ССЗ. Более глубокое понимание коморбидности патологий требуется для улучшения диагностики и подходов к лечению пациентов с ЭД.

Общие факторы риска

В ряде проведенных исследований были определены такие факторы риска развития ССЗ, которые также являются факторами риска развития ЭД, а именно: возраст, наличие гипертонии, сахарного диабета (СД) 2 типа, нарушение гликемии натощак, курение, повышенный индекс массы тела (ИМТ), высокий уровень холестерина крови и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (O.A. Raheem, J.J. Su, J.R. Wilson et al., 2016). К примеру, в большом проспективном исследовании Fung и соавт. оценивались семь классических факторов риска ССЗ у мужчин на протяжении 25 лет. В ходе исследования была подтверждена в значительной степени связь возраста, ИМТ, уровня холестерина и триглицеридов с повышенным риском ЭД. Обзор Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин (MMAS) показал, что более высокая вероятность развития ЭД коррелирует с историей предшествующих сердечных заболеваний, наличием гипертонии и СД (H.A. Feldman, I. Goldstein, D.G. Hatzichristou et al., 1994). Последующее исследование продемонстрировало, что курение сигарет почти удвоило вероятность развития умеренной или полной ЭД (H.A. Feldman, C.B. Johannes, C.A. Derby et al., 2000).

У тучных мужчин, ведущих сидячий образ жизни, наблюдается значительно более высокая частота ЭД, чем у мужчин с нормальной массой тела (C.A. Derby, B.A. Mohr, I. Goldstein et al., 2000). То есть увеличение ИМТ повышает риск развития ЭД. Анализ исследований 22086 американских мужчин показал, что у пациентов с ИМТ 25-26,9 кг/м² по сравнению с теми, у кого ИМТ <25 кг/м², риск развития ЭД выше на 19%, а у пациентов с ИМТ 27-29,9 кг/м² он достигает 33% (C.G. Bacon, M.A. Mittleman, I. Kawachi et al., 2006).

Также была обнаружена взаимосвязь возникновения ЭД с СД 1 и 2 типа (C.G. Bacon, F.B. Hu, E. Giovannucci et al., 2002). Распространенность ЭД у мужчин с диабетом колеблется от 35 до 90%, по данным разных исследований (L.S. Malavive, J.C. Levy, 2009). Было установлено, что тяжесть ЭД коррелировала с увеличением возраста и продолжительностью СД (O. Kalter-Leibovici, J. Wainstein, A. Ziv et al., 2005).

Связь с ССЗ

Исследование, в котором были проанализированы 300 мужчин с ангиографически подтвержденной ишемической болезнью (ИБС), показало, что у 49% пациентов данной группы также была диагностирована ЭД.

В исследовании, проведенном F. Montorsi и соавт., для оценки тяжести ЭД был использован утвержденный Международный индекс эректильной функции (МИЭФ) (F. Montorsi, A. Briganti, A. Salonia et al., 2003). В проспективном исследовании C.V. Vlachopoulos и соавт. у 19% пациентов с непсихогенной негормональной васкулогенной ЭД была выявлена бессимптомная коронарная болезнь сердца (C.V. Vlachopoulos, K. Rokkas, N. Ioakeimidis et al., 2005). Оба исследования показали, что симптомы ЭД предшествовали коронарной болезни сердца в течение значительного периода времени. В исследовании C.V. Vlachopoulos появление первых симптомов ЭД выявлялось в среднем за 25 мес до установления коронарной болезни сердца. В исследовании же F. Montorsi и соавт. пациенты испытывали симптомы ЭД в среднем за 39 мес до начала симптомов ИБС. Такие исследования подтверждают вывод о том, что ЭД у пациентов связана с комплексом патологических процессов и что ЭД может расцениваться как предиктор развития сердечно-сосудистой патологии.

В ряде проведенных метаанализов риск развития ССЗ, в том числе инфаркта миокарда, cerebrovasкулярных событий и смертности от вышеуказанных причин был значительно выше у мужчин с ЭД (C.V. Vlachopoulos, D.G. Terentes-Printzios, N.K. Ioakeimidis et al., 2013). Эти исследования также подтверждают гипотезу о том, что ЭД является патогномоничным маркером ССЗ. A.T. Ponholzer и соавт. рассчитали 10-летний риск развития ССЗ у мужчин с ЭД с использованием показателя риска Фремингема и сообщили, что у мужчин с умеренной и тяжелой ЭД на 43% увеличился относительный риск развития ИБС и на 65% инсульта соответственно (A. Ponholzer, C. Temml, R. Obermayr et al., 2005). В данном исследовании также была дана оценка роли ЭД в прогнозировании сердечно-сосудистой патологии с использованием шкалы РФ. В 2010 году A.B. Araujo и соавт. проанализировали данные MMAS и определили, что ЭД действительно ассоциируется с более высокой частотой возникновения ССЗ (A.B. Araujo, S.A. Hall, P. Ganz et al., 2010). В конечном итоге на Третьей консенсусной конференции в Принстоне было предложено считать ЭД независимым маркером повышенного риска развития ССЗ, ИБС, инсульта и внезапной коронарной смерти.

Общая патофизиология для ЭД и ССЗ

Для лучшего понимания связи между ЭД и сердечно-сосудистой патологией важно знать физиологию эрекции. Эрекция является результатом скоординированной работы гормональной, нервной и сосудистой систем, а также психологических факторов. От рецепторов осязания в коже, головке, уретре и кавернозных телах раздражение передается через дорзальный нерв полового члена, а затем через пудендальный нерв к нервным корешкам S2-S4. Взаимодействие с таламусом и сенсорной корой приводит к парасимпатической активации и высвобождению оксида азота (NO) из кавернозных нервов и эндотелиальных клеток. Фактор NO активирует гуанилатциклазу, которая катализирует образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Протеинкиназа G активируется цГМФ и приводит к фосфорилированию каналов калия и кальция, гиперполяризации клеток, уменьшению уровня внутриклеточного кальция и релаксации гладких мышц. Эта релаксация гладких мышц, а также снижение периферического артериолярного сопротивления сосудов способствуют притоку крови в кавернозные тела. Кроме того, аденозин, простагландины и пептиды, связанные с генами кальцитонина, могут активировать циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), аналогичный медиатор релаксации гладких мышц (C.S. Lin, G. Lin,

T.F. Lue, 2005). Впоследствии цГМФ и цАМФ разрушаются с помощью фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ-5) и фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ-4) соответственно (L. Jin, A.L. Burnett, 2006).

