

# Содержание

## РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

- Чоловіче непліддя – нові перспективи діагностики  
А.М. Гаврилюк, М. Курпіш, Е. Віланд та ін ..... 10

## УРОЛОГІЯ

- Можливості консервативної терапії  
сечокам'яної хвороби ..... 45
- Функциональные подходы к лечению различных  
форм гиперактивного мочевого пузыря у мужчин  
В.А. Пирогов, П.В. Чабанов ..... 51
- Доказательная медицина и выбор  
метода лечения СНМП при ДГПЖ  
В.И. Зайцев ..... 63
- Досвід лікування пацієнтів із гангреною Фурн'є  
О.Б. Прийма ..... 76

## МЕДДИЦИНСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

- Актуальные вопросы андрологии и урологии  
Обзор конференции ..... 5

- Туберкулез предстательной железы  
С.П. Пасечников, Н.В. Митченко, С.В. Нашеда ..... 33

## ОНКОЛОГІЯ

- Активный контроль – оптимальная стратегия лечения  
начальных стадий рака простаты  
А.С. Переображен ..... 26

- Своевременный качественный скрининг –  
залог успеха в борьбе против рака ..... 30

## ЭНДОКРИНОЛОГІЯ

- Гиперпролактинемия у мужчин  
Е.О. Литвак, О.О. Грачева ..... 38

- Профилактика возрастного гипогонадизма ..... 55

## ПУТЕШЕСТВІЕ В ІСТОРІЮ

- Історія розвитку урології в Україні  
С.П. Пасечник ..... 22

## ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

- Дайджест ..... 29, 62
- Анонс ..... 37, 75

# Медичні журнали для лікаря-практика

Рациональная  
фармакотерапия  
96488  
<http://rph.com.ua>



Нейро News:  
психоневрология  
и нейропсихиатрия  
96489  
<http://neuro.health-ua.com>

Практична  
ангіологія  
94976  
<http://angio.health-ua.com>



Клінічна  
імунологія.  
Алергологія.  
Інфектологія  
94977  
<http://kiai.com.ua>

Острые  
и неотложные  
состояния  
в практике  
врача  
95403  
<http://emergency.health-ua.com>



Дитячий лікар  
37812  
<http://d-l.com.ua>

Медицинские  
аспекты  
здоровья  
женщины  
95404  
<http://mazg.com.ua>



Адреса:  
вул. Світлицького, 35А,  
м. Київ, 04123  
Tel.: (044) 391-31-40

**Учредитель**

Игорь Иванченко

**Руководитель проекта**

Татьяна Артюнина

**Издатель**«Медицинские аспекты  
здоровья женщины»**Генеральный директор**

Анастасия Чаплыженко

**Медицинский директор**

Валерий Кидонь

**Отдел рекламы**Анастасия Чаплыженко  
Chaplyzhenko@id-zu.com**Шеф-редактор**Мария Арефьева  
m\_arefyeva@inbox.ru  
arefieva@id-zu.com**Ответственный секретарь**

Алла Яворская

**Медицинские редакторы**Ольга Жигунова  
Марина Малей**Литературные редакторы**Елена Заболотная  
Алла Яворская**Дизайн/верстка**

Елена Заболотная

**Начальник производственного  
отдела**

Ивалин Крайчев

Отдел подписки  
(044) 391-31-40  
parubec@id.zu.comРегистрационное свидетельство  
КВ № 14098-3069Р от 19.05.08Подписано в печать 01.11.11  
Заказ № 01/11  
Печать – ООО «Издательский дом  
«Авантост-Прим».  
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов.  
 За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Статьи с пометкой публикуются на правах рекламы.  
 Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель.  
 Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции.  
 Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции:  
04123, г. Киев,  
ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж  
тел/факс: (044) 391-31-41

**Редакционная коллегия****Берадзе Тина Игоревна**психиатр, психотерапевт, медицинский психолог,  
президент Международного центра «Психическое здоровье»,  
директор по международным связям Ассоциации психиатров Украины**Бидер Давид**профессор Государственного медицинского центра «Тел Ашомер Шеба»,  
медицинский центр «Ассута», Израиль**Бойко Николай Иванович**д.мед.н., профессор кафедры урологии Национального медицинского  
университета им. А.А. Богомольца,  
президент Украинской ассоциации андрологии и сексуальной медицины**Веропотвелян Петр Николаевич**к.мед.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека  
Республиканского центра медицинской генетики и пренатальной диагностики,  
г. Кривой Рог**Викторов Алексей Павлович**д.мед.н., профессор, заведующий отделом клинической фармакологии лаборатории  
функциональной диагностики ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско  
НАМН Украины»**Гаврилюк Анна Мирославовна**к.б.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии  
Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого**Горпинченко Игорь Иванович**д.мед.н., профессор, генеральный директор Украинского  
института сексопатологии и андрологии, руководитель клиники  
сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины»,  
президент Ассоциации андрологов и сексологов Украины**Иванов Дмитрий Дмитриевич**д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии  
Национальной медицинской академии последипломного образования  
им. П.Л. Шупика**Лутай Михаил Илларионович**д.мед.н., профессор, руководитель отдела атеросклероза и ишемической болезни  
сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины»**Мавров Геннадий Иванович**д.мед.н., профессор, директор ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН  
Украины», заведующий кафедрой дерматовенерологии Харьковской медицинской  
академии последипломного образования**Пасечников Сергей Петрович**д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Национального медицинского  
университета им. А.А. Богомольца, заведующий отделом воспалительных  
заболеваний ГУ «Институт урологии НАМН Украины»**Переверзев Алексей Сергеевич**д.мед.н., профессор кафедры урологии  
Харьковской медицинской академии последипломного образования**Пирогов Виктор Алексеевич**д.мед.н., профессор, заведующий лабораторией нейроурологии  
ГУ «Институт урологии НАМН Украины»**Радченко Владимир Александрович**д.мед.н., профессор, заместитель директора по научной работе Института  
патологии позвоночника и суставов им. М.И. Ситенко НАМН Украины**Стаховский Эдуард Александрович**д.мед.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель  
научно-исследовательского отделения пластической и реконструктивной  
онкоурологии Национального института рака НАМН Украины**Тронько Николай Дмитриевич**академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины,  
д.мед.н., профессор, директор Института эндокринологии и обмена веществ  
им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины**Яворская Валентина Алексеевна**д.мед.н., профессор кафедры невропатологии и нейрохирургии  
Харьковской медицинской академии последипломного образования



# Актуальные вопросы андрологии и урологии

## Обзор конференции

В Киеве 26-27 мая этого года в стенах ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами (ГУД) проходила Всеукраинская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы андрологии и урологии». Участников мероприятия в уютном конференц-зале приветствовал струнный квартет очаровательных молодых девушек, в исполнении которых звучали известные произведения классической музыки. Особая атмосфера в зале, слаженная работа оргкомитета, приветливость и доброжелательность организаторов приятно радовали гостей конференции.

С приветственным словом выступили: заместитель директора Департамента развития медицинской помощи МЗ Украины В.П. Печиборщ; д.мед.н., профессор, директор ГУ «Институт гигиены и медицинской экологии им. А.Н. Марзеева АМН Украины», президент Национальной академии медицинских наук Украины, академик А.М. Сердюк; директор ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД Д.Д. Дячук; д.мед.н., член-корреспондент НАМН Украины, начальник лечебно-организационного управления МЗ Украины, профессор В.В. Лазоришинец; д.мед.н., президент Украинской ассоциации андрологии и сексуальной медицины Н.И. Бойко.

Практическую часть конференции открыл один из гостей мероприятия, доктор **Де Марко** (Рим, Италия) своим докладом «Лазерная вапоризация доброкачественной гиперплазии предстательной железы: технические особенности и клиническая эффективность». В начале своего выступления ученый-клиницист отметил, что гиперплазия предстательной железы (ГПЖ) является одним из наиболее распространенных заболеваний у мужчин пожилого возраста. Причем если среди лиц 40-50 лет частота этой патологии составляет 10-12%, то в возрасте 80 лет она встречается у большинства (82%) мужчин. Далее автор остановился на подробном описании метода эндоскопического удаления гиперплазированной простаты с использованием диодного лазера Medilas D UroBeam (Dornier). К преимуществам данного аппарата можно отнести возможность эффективно и быстро проводить вапоризацию тканей простаты с одновременной коагуляцией. Кроме того, клинически значимой особенностью данного аппарата является возможность регулирования выраженности этих эффектов: увеличение энергии сопровождается

меньшей коагуляцией и наоборот. Формирование внутритканевого некроза под действием лазера обуславливает практически полное отсутствие кровотечения как во время проведения процедуры, так и в послеоперационном периоде. Использование диодного лазера позволяет проводить трансуретральную резекцию (ТУР) простаты пациентам с серьезной кардиологической и неврологической патологией, так как при этом значительно снижается риск развития тромботических осложнений. Излучение с длиной волны 940 нм оптимизировано для поглощения в гемоглобине и воде, что позволяет проводить резекцию тканей независимо от содержания в них гемоглобина. Глубина проникновения лазерной энергии в ткани – до 1,5 см. Мощность импульса колеблется в пределах 5-250 Вт, продолжительность – от 0,01 до 10 с или беспрерывно. При проведении лазерной вапоризации используются инструменты диаметром 22-24 fr, что снижает риск травматизации уретры и развития структур в дальнейшем. Кроме того, наличие режима Fibertom обеспечивает равномерное рассечение ткани за счет регулирования температуры на конце световода в заданных пределах. Для обеспечения безопасности пациента и материала в диодном лазере UroBeam предусмотрена система защиты световода (LPS), которая предотвращает чрезмерный нагрев конца головолоконного световода.

Далее в видеороликах автор наглядно продемонстрировал особенности и возможности использования диодного лазера Dornier Medilas D UroBeam.

Логичным продолжением предыдущего доклада стало выступление к.мед.н., заведующего отделением малоинвазивной хирургии ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД А.З. Журавчака «Первый опыт вапоризации доброкачественной гиперплазии простаты лазером UroBeam в Украине». Докладчик отметил, что медикаментозная терапия доброкачественной ГПЖ, к сожалению, имеет кратковременный эффект, а общепринятым стандартом в хирургическом лечении этой патологии является ТУР простаты. Наряду с высокой эффективностью (устранение инфравезикальной обструкции и обусловленных ею симптомов) выполнение ТУР сопровождается возникновением ряда осложнений: интра- и послеоперационной кровопотери, синдрома водной интоксикации организма (ТУР-синдрома), недержания мочи и расстройств сексуальной функции. Именно наличие этих осложнений, а также усовершенствование эндоскопического оборудования и лазерных технологий обусловили создание метода лазерной вапоризации простаты.

Далее А.З. Журавчак представил результаты клинического опыта 52 операций, выполненных по поводу ГПЖ, с использованием лазера UroBeam. При проведении предоперационного обследования пациентов были получены следующие данные: средний возраст – 68 лет (48-83 года), объем простаты в среднем – 88,3 см<sup>3</sup> (40-135 см<sup>3</sup>). Операция проводилась при хронической неполной задержке мочи у 38 (73%) мужчин, при острой задержке мочи у десяти (19%), хронической полной задержке мочи у четырех (8%). Хроническая инфекция мочевыводящих путей выявлена у 46 (88%) больных, тяжелая сердечно-сосудистая патология (коронарное стентирование в анамнезе) – у шести (11,5%). У четырех (8%) пациентов в анамнезе было острое нарушение мозгового кровообращения.