Открытие NO-фактора как сигнальной молекулы и изучение его значения в каскаде реакций, приводящих к эрекции, послужило толчком к дальнейшему исследованию влияния эндотелиальной дисфункции на развитие ЭД. Эндотелиальная целостность играет решающую роль в этом процессе, и считается, что эндотелиальная дисфункция является общим знаменателем между возникновением и развитием ЭД и сердечно-сосудистой патологии (H. Solomon, J.W. Man, G. Jackson, 2003). Таким образом, нарушения эндотелийзависимой вазодилатации в тканях полового члена могут привести к последующим структурным изменениям, атеросклерозу пенильной артерии и дальнейшему стенозированию, ограничивающему приток крови к кавернозным телам аналогично процессу развития коронарного атеросклеротического процесса при ИБС (F. Montorsi, P.M. Ravagnani, S. Galli et al., 2004).

Гипотеза изменения размера артерий

F. Montorsi и соавт. в своем исследовании выдвинули гипотезу о связи диаметра артерии с развитием ЭД и ССЗ. Исследование показало, что в случае системного атеросклероза все основные сосудистые русла подвергаются атеросклеротическим изменениям в одинаковой степени. Однако симптомы не проявляются одинаково в разных точках системы, вероятно, из-за того, что более крупные сосуды способны лучше выполнять свою функцию, чем сосуды меньшего размера, при одинаковой степени изменений. Учитывая меньший диаметр сосудов полового члена (1-2 мм) по сравнению с коронарными артериями (3-4 мм), ЭД чаще проявляется раньше, чем изменения при ИБС. Это исследование было одним из первых, в котором рассматривались ЭД и ИБС в качестве различных проявлений одного и того же системного состояния, а также было предложено считать ЭД предвестником сердечно-сосудистой патологии (F. Montorsi, P.M. Ravagnani, S. Galli et al., 2005). Последующее исследование подтвердило этот вывод, установив, что ЭД возникает до коронарных симптомов практически у всех пациентов с хроническим течением ИБС с временным интервалом около 3 лет. У пациентов с острым коронарным синдромом наблюдалась значительно более низкая распространенность ЭД (F. Montorsi, P.M. Ravagnani, S. Galli et al., 2006). В исследовании J.H. Rogers и соавт. также была подтверждена гипотеза о соотношении размеров сосуда и симптомов, и установлено, что степень стеноза внутренних пудендальных артерий (52-65%) напрямую коррелировала со степенью стеноза, обнаруженного в коронарных артериях у пациентов с ЭД, не отвечающих на лечение ингибиторами ФДЭ-5 (J.H. Rogers, H. Karimi, J. Kao et al., 2010).

S.T. Chang и соавт. дали характеристику разнообразным фенотипам коронарной сосудистой системы у пациентов с ИБС и установленной ЭД, а также без ЭД. Тридцать мужчин с ЭД (средней продолжительностью 2,7 года) и бессимптомным течением ИБС сравнивались с такими же по возрасту мужчинами в контрольной группе, имеющими стенокардию в анамнезе и при этом не имеющими ЭД. У субъектов с ЭД и бессимптомной ИБС было больше атеросклеротически измененных коронарных сосудов, чем в группе со стенокардией. Также было выявлено большее количество поражений коронаров типа С у первой группы пациентов (система оценки Американской кардиологической ассоциации / Американского кардиологического колледжа), то есть поражений с низкой вероятностью успешного расширения (<60%) и/или высоким риском внезапного полного стенозирования коронарных сосудов (S.T. Chang, C.M. Chu, J.F. Hsiao et al., 2010).

Одним из фактов, опровергающих гипотезу о решающем значении размера артерии в развитии ЭД, является то, что не все случаи васкулогенной ЭД вызваны исключительно атеросклерозом артерий полового члена. Фактически, оценивая небольшую

когорту из 31 мужчины старше 45 лет, подвергшихся аутопсии, A. Ponholzer и соавт. обнаружили, что клинически значимый атеросклероз полового члена был относительно редким (12,9%) по сравнению с коронарным (87%) или атеросклерозом внутренних подвздошных артерий (77%) (A. Ponholzer, J. Stopfer, G. Bayer et al., 2012). Хотя это исследование было относительно небольшим, однако полученные данные подтверждают вывод о том, что атеросклеротические поражения не образуются равномерно во всех сосудистых зонах. Вполне вероятно, что другие факторы, такие как микроскопическое повреждение эндотелия и изменения системы NO – цГМФ, могут также играть свою роль в развитии ЭД.

Роль воспаления в развитии ССЗ и ЭД

В ряде проведенных исследований было показано влияние хронического воспалительного процесса и циркуляции воспалительных агентов на системную функцию эндотелия в целом. Таким образом, хроническое воспаление может быть связующим звеном между ЭД и ССЗ. Возникновение и тяжесть ЭД связаны с увеличением экспрессии маркеров воспаления. Было обнаружено, что маркеры и медиаторы, такие как С-реактивный белок (CRP), молекула межклеточной адгезии 1, интерлейкин (IL)-6, IL-10, IL-1B и фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), значительно повышены у пациентов с ЭД. Кроме того, эндотелиальные и протромботические факторы, такие как фактор фон Виллебранда (vWF), активатор тканевого плазминогена (tPA), ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) и фибриноген, также подавляются в значительной степени у пациентов с ЭД (G. Gandaglia, A. Briganti, G. Jackson et al., 2014). Было обнаружено, что уровни циркулирующих медиаторов воспаления достоверно повышались у мужчин с ЭД как при наличии сопутствующей ИБС, так и без нее. Уровни медиаторов воспаления были повышены у пациентов при наличии ЭД, невзирая на наличие или отсутствие ИБС, при этом ЭД усиливала отрицательное воздействие системного воспаления у пациентов с ИБС (C.V. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, N. Ioakeimidis et al., 2006).