Средняя продолжительность операции составила 58,5 мин. Вапоризация проводилась при начальном уровне энергии 175 Вт в области шейки мочевого пузыря, с постепенным его повышением до 250 Вт в зоне семенного холмика. Во время выполнения операции отсутствовала даже минимальная кровопотеря. Ни у одного из пациентов не отмечена макрогематурия как в интра-, так и в послеоперационном периоде. Натяжение катетера и промывание мочевого пузыря не проводились. Среднее время нахождения уретрального катетера составило 28 ч. В послеоперационном периоде пациенты получали антибактериальную, антикоагулянтную, инфузционную терапию. Время пребывания в стационаре в среднем составило 4,2 койко-дня.

Таким образом, методика лазерной вапоризации простаты лазером Dornier Medilas D UroBeam имеет следующие преимущества:

- отсутствие интра- и послеоперационного кровотечения;
- отсутствие ТУР-синдрома;
- сокращение временных интервалов нахождения катетера в уретре, соответственно снижение риска инфицирования мочевыводящих путей;
- возможность выполнения операции у пациентов с серьезной кардиологической патологией;
- возможность выполнения операции у мужчин с объемом простаты более 100 см<sup>3</sup>;
- отсутствие болевого синдрома в послеоперационном периоде, что позволяет отказаться от введения анальгетиков.

Наряду с этим к недостаткам данной методики можно отнести невозможность забора материала для патогистологического исследования, что обуславливает необходимость динамического контроля за уровнем простатспецифического антигена; высокую стоимость оборудования и расходных материалов.

**В.И. Зайцев, д.мед.н., профессор кафедры хирургии и урологии Буковинского государственного медицинского университета (Черновцы)** вниманию слушателей представил доклад «Доказательная медицина и выбор метода лечения синдрома нижних мочевых путей/доброкачественной гиперплазии предста-

тельной железы: что мы знаем?». В нем он подробно осветил общие вопросы, касающиеся этих патологий, и возможные варианты их терапии. Кроме того, высказал свое личное мнение по поводу применения некоторых категорий лекарственных средств (фитопрепаратов, препаратов животного происхождения, гомеопатических), которые активно рекламируются в средствах массовой информации. Сведения, изложенные в докладе, подкреплены данными ведущих мировых специалистов, работающих под эгидой Европейской ассоциации урологов. Так, в критическом обзоре руководств по диагностике и лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) (Critical Review of Guidelines for BPH Diagnosis and Treatment Strategy, Giacomo Novara et al., 2006) указывается, что препараты для фитотерапии не рекомендованы к применению ни в одном из рассмотренных руководств.

Докладчик высказал неоднозначное мнение по поводу эффективности фитопрепаратов и в качестве примера привел лекарственные средства, созданные на основе экстракта растения *Serenoa repens*, которые в ряде исследований показали позитивный эффект различной степени выраженности. Основной возможный эффект при использовании этого фитопрепарата состоит в блокировании 5α-редуктазы. Другие механизмы действия, вероятнее всего, обусловлены синергичным проявлением спазмолитического, антиандrogenного и противовоспалительного свойств экстракта. Согласно данным, приведенным в вышеупомянутом обзоре, всего было проведено 18 клинических плацебо-контролируемых исследований, и только два из них длились год. При этом в 15 исследованиях отмечалось достоверное улучшение состояния пациентов с симптомами нижних мочевых путей. Результаты исследований, в которых проводилась сравнительная оценка эффективности экстракта карликовой пальмы и финастерида, также показали высокую эффективность этого фитопрепарата. Однако проведенных на сегодняшний день исследований недостаточно, чтобы рекомендовать препарат *Serenoa repens* в качестве стандартного лекарственного средства для терапии ДГПЖ. К тому же следует помнить, что речь идет прежде всего о препарате пермиксон, и результаты, свидетельствующие о его эффективности, не должны и по определению не могут использоваться в рекламе препарата простамол-уно, исследования по которому должны проводиться отдельно.

В продолжение своего выступления профессор отметил, что аналогичная ситуация возникла и с препаратами животного происхождения. Так, например, исследования, в которых изучалась эффективность препаратов витапрост, витапрост-форте (действующее вещество сампрост, вспомогательное – витепсол), были недостаточно продолжительными (в среднем от 10 до 60 дней), характеризовались очень малой выборкой пациентов и отсутствием группы плацебо. При этом

их результаты поражают выраженным эффектом, достигнутым за этот короткий период времени. Кроме того, зачастую в литературных источниках относительно препарата витапрост цитируется большое количество информации, которая на самом деле касается совсем другого препарата (простатилен, действующее вещество – простатилен).

Таким образом, докладчик акцентировал внимание на принципиальности постулата о том, что данные клинических испытаний, проведенных по поводу одного препарата, нельзя экстраполировать на другой, поскольку последний может обладать не равнозначными характеристиками.

Внимание слушателей также было обращено на широко рекламируемый гомеопатический препарат гентос. Несмотря на то что в инструкции производителя заявлено о многогранности лечебных эффектов данного препарата относительно различных патологий уrogenитального тракта, в специализированной литературе и в интернет-ресурсах имеется небольшое количество данных, свидетельствующих о его клинически подтвержденной эффективности.

Кроме того, проблемным является и то, что производство фитопрепаратов и их состав не всегда стандартизированы: даже у одного и того же производителя содержание действующего вещества в упаковках одного препарата может колебаться в достаточно широком диапазоне. Стоимость таких лекарственных средств зачастую не ниже, нежели у проверенных препаратов, и это создает у пациента иллюзию того, что его качество и эффективность соответствуют цене. Агрессивная и недобросовестная реклама в источниках массовой информации и возможность безрецептурного приобретения препарата приводят к увеличению количества случаев неадекватного самолечения и отсрочки начала применения реально необходимого протокола лечения и как следствие – к повышению риска возникновения осложнений и смерти.