Роль гипогонадизма в развитии ССЗ и ЭД

Уровень андрогенов играет важную роль в половом и сердечно-сосудистом здоровье, воздействуя на клеточные мишени как в эндотелиальных, так и в гладкомышечных клетках. При воздействии на стенку сосудов андрогены способствуют устойчивости эндотелиальных клеток, ингибируют пролиферацию и интимальную миграцию сосудистых гладкомышечных клеток, уменьшают эндотелиальную экспрессию провоспалительных медиаторов. В отношении полового члена низкие уровни андрогенов связаны с апоптозом эндотелиальных и гладкомышечных клеток, а также с патологическим структурным ремоделированием (V. Mirone, C. Imbimbo, F. Fusco et al., 2009).

В нескольких исследованиях была установлена связь между низким уровнем тестостерона и развитием сердечно-сосудистой патологии. Было обнаружено, что уровни тестостерона отрицательно коррелировали с оценками риска по шкале Фраминггема у пациентов с ЭД (W.C. Lee, M.T. Kim, K.T. Ko et al., 2014). В результате изучения группы пожилых мужчин с ИБС было обнаружено, что по сравнению с контрольной в данной группе были значительно более низкие уровни как общего, так и свободного тестостерона, а также снижена экспрессия андрогенных рецепторов (J. Cao, H. Zou, B.P. Zhu et al., 2010). Низкие уровни андрогенов также были связаны с повышенным риском внезапной коронарной смерти (G. Corona, M. Monami, V. Boddi et al., 2010). Было также установлено, что дефицит андрогенов у мужчин с ИБС связан с увеличением общей смертности и смертности от ССЗ (C.J. Malkin, P.J. Pugh, P.D. Morris et al.). В дальнейшем G. Corona и соавт. подтвердили, что низкий уровень тестостерона в значительной степени связан с сердечно-сосудистой смертностью у пациентов с ЭД (G. Corona, M. Monami, V. Boddi et al., 2010).

Роль тестостерона в развитии ССЗ

Знания о взаимосвязи между уровнем тестостерона и сердечно-сосудистым риском продолжают развиваться. Исследования на животных показывают, что тестостерон играет роль в вазодилатации коронарной артерии (E.K. O'Connor, J.R. Ivey, D.K. Bowles, 2012). Недавно в ходе нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследований было показано, что терапия тестостероном улучшает состояние при

ишемии миокарда у мужчин с ИБС, в том числе снижает физиологическую ишемию миокарда у мужчин со стабильной стенокардией, уменьшает восприятие боли пациентом, а также улучшает показатели переносимости физической нагрузки у пациентов с ИБС на фоне применения тестостерона (K.M. English, R.P. Steeds, T.H. Jones et al., 2000). Аналогично, G.M. Rosano и соавт. продемонстрировали увеличенное время до развития депрессии ST-сегмента до 1 мм у мужчин с ИБС, которые непосредственно перед нагрузочным тестом получали внутривенно тестостерон (G.M. Rosano, F. Leonardo, P. Pagnotta et al., 1999). Важно отметить, что эти положительные изменения наблюдались как при трансдермальном, так и при внутривенном введении препаратов тестостерона.

Механизм, с помощью которого тестостерон влияет на вазомоторный ответ, до сих пор полностью не изучен. С.М. Webb и соавт. показали, что физиологические уровни внутрикоронарного тестостерона приводят к расширению коронарных артерий и, соответственно, вызывают увеличение коронарного кровотока у мужчин с ИБС за счет непосредственного влияния на эндотелий (С.М. Webb, J.G. McNeill, C.S. Hayward et al., 1999). Дополнительные исследования показали, что наиболее вероятный механизм действия тестостерона на гладкие мышцы сосудов заключается в модуляции АТФ-нечувствительных каналов ионов калия, кальцийзависимых калиевых каналов, чувствительных к напряжению каналов ионов калия и, наконец, ионов кальция L-типа (P.M. Oskui, W.J. French, M.J. Herring et al., 2013).

Считается, что тестостерон играет роль в регуляции реполяризации желудочков. Длительность корректированного интервала QT (QTc), принятая мерой реполяризации желудочков, связана с увеличением частоты желудочковых аритмий, включая пируэтную тахикардию (torsades de pointes) (H. Morita, J. Wu, D.P. Zipes, 2008). В. Charbit и соавт. исследовали интервал QTc у мужчин с гипогонадизмом и наблюдали значительную отрицательную корреляцию между длиной QTc и общим уровнем тестостерона (В. Charbit, S. Christin-Maitre, J.L. Demolis et al., 2009). Также было исследовано влияние одной внутримышечной инъекции энантата тестостерона на QTc и обнаружили, что терапия тестостероном вызывает укорочение QTc. Его максимальный эффект наблюдался через 2 дня после введения, причем статистически значимые различия в интервале QTc отмечались до 4-6 нед после введения тестостерона (C. van Noord, M. Dorr, M.C. Sturkenboom et al., 2010).

В ряде исследований была изучена обратная связь между уровнем тестостерона крови и показателем интима-медиа общих коронарных артерий (IMT) (J. Mäkinen, M.J. Jarvisalo, P. Pollanen et al., 2005). Показатель IMT, в норме не превышающий 0,09, является маркером развития атеросклеротического процесса и обычно считается фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (J.R. Crouse, T.E. Craven, A.P. Nagaman et al., 1995). Механизм влияния тестостерона на IMT до сих пор остается не изученным, но имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эндогенный тестостерон проявляет себя как фактор защиты по отношению к системному атеросклеротическому процессу.

Помимо непосредственного благоприятного влияния на коронарные сосуды, назначение тестостерона дополнительно снижает риск возникновения ССЗ путем модификации сопутствующих факторов риска ССЗ. Так, в исследовании S.Y. Kalinchenko установлено, что внутримышечная терапия тестостероном привела к значительному улучшению IMT у мужчин с MC (S.Y. Kalinchenko, Y.A. Tishova, G.J. Mskhalaya et al., 2010). В работе G. Corona и соавт. было выявлено значительное снижение жировой ткани у пациентов при назначении заместительной терапии тестостероном. Кроме того, этот же анализ показал, что терапия тестостероном снижает уровень гемоглобина A1c и глюкозы в плазме крови натощак (G. Corona, M. Monami, G. Rastrelli et al., 2011). Е.А. Whitsel и соавт. продемонстрировали, что внутримышечное введение тестостерона приводит к снижению липопротеинов как высокой, так и низкой плотности (Е.А. Whitsel, E.J. Boyko, A.M. Matsumoto et al., 2001), хотя исследования, опубликованные R.M. Haddad и соавт., сообщили о противоречивых результатах в этой области (R.M. Haddad, C.C. Kennedy, S.M. Caples et al., 2007).

Исследование, проведенное S. Basaria и соавт. в 2010 году, было остановлено преждевременно из-за увеличения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, наблюдаемых у мужчин, получающих

трансдермальный тестостерон, что вызывало опасения, что тестостерон может отрицательно воздействовать на сердечно-сосудистую систему (S. Basaria, A.D. Coviello, T.G. Travison et al., 2010). Также в этом исследовании был выявлен ряд недочетов. Например, средний возраст исследуемых пациентов составил 74 года, причем очень высокий процент исследуемых имел значительные сопутствующие хронические заболевания, включая СД, дислипидемию, ожирение, гипертоническую болезнь и ИБС. Существенные недостатки были выявлены и непосредственно в структуре исследования. Целью этой работы было измерение повышения физической активности на фоне применения инъекций тестостерона, что сложно оценить для столь высоковозрастной группы исследуемых пациентов. В дополнение ко всему выявленные побочные симптомы лечения, по сути, не являлись истинными сердечными событиями. Наконец, объем выборки считался относительно небольшим.

В дальнейшем несколько метаанализов исследовали связь между терапией тестостероном и побочными эффектами. О.М. Calof и соавт. проанализировали 19 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. В результате анализа не было отмечено достоверной разницы в частоте возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Вместе с тем наблюдается повышение частоты всех нежелательных событий, связанных с предстательной железой, таких как: необходимость биопсии предстательной железы, повышение простатического специфического антигена (ПСА) выше 4 нг/мл или увеличение на 1,5 нг/мл во время исследования, рак предстательной железы, острое учащение количества мочеиспусканий и увеличение количества симптомов простатита согласно международному опроснику. Следует отметить, что ни одно из этих отдельных неблагоприятных событий существенно не отличалось от тех, которые наблюдались в группе плацебо. Значительное увеличение уровня гематокрита (>50%) наблюдалось в группе, получающей тестостерон. Наконец, одним из выявленных побочных эффектов было раздражение кожи в месте инъекции тестостерона (О.М. Calof, A.B. Singh, M.L. Lee et al., 2005). Результаты второго анализа, осуществленного R.M. Haddad и соавт., также не подтвердили статистически значимого различия в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (R.M. Haddad, C.C. Kennedy, S.M. Caples et al., 2007).

М.М. Fernandez-Balsells и соавт. проанализировали 51 исследование, которое включало мужчин, получавших терапию тестостероном более 3 мес. В результате также было выявлено значительное повышение уровня гемоглобина и гематокрита у лиц в группе, получавшей терапию тестостероном по сравнению с теми, кто получал плацебо. Не было обнаружено различий в уровне смертности от сердечно-сосудистых событий, количестве случаев инфаркта миокарда, процедур реваскуляризации коронарных артерий или аритмий. Никакой разницы не наблюдалось в показателях рака предстательной железы, необходимости биопсии предстательной железы, симптомах простатита согласно международному опроснику, увеличения ПСА или комбинированных неблагоприятных событий, связанных с предстательной железой (М.М. Fernandez-Balsells, M.H. Murad, M. Lane et al., 2010).

Метаболический синдром

МС представляет собой совокупность нескольких факторов риска развития ССЗ. Он связан с двукратным увеличением риска сердечно-сосудистых событий у пациента. МС характеризуется абдоминальным ожирением, повышением уровня триглицеридов (>150 мг/дл), артериального давления (>130/85 мм рт. ст.), глюкозы натощак (>100 мг/дл) и уменьшением ЛПВП (<40 мг/дл) (K.G. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy et al., 2009). Низкий уровень андрогенов непосредственно связан с МС (D.E. Laaksonen, L. Niskanen, K. Punnonen et al., 2003).

В исследовании мужчин с низким сывороточным тестостероном E. Garcia-Cruz и соавт. установили, что МС в значительной степени ассоциируется с ЭД согласно МИЭФ. Умеренная и тяжелая ЭД среди пациентов с МС встречалась чаще по сравнению с теми, у кого он отсутствовал. Было обнаружено, что тяжесть ЭД связана с выраженностью МС. Многоцентровой анализ показал, что умеренные и тяжелые ЭД были переменными, связанными с МС невысокой степени (E. Garcia-Cruz, A. Leibar-Tamayo, J. Romero et al., 2013). D.J. Yassin и соавт. проанализировали 261 пациента с диагнозом «гипогонадизм» и «ЭД», получавшего

Продолжение на стр. 43.

Рецепт: от античности к XXI веку

История рецепта уводит нас в далекое-далекое прошлое. По всей видимости, рецепты возникли с появлением врачей. Само понятие «рецепт» значительно моложе, чем фактическое рождение этого медицинского документа, и относится оно ко временам господства римского права в Европе.

Прошлое

Слова *receptum* (лат. *взятое, принятое*) и *rescriptum* (лат. *принимаю, получаю*) первоначально использовались для обозначения неформальных юридических соглашений. Однако в дальнейшем понятие «рецепт» получило новое содержание и значение, известное с тех пор каждому — письменное обращение врача к фармацевту (аптекару и т.п.) с указанием, какое именно лекарство следует отпустить больному и как последнему его применять.