В докладе **к.мед.н., доцента, заведующего кафедрой урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования И.М. Антоняна** «Альфа-адреноблокаторы в терапии симптомов нижних мочевых путей/доброкачественной гиперплазии предстательной железы: как гарантировать результат?» прозвучал подробный обзор препаратов этой группы, представленных на фармацевтическом рынке Украины и активно используемых в современной мировой клинической практике. Кроме того, докладчик отметил, что специалисты имеют недостаточный доступ к специальной литературе, в частности к периодике. К сожалению, этот недостаток информации зачастую восполняется за счет различных публикаций, делающих акцент на недобросовестной рекламе генериков и ссылающихся на результаты исследований по оригиналным препаратам. Также автор подчеркнул, что в нашей стране количество зарегистрированных препаратов-генериков в несколько раз превышает число оригинальных лекарственных средств, стоимость которых выше. На практике часто приходится сталкиваться с

тем, что провизоры рекомендуют пациентам более дешевые аналоги препаратов, в результате чего снижается комплайентность, и специалист попросту не может гарантировать результат лечения.

**Е.В. Лучицкий, д.мед.н., профессор кафедры эндокринологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, руководитель отделения клинической андрологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»** в докладе «Коррекция андрогендефицитного состояния у мужчин при метаболическом синдроме» подробно раскрыл проблемы, касающиеся диагностики и лечения заболеваний и патологических состояний, которые ассоциируются с поздним гипогонадизмом у пациентов мужского пола. Профессор обратил внимание аудитории на многообразие эффектов тестостерона на мужской организм, важность ранней диагностики и своевременного начала лечения этого заболевания с использованием заместительной гормональной терапии тестостероном, а также на вопросы безопасности лечения.

Особый интерес слушателей вызвал доклад **д.мед.н., профессора Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, президента Украинской ассоциации андрологии и сексуальной медицины Н.И. Бойко** «Возможности для улучшения качества жизни у пациентов с эректильной дисфункцией». Докладчик осветил все аспекты, касающиеся влияния эректильной дисфункции (ЭД) на жизнь пациентов. Особую сложность представляют замалчивание этой проблемы больными, недостаточное внимание специалистов к диагностике и лечению ЭД и невысокий уровень комплайентности пациентов к терапии. Также автор представил исчерпывающие данные о новейших препаратах, используемых для лечения этого заболевания, в т.ч. о их принципиально новых формах, которые вскоре появятся на фармацевтическом рынке Украины (в частности, препарат левитра-ODT, действующее вещество – варденафил). Особое внимание докладчик уделил улучшению качества жизни мужчин и появлению гармонии в отношениях сексуальной пары, которые пациенты отмечают после начала лечения, а также отметил ряд неоспоримых преимуществ, присущих лекарственным средствам нового поколения для лечения ЭД.

Кроме этого, во втором своем докладе «Факторы развития мужского бесплодия и их коррекция» **Н.И. Бойко** осветил современные взгляды на диагностику и лечение бесплодия у мужчин. Особое внимание профессор уделил такой патологии, как варикоцеле, доля которого в структуре нарушений fertильности у мужчин составляет 25-30%. Автор рассмотрел типы операций, наиболее часто используемые при терапии этой патологии, а также представил данные об их эффективности. Изюминкой доклада явилась презентация автором результатов применения лапароскопического метода лечения, свидетельствующих об эффективности и

малотравматичности выбранного способа лечения варикоцеле. Из позитивных моментов, названных докладчиком при обсуждении данной методики, можно отметить экономическую целесообразность выбранного способа как для пациента, так и для лечебного учреждения, уменьшение количества рецидивов и восстановление fertильности у больных.

Отдельно следует отметить выступление **Езуса Ромеро** (Аликанте, Испания) на тему «Проблема недержания мочи – вчера, сегодня, завтра», в котором был представлен обзор наиболее часто используемых методик операций, а также презентован личный опыт и практические достижения в оперативном лечении этой патологии. Специалист детально описал особенности хирургических методик. Безусловно, наглядность представленных в виде слайдов информационных материалов позволила всем присутствующим по достоинству оценить высокий профессиональный уровень и современные технические возможности испанских урологов. По окончании презентации докладчику были заданы вопросы, касающиеся практических тонкостей выполнения подобных операций. При этом ряд украинских специалистов в порядке дискуссии поделились собственным опытом и предложили свои наработки, касающиеся вопросов хирургического лечения данной патологии.

**И.М. Русинко** (ТМО №12, Днепропетровск) выступил с докладом «Стрессовое недержание мочи у женщин как причина сексуальной дисгармонии супружеской пары. Наш опыт оперативного лечения». В нем автор отметил, что несмотря на то что специалисты достаточно давно пытаются разрешить вопросы, касающиеся стрессового недержания мочи у женщин, однозначно идеальной методики, которая могла бы полностью решить эту проблему, до сих пор не найдено. Определенный прогресс наблюдается в последние годы, когда стали применяться методики с использованием аллотрансплантатов (проленовой сетки). По мнению докладчика, наилучшие результаты были достигнуты при использовании испытанной методики оперативного лечения, предложенной в 1979 г. профессором М.А. Гончаровым. В современной модификации она обеспечивает надежную ангуляцию уретры кожными лоскутами или проленовыми лентами и «муфтой» из передней стенки влагалища. Данная методика технически достаточно проста в выполнении при наличии у хирурга опыта проведения операций на мочевом пузыре, малотравматична, может проводиться у пациенток любого возраста. В результате в послеоперационном периоде женщины отмечают улучшение сексуальной функции.