Задолго до этого врачи Древнего мира выписывали свои рецепты на глиняных табличках. Приведем пример из далекой Месопотамии (современный Ирак). Вот что прописал неизвестный нам врач, практиковавший около 5 тысяч лет назад: «Просеять и тщательно перемешать растолченный панцирь черепахи, побеги растения нага, соль и горчицу; омыть больное место крепким пивом и горячей водой; растереть больное место этим приготовленным составом; после чего натереть растительным маслом и обложить растертыми в порошок иглами пихты». Клинопись, выбитую на глиняной табличке, венчал отпечаток печати лекаря.

Древние египтяне выпускали целые сборники таких рецептов, подходя к вопросу с присущей им цивилизации основательностью. «Папирус Эберса» («Книга приготовления лекарств для всех частей тела», середина второго тысячелетия до н.э.) содержит более девяти сотен рецептов для лечения заболеваний органов пищеварения, дыхательных путей, уха, горла, носа, глаз, кожи и т.д. После названия каждого рецепта следует перечисление составных частей и дозировки вместе с подробным описанием процесса изготовления лекарства.

Таким же подробным был и самый известный источник сведений о медицине Древнего Китая «Ней Цзин» («Трактат о внутреннем человеке», XI-VII вв. до н.э.).

В Древнем Риме рецепт выдавали каждому, кто посетил врача, хотя порой римские эскулапы давали аптекарям указания вроде *da, ut fiat*

videatur (лат. *создай видимость*), и незадачливый пациент получал плацебо в виде подкрашенной воды.

После того как народы Европы немало оправившись от первых, самых темных столетий Средневековья, монастыри и церкви (которые тогда выполняли в том числе и функции школ, библиотек и больниц) принялись врачевать больных, предваряя выдачу лекарств напутственным рецептом *Sum deo* (лат. *с Богом*).

Конечно, опыт прежних лет не был полностью утрачен, и такие центры, как Салерно в южной Италии, где в средние века выпускались прекрасные книги, продолжали продвигать медицину вперед. В первую очередь речь идет о таких трудах, как книги «О составлении лекарств», «Антидотарий», «О свойствах трав», «Салернский кодекс здоровья» и др. Все они включали множество рецептов (например, «Антидотарий» — около 60), как правило, излагаемых в форме стихотворений.

Вот как выглядел один из таких рецептов («О свойствах трав», Псевдо-Макр, XII век):

«Свойства различные трав я в поэме воспеть собираюсь,

И справедливым считаю начать с артемии;

Это — мать многочисленных трав, нареченная греческим словом.

Действие этой травы, говорят, открыла Диана,

Что Артемидой зовется у греков; отсюда название

Эта имеет трава, получив открывателя имя.

Ею успешней всего исцеляют у женщин болезни:

В виде отвара она выведению месячных служит,

Действуя так, если матку отваром таким согревают

Часто, иль с чистым вином выпивают сырой и растертой,

Или зеленую трут и в ночи к животу прикрепляют;

Гонит зародыш в питье, или только подложена будет

Эта трава, — затверденья и вздутия чрева изгоняет,

Как мочегонное служит и камни она разрушает;

Чистым принятием с вином помогает она и желтушным.

К зобу с такою травой одобряет прикладывать сало

Плиний и, тертую, вместе с вином принимать предлагает.

Если же опий чрезмерный кому-то во вред оказался,

Эта поможет трава, если пьется с вином в сочетаньи.

Так, уверяют одни, что отведавший это растение,

Может совсем не страшиться любого зловредного зелья,

И ни один из зверей не дерзнет его тронуть укусом.

Корень ее, говорят, коль на шею повесить, — защита

От ядовитых рубет и других вредоносных лягушек;

Сок ее вместе с вином применяют для этой же цели.

Если, растертая, свежей она сохранится в мусте,

Станет целебным вино при указанных выше болезнях,

И аромат, и букет у такого вина превосходны;

В виде питья укрепляет желудок оно, подреберье

Лечит успешно, а равно и в случаях прочих полезно».

С наступлением Ренессанса, «эпохи гуманизма», медицина смогла наконец-то вырваться из тисков прежних веков и шагнуть вперед. Это, разумеется, отразилось и на практике выдачи рецептов. Население Европы росло, и ее жители больше не могли удовлетворяться экзотическими медицинскими назначениями прежних лет. Впрочем, кое-что из старого все же сохранилось — один из французских врачей той эпохи записывал на обратной стороне своих рецептов разные веселые истории, справедливо полагая, что от этого процесс выздоровления будет происходить еще быстрее.

Классический рецепт того времени состоял из:

Inscriptio (число и место выписывания рецепта);

Invocatio (с древних времен под этим понимали призвание высших сил, которые должны были усилить значение приказа);

Ordinatio (перечисление действующих веществ и средств, которые должны быть указаны в рецепте. Все

обозначенные в этой части рецепта выражения излагали на латыни. В прошлые столетия рецепты писали таинственными знаками, чтобы люди не понимали и не злоупотребляли);

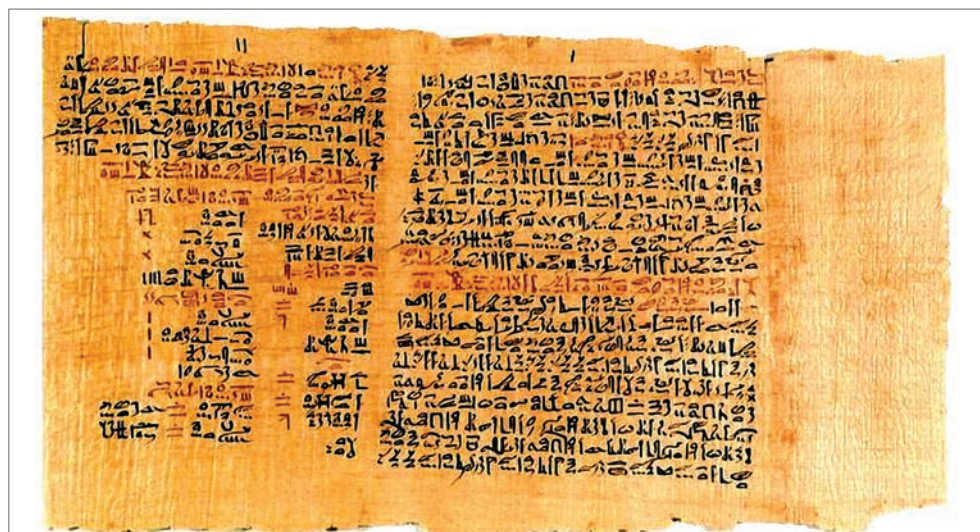
Signatur (выражение, начинающееся чаще всего с *signa*. Если в рецепте были слова «*Detur sub signo veneni*», в аптеке на сосуде с лекарством делали наклейку с тремя крестами, «мертвой головой» и с надписью жирным шрифтом «ЯД». В этой части рецепта указывали правила приема лекарства);

Adscriptio (требуемые законом примечания аптекаря).