В докладе д.мед.н., профессора кафедры урологии Донецкого медицинского университета им. Максима Горького П.С. Серняка «Наш взгляд на лечение распространенного уролитиаза» прозвучали данные о работе клиники, касающиеся опыта лечения пациентов с мультифокальным

уролитиазом. В докладе были презентованы опыт, накопленный группой соавторов, и выработанная ими стратегия лечения распространенного уролитиаза. Особенность предложенного метода заключается в одномоментном лечении, позволяющем не только уменьшить количество осложнений, но и сократить расходы на лечение, а также снизить эмоциональную и психологическую нагрузку на пациента. Докладчиком представлены результаты работы клиники за 2000-2009 гг. В этот период 408 больным распространенным уролитиазом было выполнено 709 малоинвазивных и эндоскопических вмешательств. При этом проведено 327 контактных нефролитотрипсий (КНЛТ), восемь антеградных контактных уретеролитотрипсий (АКУЛТ) в мочеточниках, 127 ретроградных контактных уретеролитотрипсий (РКУЛТ) в мочеточниках, 221 экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию (ЭУВЛ) в почках и 25 в мочеточниках. Одномоментные оперативные пособия выполнено у 369 (52,1%) пациентов. Эффективность КНЛТ составила 91,2%, АКУЛТ – 100%, РКУЛТ – 89,6%, ЭУВЛ почки – 68,3%, мочеточника – 43,5%. Результаты работы клиники в лечении данной патологии не только выше средних показателей по Украине, но и соответствуют таковым ведущих европейских эндоурологических центров.

Оживленная дискуссия в зале возникла на пленарном заседании «Лапароскопия в урологии». Это новое для отечественной урологии направление. Оно является альтернативой малоинвазивному лечению пациентов с разными урологическими заболеваниями, даже теми, лечение которых традиционно относили к так называемой открытой хирургии (злокачественные опухоли почек, простаты, реконструктивные вмешательства). Благодаря бурному развитию медицинских технологий эти операции сейчас можно выполнять без больших разрезов, с минимальной операционной травмой, обеспечивая при этом их высокую эффективность. Так, своим опытом в этом вопросе поделился д.мед.н., профессор, руководитель клиники урологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета Ю.П. Серняк, который выступил с докладом «Особенности лапароскопической коррекции последствий ятрогенной травмы мочевого пузыря и мочеточников». Он подробно остановился на особенностях методики лапароскопического выполнения этой сложной операции. Опыт проведения сотрудниками ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД другой реконструктивной операции представил доцент А.З. Журавчак в докладе «Лапароскопическая пластика пиелоуретерального сегмента». В завершение дискуссии на этом заседании прозвучало мнение, что лапароскопическая урология – это перспектива развития урологии на ближайшие годы.

Обзор подготовили  
Мария Арефьевна, Ольга Жигунова

# Чоловіче непліддя – нові перспективи гіагностики

А.М. Гаврилюк, к.б.н., доцент кафедри клінічної імунології та алергології  
Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

М. Курпіш, професор, завідувач відділу імунобіології репродукції та стовбурових клітин  
Е. Віланда; М. Фрончек; А. Вацлавська, Інститут генетики людини, м. Познань, Польща

А. Мідро, професор, завідувач кафедри клінічної генетики медичного університету, м. Бялистоць, Польща

У березні цього року у м. Харкові відбувся симпозіум фахівців із репродуктивної медицини «Допоміжні репродуктивні технології в Україні – 20 років успіху», який зібрав кращих вітчизняних і зарубіжних спеціалістів цієї галузі. Зокрема, доповідь професора Мацея Курпіша, завідувача відділу імунобіології репродукції та стовбурових клітин Інституту генетики людини (м. Познань, Польща) викликала надзвичайно великий інтерес у слухачів. У статті, яку ми пропонуємо вашій увазі, подано матеріал цієї доповіді.

## Транслокації у патогенезі чоловічого непліддя

Балансуючі хромосомні транслокації мають місце у 0,2% у популяції народжених дітей. Реципроні хромосомні транслокації (reciprocal chromosomal translocations, RCT) є найбільш розповсюдженими структурними перебудовами у людини. Частота їх виявлення при амніоцентезі (пренатальна діагностика) становить близько 1:250. Серед неплідних чоловіків з різноманітними порушеннями (наприклад з олігоастенотератозооспермією) та серед пар зі звичними викиднями (у яких був хоч один плід з вадами розвитку) такі транслокації зустрічаються у десять разів частіше. Проте не знайдено кореляції між RCT та якістю сперми, досліджені методом світлової мікроскопії, всупереч факту, що оліготератозооспермія була описана у багатьох носіїв RCT. Аномалії сперматозоїдів на рівні ультраструктурі було виявлено тільки за допомогою електронної мікроскопії у стерильних носіїв RCT [17]. У більшості подружніх пар зі звичними викиднями або вадами розвитку плода, а також неплідних чоловіків з різним ступенем олігоастенотератозооспермією частота RCT була у 19 разів вища [16].

Частота репродуктивних втрат суттєво залежить від продукції високої пропорції гамет із незбалансованим генетичним комплектом, і це може по-різному впливати на рівень виживання різних типів незбалансованих ембріонів чи плодів. Однак невідомо, чи всі носії незбалансованих хромосомні транслокацій є неплідними через втрату здатності до запліднення.

Вплив хромосомних транслокацій на плідність розрінюють як: інтерференція з інактивацією X-хромосоми; контакт з аутосомою; роль генів, включених у транслокацію, у реалізації фертильності функції [17].