Но давайте теперь обратимся к Украине, территория которой сперва входила в состав Великого княжества Литовского, а после его унии с Польшей (XVI век) была частью Речи Посполитой.

При изготовлении лекарств аптекари пользовались медицинскими справочниками и сборниками. Например, в Кракове вышла книга Стефана Фалимижа «О травах и их действии» (1534), в Любче — сборник рецептов «Домашние лекарства при распространенных болезнях, собранные из различных авторов» (1619). В описи аптеки Станислава Бобровского в Бресте упоминаются 2 травника и 2 антидотария (1639). В библиотеке Радзивиллов имеются 2 рукописных сборника рецептов XVII и XVIII веков. Первый содержит 539 рецептов, второй — более 700 рецептов на латинском языке. Каждая пропись лекарства начинается с обозначения *Rr.* и оканчивается *M.F.* с указанием на латыни конкретной лекарственной формы (порошок, сбор, декокт, настойка, эссенция, пластырь, глобулы, пилюли, бальзам, жидкость, масло, спирт, сироп, мазь, экстракт и т.д.).

В Российской империи, где первичные медицинские учреждения были созданы выходцами из Германии в первой трети XVIII века, юридическим документом считался рецепт, выписанный дипломированным врачом в соответствии с аптечным законодательством, в котором были указаны, в частности, максимальные разовые дозы сильнодействующих средств. Если врач назначал такое вещество в более высокой дозе, он обязан был писать в рецепте его количество прописью с прибавлением восклицательного знака — в ином случае лекарство не могло быть отпущено



Папирус Эберса



Американский рецепт на алкоголь, выданный во время действия «сухого закона», 1920-30-е гг.

PTC And Associates 2202 Althoff Drive P.O. Box 1267 Effingham, IL 62401	
Prescribed By: Robert Morgan, DDS DEA Reg No.: DEA RKM	NPI: NPI RKM Telephone: (217) 111-1111
Patient: Lynn J. Orange 2937 Shady Lane Effingham, IL 62401	Telephone: (217) 111-1111 Date of Birth: 5/4/1968 Rx Date: 2/15/2010 Exp Date: 3/1/2010
R_x Amoxicillin Dispense: 28 tabs Rx Inst: 1tab q6h until finished	
☐ LABEL Refill <u>0</u> time(s)	
☐ May Substitute ☐ May Not Substitute	
_____ Signature of Prescriber	

Современный рецепт в США. Внизу имеется обязательная графа о том, может ли выписанный препарат быть заменен на генерик

из аптеки без предварительного объяснения с врачом.

Любопытно, что вплоть до последних лет империи правилами открытия аптек предусматривалось не только число жителей, обслуживаемых одной аптекой, но и количество рецептов на отпускаемые ею лекарства за год.

В соответствии с врачебным Уставом 1905 г. врачи Российской империи обязаны были в своих рецептах указывать ученое звание, имя и фамилию (свою и пациента), а также способ употребления выписываемого лекарства. Врач мог ускорить выдачу, приписав в рецепте cito или citissime (лат. *быстро и немедленно*), в этом

случае аптекари обязаны были выдать лекарство без промедления.

Все рецепты, по которым выдавались лекарства, заносятся в специальную рецептурную книгу, а сами назначения врачей хранились в течение трех лет.

Выписывать рецепты могли как частные, так и государственные врачи, то есть все, кто имел дипломы или свидетельства университетов, военно-медицинской академии или женского медицинского института. Ежегодно издавался общий список врачей, имеющих право на практику и, соответственно, выписывание рецептов.

В XX веке окончательно сформировались стиль и структура рецепта. Сегодня это важный медицинский и юридический документ, служащий единственным основанием для отпуска из аптек большинства лекарств. В случае бесплатного или на льготных условиях отпуска лекарств рецепт является также и финансовым документом.

Рецепты выписывают согласно определенным правилам. Действующие в нашей стране Правила выписывания рецептов утверждены приказом Министерства здравоохранения Украины от 10.04.2005 № 360 (с изменениями, внесенными приказом Минздрава от 04.07.2006 № 440). Согласно упомянутым Правилам существуют две формы рецептурных

бланков. На специальной форме № 3 выписывают наркотические и приравненные к ним лекарственные вещества, психотропные препараты (транквилизаторы), трамадол (независимо от торгового названия или лекарственной формы), эфедрина гидрохлорид и фенobarбитал в чистом виде или в смеси с индифферентными наполнителями. Важно напомнить, что сегодня запрещается выписывать рецепты на лекарственные средства, не зарегистрированные на территории Украины. Наркотические, психотропные, ядовитые вещества и прекурсоры разрешается выписывать только врачам, которые работают в государственных учреждениях. Кроме того, врачи и другие медицинские работники несут ответственность в установленном порядке за назначение больному лекарств и соблюдение Правил выписывания рецептов. Этими Правилами запрещается внесение в рецепт любой информации рекламного характера, даже если она напечатана на обратной стороне листа.

Как видим, сегодня рецепт эволюционировал из рекомендательной бумаги в полноценный документ, выписывая который нужно помнить не только о правах, но и об обязанностях и возможной ответственности.

Подготовил **Роман Меркулов**



Edward Sanchez, Alexander W. Pastuszak, Mohit Khara

Эректильная дисфункция, метаболический синдром и кардиоваскулярный риск: факты и опровержение

Продолжение. Начало на стр. 40.

тестостерон ундеканат (ТУ). Средняя продолжительность лечения составила более 4 лет. В исследовании были оценены параметры МС, включая окружность талии, ИМТ, уровни общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, глюкозы, гемоглобина A1c и артериального давления. Наблюдались значительные улучшения в показателях массы тела (уменьшение ИМТ и окружности талии), а также снижение уровней общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов, глюкозы, гемоглобина A1c и артериального давления во время исследования, кроме того, значительно улучшилась эректильная функция (D.J. Yassin, G. Doros, P.G. Hammerer et al., 2014).

Скрининг сердечно-сосудистой патологии

Учитывая данные, подтверждающие связь между ЭД и ССЗ, а также тот факт, что ЭД может предшествовать сердечно-сосудистым событиям на несколько лет, у всех мужчин с ЭД рекомендуется проводить скрининг ССЗ (A.W. Pastuszak, 2014). Однако существуют разногласия относительно того, способно ли наличие ЭД улучшить выявление ССЗ при отсутствии скрининга традиционных факторов риска. A.B. Агаццо и соавт. установили, что ЭД не улучшает оценку риска по сравнению с традиционными методами (A.B. Агаццо, S.A. Hall, P. Ganz et al., 2010). В клиническом руководстве по оценке сердечно-сосудистого риска ACC/ANA 2013 года ЭД рассматривается как предиктор риска ССЗ, который, однако, требует дальнейшего изучения (D.C. Jr. Goff, D.M. Lloyd-Jones, G. Bennett et al., 2014). Целью Третьей консенсусной конференции в Принстоне в 2012 году было изучение диагностической ценности васкулогенной ЭД при определении сердечно-сосудистого риска у мужчин всех возрастов. Консенсусом стало признание, что ЭД сама по себе является независимым маркером повышенного риска развития ССЗ, в том числе ИБС, инсульта и сердечно-сосудистой смертности. Участники согласились с мнением, что все мужчины старше 30 лет с ЭД подвержены повышенному риску ССЗ, и им рекомендуется соответствующая тщательная

неинвазивная и при необходимости инвазивная диагностика (A. Nehra, G. Jackson, M. Miner et al., 2012).

Для оценки тяжести ЭД могут использоваться стандартизированные опросники, например SHIM и IIEF, а также шкалы оценки гипогонадизма ADAM или qADAM. Первоначальное лабораторное тестирование предполагает оценку гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, липидограмму и определение уровня сахара. Международная конференция по сексуальной медицине (ICSM) рекомендует исследовать уровень глюкозы крови натощак, уровни липидов и половые гормоны при оценке ЭД у мужчин (D. Hatzichristou, R.C. Rosen, L.R. Derogatis et al., 2010). Уровень гликозилированного гемоглобина напрямую связан с ЭД и может исследоваться вместо глюкозы крови натощак или при наличии диагностированного СД (A.E. Weinberg, M. Eisenberg, C.J. Patel et al., 2013). Оценка гипоталамо-гипофизарно-гональной системы должна включать определение уровня общего тестостерона, свободного тестостерона, полового гормона — связывающего глобулина, пролактина, лютеинизирующего гормона и уровней фолликулостимулирующего гормона. Рекомендации по рутинным исследованиям гормонов крови остаются спорными, однако поддерживаются несколькими группами, такими как Третья консенсусная конференция в Принстоне, Британское общество сексуальной медицины и Международное общество сексуальной медицины (A. Nehra, G. Jackson, M. Miner et al., 2012).

Пациенты должны быть обследованы с целью выявления факторов риска во время их первого посещения врача. Третья консенсусная конференция в Принстоне приравнивала сексуальную активность к ходьбе на одну милю по ровной поверхности за 20 мин или подъем на два лестничных пролета за 10 с. Пациенты с низким риском — те, кто выполняют нагрузку средней интенсивности без появления каких-либо сердечно-сосудистых нарушений и кому обычно не требуется первоначальная коррекция ССЗ до начала лечения ЭД. Пациенты с высоким риском — это пациенты с тяжелым или нестабильным течением ССЗ, для которых сексуальная активность может представлять значительный риск. Это пациенты

с нестабильной стенокардией, неконтролируемой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью (IV класс по New York Heart Association Functional Classification, NYHA), аритмиями высокого риска (индуцированная физической нагрузкой желудочковая тахикардия, имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, неконтролируемая фибрилляция предсердий), обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, умеренные и тяжелые клапанные пороки, такие как стеноз аорты. Пациентов высокого риска следует направлять к кардиологу для коррекции состояния, а лечение ЭД и/или сексуальной активности отсрочить. Пациентов с промежуточным риском, например, с легкой или умеренной стенокардией, перенесенным инфарктом миокарда (2-8 нед) без вмешательства, застойной сердечной недостаточностью (III класс по NYHA) и несердечными осложнениями атеросклеротического заболевания (транзиторные ишемические атаки, инсульт), следует дополнительно оценивать с помощью индуцированной физической нагрузки или медикаментозных стресс-тестов. К примеру, сексуальная активность эквивалентна 4 мин на беговой дорожке Брюса. Затем эти пациенты могут быть классифицированы как пациенты низкого или высокого риска, соответственно, лечение ЭД может быть начато или отсрочено (A. Nehra, G. Jackson, M. Miner et al., 2012).

Выводы

ЭД — наиболее распространенная мужская сексуальная патология, имеющая множество общих факторов риска с системными заболеваниями, в том числе ССЗ и МС. ЭД может расцениваться непосредственно как фактор риска ССЗ и может быть предвестником развития сердечно-сосудистых событий. Учитывая вышеуказанное, ЭД должна рассматриваться в качестве маркера риска возникновения ССЗ и других коморбидных состояний, в том числе МС. Оправдано проведение всестороннего обследования пациентов с ЭД. На данный момент отсутствуют общепринятые рекомендации по скринингу ЭД. Предложения экспертных групп, таких как Третья консенсусная конференция в Принстоне, представляют собой первоначальный метод стратификации риска для мужчин с ЭД. Требуется дальнейшее исследование взаимосвязи между ЭД, ССЗ и МС. По мере изучения коморбидности данных патологий совершенствуется и подход к оценке и лечению пациентов с ЭД.