Реципроні сегменти в хромосомах, що беруть участь у балансуючих реципроних транслокаціях, під час мейозу розташовуютьсяарами, які формують квадривалентні структури, що можуть сегрегувати у п'ять різних типів: почерговий (в таких випадках утворюються нормальні або балансуючі гамети); суміжний I; суміжний II; 3:1 і 4:0 (всі продукують тільки незбалансовані гамети). У спермальному каріотипі носія RCT, який походить зі специфічних типів мейотичних сегрегацій, формуються так звані сегрегаційні структури. Можна припустити, що формування сегрегаційних структур транслокованих хромосом залежить від: морфології та генетичного вмісту хромосом, задіяних у індивідуальні хромосомні транслокації; локалізації точки розриву на особливій хромосомі; довжини інтерстиціального та транслокованого сегментів і числа та локалізації інверсії [16, 17]. У окремих носіїв RCT пропорція каріотипу сперматозоїдів з різних типів мейотичних сегрегацій визначає склад так званих ділянок сегрегації. Нормальні чи генетично балансуючі гамети продукуються тільки як результат почергового типу, коли RCT-хромосоми сегрегують до одного полюса, а хромосоми з нормальнюю гомологією – до іншого полюса. А в результаті формування таких типів, як сегрегація 2:2 (суміжний I чи суміжний II тип), 3:1 сегрегація (третинна чи взаємообмінна) та 4:0 сегрегація, утворюються тільки хромосомно незбалансовані гамети [10].

За даними літератури, у 85 подружніх пар з реципроними транслокаціями частота сегрегатів була на межі від 20 до 80% для почергового типу, від 4 до 63% для суміжного I, від 0 до 40% для суміжного II, від 0 до 40% для 3:1 та від 0 до 4% для 4:0 [17].

Існує точка зору, що сегрегаційні ділянки транслокованих хромосом великою мірою залежать від локалізації пошкоджень на окремих хромосомах

або пунктів нестабільності на хромосомах, задіяних в індивідуальні RCT [10].

Гамети носіїв незбалансованих реципрокних транслокацій можуть спричинити невдачі репродукції (спонтанні викидні, народження мертвого плода, ранню смерть новонароджено-го або вроджені вади у нащадків, які народилися живими) [10]. Преімплантаційна генетична діагностика (preimplantation genetic diagnosis, PGD) відкриває для носіїв RCT альтернативу пренатального обстеження і можливість визначити долю вагітності генетично незбалансованим плодом. Мета встановлення пренатального генетичного діагнозу полягає в ідентифікації RCT-носія і як наслідок – в зменшенні числа спонтанних викиднів, бо оцінка перспективності вагітності є прямо пропорційною до кількості нормальних сперматозоїдів [16]. Подаємо кілька клінічних випадків.

**Випадок 1.** Одне із завдань даного дослідження полягало у порівнянні пропорції генетично незбалансованих чоловічих гамет (анауплодія) в сперматозоїдах батька і сина, які були носіями родинної балансуючої транслокації  $t(4;5)(p15.1;p12)$ . Потрійне і/або подвійне флуоресцентне забарвлення в гібридизації *in situ* (fluorescence in situ hybridization, FISH) застосувалось для дослідження мейотичних сегрегативних ділянок та частоти анауплодії хромосом X та Y в обох носіїв. Для порівняння паралельно оцінювалася частота анауплодії в групі неплідних та плідних чоловіків. Додатково було зроблено спробу спрогнозувати схильність до генетичної незбалансованості у нащадків, які народилися, що може бути використано у сімейному генетичному консультуванні. Оцінка ризику несприятливого закінчення вагітності в залежності від мейотичних ділянок сегрегації у носія від транслокації може бути використана як ілюстрація природної селекції генетично незбалансованих плодів і виявитися безцінною для генетичного консультування сімей із подібними RCT [17].

Аналіз еякуляту двох носіїв транслокації  $t(4;5)(p15.1;p12)$  показав нормальні параметри еякуляту у батька. Однак у сина тільки 9% сперматозоїдів мали задовільну морфологію, що можна визначити як тератозооспермію. Мейотичні сегреговані ділянки для двох носіїв  $t(4;5)(p15.1;p12)$  були визначені методом FISH з потрійним забарвленням у 4-ї хромосомі і становили  $der(4),5\ der(5)$ . Для носія 1 (син) частота почергового, суміжного I, суміжного II, 3:1 третинного та 3:1 взаємообмінного (зміна послідовностей) типів сегрегацій становила 34,4%; 24,6; 15,5; 10,6 та 9,5% відповідно. Для носія 2 (батько) відповідні послідовності були 34,8%; 23,1; 17,1; 11,1 і 8,6%. Цікаво, що частота окремих деталей каріотипу сперматозоїдів у батька і сина були схожими. Всі можливі комбінації після 2:2 та 3:1 сегрегацій було розглянуто, і більшість спільніх типів сегре-

гацій відповідали почерговому типу. Зафарбовані ділянки нормального та балансуючого каріотипу після почергової сегрегації були ідентифіковані, але ми не можемо зробити жодних висновків після цього аналізу. Ми знайшли невідомі сигнали в 5,4 і 5,3% сперматозоїдів сина та батька відповідно. Решта неідентифікованих сигналів могли бути результатом обмежених можливостей методу чи рекомбінацій. Ми не могли виявити рекомбінації, що стосуються почергового, суміжного I та 3:1 типів сегрегацій. Було можливим ідентифікувати лише рекомбінації в інтерстиціальних сегментах суміжного II типу сегрегацій. Проте репродуктивний успіх цих носіїв не можна передбачити тільки на основі вищеперелічених відмінностей в параметрах еякуляту. Потрібно також брати до уваги субфертильний статус дружин цих носіїв. Також репродуктивні втрати можуть бути результатом додаткових генетичних причин чи факторів зовнішнього середовища, які модифікували сперматогенез у чоловіків з ідентичними транслокаціями. У випадку носіїв  $t(4;5)(p15.1;p12)$  ми переконалися, що внутрішньосімейні варіації впливають на сперматогенез – тільки у сина проявилася тератозооспермія [17].

**Випадок 2.** Було проведено каріотипування 26-річної жінки (ІІІ;6), оскільки у неї в анамнезі зафіксовано один випадок мертвонародження (ІV;6) та два викидні на ранніх строках вагітності (ІV;7;8). Було виявлено RCT  $t(7;13)(q34;q13)$ . Після ідентифікації цієї транслокації у неї мали місце три вагітності, в результаті яких народилися дві дівчинки з вадами розвитку (ІV;9) і такий же хлопчик (ІV;11) – діти померли в перший день свого життя. Також у жінки стався один викиден (ІV;10). Хромосомний аналіз померлої дівчинки виявив продовжене довге плече хромосоми 7 та незбалансований каріотип, який інтерпретували як  $7q34\rightarrow qter$  та трисомію  $13q13\rightarrow qter$ . Було зібрано сімейний анамнез у більш далеких родичів, у яких народжувалися діти з вадами розвитку чи мали місце викидні. У сім'їдалеких родичів (ІІІ;15) перший хлопчик (ІV;18) також народився недоношеним з численними вадами розвитку і помер після народження. Це саме сталося і з дівчинкою (ІV;19). Дослідженням каріотипу у родички при перинатальній діагностиці в ІІ триместрі виявлено незбалансовану транслокацію  $46,XX, der(7)t(7;13)rat$ , яка виникла з родинної реципрокної транслокації  $t(7;13)(q34;q13)$ .

Родовід було складено та узагальнено на основі тривалих спостережень. Було ідентифіковано 45 родичів із 16 різними випадками переривання вагітності. Плоди-носії балансуючих RCT були знайдені в результаті цитогенетичних досліджень у пробанда (ІІІ;6) та її братів і сестер (ІІІ;8,15), її матері (ІІ;3) та сестер і братів матері (ІІ;2,5,8). Увагу привернули три вагітності, які закінчилися двома спонтанними викиднями (ІV;7,8), мертвонароджений 6-місячний плід з вадами

розвитку (IV;6), один викиденъ (IV;10), один мертвонароджений плід (IV;11), одна дитина, яка народилася і відразу померла (IV;9). Рання смерть новонароджених була виявлено і у більш далеких родичів (II;1), (III;3,12,19,25), викидні (III;13,14). Каротипи від рано померлих братів та сестер пробанда неможливо було проаналізувати. У двох рано померлих нашадків (IV;9,19) було виявлено незбалансовані транслокації у формі моносомії 7q34 → qter одночасно з трисомією 13q13 → qter [10].

Пропорцію неуспішних вагітностей можна розрахувати на основі прямого аналізу родоводу, розробленого Stene та Stengel-Rutkowsky (1988). Всі типи патологічних вагітностей, які встановлено, вираховуються і порівнюються із загальним числом вагітностей. Бралися до уваги три типи наслідків патологічної вагітності: генетично незбалансовані народжені діти; некаротиповані мертвонароджені або ті, які померли швидко після народження; викидні. Корекція здійснюється за допомогою елімінаційного індексу випадків. Можливі співвідношення генетично незбалансованих народжених живими нашадків не можуть бути встановлені прямо по родоводу (тому що жоден генетично незбалансований нашадок не розглядається як сумісний з виживанням у даному родоводі), але підраховуються непрямо із зібраних емпіричних даних. Імовірність рівня неуспішних вагітностей можна вирахувати за формулою:

$$p = \frac{a}{n} S = \sqrt{\frac{a(n-a)}{n^3}}$$

де  $p$  – рівень ризику,  $a$  – число неуспішних вагітностей після встановлення наявності хромосомної патології,  $n$  – число всіх вагітностей після встановлення такої,  $S$  – стандартне відхилення [10].

Сперматозоїди здорового 36-річного чоловіка з цієї родини (III;15) з нормальним фенотипом та конституційним каротипом 46,XY, t(7,13) (q34;q13) були обстежені згідно зі стандартами ВООЗ, при цьому показники знаходилися в межах норми. Вони були проаналізовані для виявлення сегрегаційних ділянок (присутність чи відсутність FISH-сигналів, відповідних до хромосом 7, 13, der [7] та der [13]). У результаті отримано різні типи сегрегаційних ділянок t(7,13)(q34;q13). Було знайдено всі можливі 2:2 сегрегації. У 34% проаналізованих сперматозоїдів було виявлено почергову сегрегацію, і це був найпоширеніший сегрегаційний тип. Оскільки триколоровий (жовтий, червоний та зелений) FISH-метод не завжди можна використати для визначення нормальних та балансуючих сперматозоїдів, ми не завжди можемо передбачити співвідношення цих двох типів. Сегреганти типу суміжного I зустрічалися з частотою 23,5%, сегреганти типу суміжного II (без рекомбінацій в інтерстиціальних сегментах) рідше були спіль-

ними (7,2%) і мали нерівне співвідношення між обома типами незбалансованих сегрегантів. Крім того, 1,5% сперматозоїдів виникли в результаті рекомбінацій всередині інтерстиціальних сегментів або (альтернативно) від нероз'єднаних хромосом в анафазі II (FISH-сигнали були ідентичними в обох ситуаціях). Понад 29,4% сперматозоїдів були утворені за допомогою 3:1 сегрегації (13,4% третинний і 16% взаємозамінний типи сегрегації). Усі можливі фенотипи в нерівних співвідношеннях були представлені між 22 та 24 хромосомами сперматозоїдів. Частота виявлення сперматозоїдів з 22 (19,2%) хромосомами булавищою, ніж частота сперматозоїдів із 24 (10,2%) хромосомами. Відсоток сперматозоїдів з 24, -7, +der 7, +der 13 (4,9%) був вищим у сперматозоїдах з 24 хромосомами. У 2% сперматозоїдів були відсутні сигнали [10].