Transl Androl Urol. 2017; 6 (1): 28-36.

Реферативный перевод с англ. **Юлии Иванченко**



ВОТРІЄНТ™ — перша лінія терапії місцево поширеної і/або метастатичної нирково-клітинної карциноми²⁻⁴

СИЛА для руху вперед

Посилення першої лінії за рахунок балансу клінічної ефективності, збереження якості життя і вибору пацієнта^{1,6-9}



Рекомендований для
1-ї лінії терапії НКК²⁻⁴



Показання. Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК)³

Коротка інформація про лікарський засіб Вотрієнт™. **Склад:** діюча речовина: пазопаніб; 1 таблетка містить 200 мг або 400 мг пазопанібу (у формі пазопанібу гідрохлориду). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкази. **Код АТС** L01X E11. **Показання.** Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирковоклітинної карциноми (НКК). **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Особливості застосування:** можливі печінкові ефекти, гіпертонія, задній оборотний енцефалопатії синдром (ПРЕС) / задній лейкоенцефалопатії синдром оборотної (RPLS), інтерстиціального захворювання легень / пневмонії, порушення функції серця, QT пролонгації і Torsades de pointes, тромбоз артерій, венозний тромбоемболії, тромботическої мікроангіопатії, геморагічні події, шлунково-кишкові перфорації і свищі, ранозагоювальну, піпотиреоз, протейнурія, інфекції, комбіновані з іншими системними терапією протипухлинними, ювельного токсичності тварин, вагітність, і взаємодії. **Побічні реакції.** **Дуже часто:** зниження апетиту, включаючи анорексію; дисгевзія (включаючи агевзію та гіпогевзію); головний біль; артеріальна гіпертензія; діарея; нудота; блювання; біль у животі зміна кольору волосся; висипання; аліпеція; синдром долонно-підшовної еритродизестезії протейнурія; підвищена втомиваність; підвищення рівня аланінамінотрансферази; підвищення рівня аспартатамінотрансферази. **Часто:** нейтропенія; тромбоцитопенія; лейкопенія; гіпотиреозидизм; дегідратація; гіпофосфатемія; безсоння; запаморочення; летаргія; парестезія; периферична сенсорна нейропатія; погіршення зору; венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневої тромбоз); прилипи, приливи крові до обличчя; (почервоніння обличчя); дисфонія; носові кровотечі; кровохаркання; диспное; диспепсія; стоматит; метеоризм; здуття живота; сухість у роті; виразки ротової порожнини; порушення печінкової функції; гіпербілірубінемія; гепатотоксичність; гіпопигментація шкіри; еритема; свербіж; депігментація шкіри; сухість шкіри; гіпергідроз; млявість; м'язові спазми; артралгія; астена; запалення слизової оболонки; набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк та набряк обличчя); біль у грудях; зменшення маси тіла; підвищення рівня креатиніну крові; підвищення рівня білірубину крові; зменшення кількості білих кров'яних клітин, включаючи зменшення рівня нейтрофілів та лейкоцитів; збільшення рівня ліпази крові; підвищення артеріального тиску крові; збільшення рівня тиреоїдних гормонів; збільшення рівня гамаглутамілтрансферази; зменшення рівня магнію крові. **Нечасто:** інфекції (з нейтропенією або без неї); інфекції ясен; інфекційний перитоніт; пухлина біль, гіпомігнезія гіпостезія; ішемічний інсульт, транзиторні ішемічні атаки; церебральний інфаркт сонливості; відшарування/розрив сітківки; знебарвлення вій; дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія); брадикардія; інфаркт міокарда; ішемія міокарда; поліморфна шлунокова тахікардія типу «пірует» (Torsade de pointes); кровотечі; гіпертонічний криз; легенева емболія; легеневі кровотечі; пневмоторакс; ринорея; часті випорожнення; шлунково-кишкова кровотеча; ректальна кровотеча; анальна кровотеча; перфорація товстої кишки; кровотечі ротової порожнини; фістула шлунково-кишкового тракту; блювання кров'ю; випорожнення з домішками крові; гемороїдальна кровотеча; перфорація клубової кишки; мелена; кровотеча стравоходу; панкреатит; ретроперитонеальна кровотеча; кровотеча з верхніх ділянок шлунково-кишкового тракту; жовтяниця; медикаментозно індуковане ураження печінки; печінкова недостатність; реакції фоточутливості; експлозивний висип; порушення з боку нігтів; висипання везикулярні; висипання папульозні; висипання еритематозні; висипання генералізовані; висипання макулярні; висипання сверблячі; свербіж генералізований; еритема долонь; біль у скелетно-м'язовій системі; кровотеча сечовидного тракту; менорагія; метрорагія; вагінальна кровотеча; озноб; порушення слизової оболонки; зменшення рівня тромбоцитів; збільшення рівня сечовини крові; подовження інтервалу QT на електрокардіограмі; підвищення рівня амілази крові; зменшення рівня глюкози крові; підвищення діастолічного тиску крові; аномальні тести щитовидної залози; підвищення систолічного тиску крові; аномальні печінкові проби. **Рідко:** тромботична мікроангіопатія (включаючи тромботичну тромбозопенічну пурпуру та гемолітичний уремійний синдром); синдром задньої оборотної енцефалопатії/ задньої оборотної лейкоенцефалопатії; інтерстиціальне захворювання легень / пневмонії. **Перед призначення лікарського засобу слід ознайомитися із повною Інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™.** 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 медичною тематикою. Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невідзначеному колу людей, заборонено.

1. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. J Clin Oncol. 2014; 32 (14): 1412-1418. 2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Ann Oncol. 2014; 25 (suppl 3): iii49-iii56. 3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines. Updated March 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. 4. NCCN NCCN Guidelines®; Kidney Cancer. V.2.2016. <http://www.nccn.org>. 5. Інструкція по 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

722213/VOR/A3/04.17/ 12000

 **NOVARTIS**


Вотрієнт™
пазопаніб