Ми подали аналіз сегрегаційних ділянок реципрокної транслокації t(7,13)(q34;q13) у чотирох поколіннях великої родини з вісімома носіями цієї транслокації (двоє по батьківській лінії, п'ятеро по материнській лінії та один невідомої статі з високою частотою неуспішних вагітностей і з двома генетично незбалансованими мертвонародженими та померлими після народження). Дослідження носіїв мейотичних сегрегаційних ділянок t(7,13)(q34;q13) показало, що каротиповані незбалансовані гамети дають майже всі теоретичні форми незбалансованості. У випадку RCT генетичне консультування може попередити і вирахувати всі типи патології (генетично незбалансованого нашадка, який народився, або при перинатальній діагностиці; некаротиповані викидні; мертвонародження чи ранню смерть дитини). Це можна зробити на основі аналізу сегрегацій у родоводі. Ризик для жінок-носіїв такої RCT становить нижче 0,2%. Ризик мати дитину із синдромом Патау є також низьким для жінок і сягає 0,1%.

У результаті ми встановили рівень ризику близько 0,3% для жінок з двома типами незбалансованих сегрегацій і відсутність ризику для чоловіків-носіїв. Однак такий розрахунок ризику має швидше спекулятивне, ніж конкретне визначення, тому що проконтролювати це припущення можна тільки проаналізувавши понад тисячу осіб з родоводу, що практично неможливо. Оскільки рівень народження життєздатних генетично незбалансованих дітей переважно є низьким, спеціалісти пропонують провести PGD та обговорити з батьками її результати для запобігання викидні. Однак незалежно від рівня ризику народження дитини з вадами, рішення батьків дати потомство, преімплантатна хромосомна діагностика, пренатальна діагностика або готовність прийняти дитину з можливими вадами можуть бути в кожному випадку індивідуальними [10]. Ми встановили, що вирахування мейотичних сегрегацій сперматозоїдів не завжди співпадає зі спостереженнями, які виникають з аналізу

родоводу або теоретичного вирахування ризику згідно з формулою Stengel-Rutkowski. Із цього випливає необхідність виявлення та аналізу мейотичних сегрегацій у сперматозоїдах для правильної оцінки і прогнозу неуспіху репродукції.

**Випадок 3.** Ми зібрали емпіричні дані родоводу з високим (42%) ризиком викиднів із загальної кількості вагітностей (31) у чотирьох носіїв родинної транслокації  $t(2;7)(p11.2;q22.1)$  і опрацювали результати досліджень мейотичних сегрегаційних скupчень в сперматозоїдах одного носія [16].

Було виконано PGD бластомерів від одинично-го циклу інтрацитоплазматичного введення сперматозоїда (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) зі сперматозоїдом цього носія. Ми порівняли відсоток незбалансованих транслокацій, виявлених у сперматозоїдах, із наявністю такої ж генетичної патології в ембріонах, що дало результат після першого циклу ICSI та PGD. Через 9 міс народилася здорована хромосомно нормальна дівчинка [16]. Родовід сім'ї – 43-річний мужчина є носієм балансуючої транслокації  $t(2;7)(p11.2;q22.1)$  (II;10), його 29-річна дружина (II;11) мала два викидні – обидва на 2-му і 3-му місяцях вагітності (каріотипування матеріалу не проводилося). Цей пробанд успадкував хромосомну транслокацію по батьківській лінії. Його батько, 86-річний чоловік, дав потомство – п'ятеро фенотипово нормальних дітей (II;2), (II;4), (II;6), (II;8), (II;10), але в його родині було і п'ять викиднів (II;1). Старша сестра пробанда (II;2) успадкувала від батька сімейну реципрокну транслокацію. У неї було два викидні, один на 8-му тижні і один на 4-му місяці. Один старший брат (II;4) випадково загинув, але у його дружини (II;5) не було викиднів. Другий старший брат (II;6) був також носієм батьківської транслокації. Його дружина (II;7) мала два викидні, один на 5-му місяці та один на 7-му тижні вагітності. Інші члени родоводу були недоступні для генетичних обстежень, однак у дружини старшого брата (II;8) мали місце два викидні, обидва на строках 7-8 тиж. (рисунок).

Представникам цієї родини робили класичне каріотипування G-методом диференційованого забарвлення хромосом (GTG-техніка) лімфоцитів периферичної крові. Місце розриву визначали перед виконанням ICSI, робили обстеження сперматозоїдів пробанда методом FISH з триколірною флуоресценцією. Двадцятидев'ятирічній дружині (II;11) пробанда (II;10) провели перший ICSI-цикл, оскільки у родині її чоловіка спостерігався високий ступінь викиднів. Стимуляцію яєчників проводили рекомбінантним фолікулостимулюючим гормоном та людським менопаузальним гонадотропіном. Дванадцять ооцитів аспірували через пункцию яєчника, при чому десять із них знаходились на стадії метафази II. Дев'ять ооцитів були запліднені та культивувалися 72 год. Методом біопсії було відібрано одну бластомеру від ембріона на стадії восьми клітин. Далі проводили FISH восьми бластомерів з двома послідовними гібридизаціями, одна на кожний ембріон. Перша гібридизація стосувалася задіяних в транслокацію хромосом 2 і 7. У результаті проведених досліджень не було знайдено різниці між нормальними та балансуючою транслокацією. Оскільки нас цікавила ідентифікація хромосоми 21 та хромосом X та Y, у пацієнтів було проведено наступну гібридизацію з відповідними реактивами щодо цих хромосом [16] (табл. 1).

Дослідження сперматозоїдів показало, що 34% з них містили почергові сегрегації, і це був найбільший поширеніший тип (табл. 2). Сегреганти суміжного I типу зустрічалися з частотою 33% випадків. Точні повтори сегрегантів почергового та суміжного I типів повинні відбутися в результаті кросинговера в інтерстиціальних сегментах. Один кросинговер – первинний по відношенню до почергової сегрегації – дає такі сигнали, як і суміжний I тип. У цьому дослідженні ми припускаємо, що ці переворотення загалом компенсиються. Сегреганти суміжного II типу становили 15%. Тільки 12,7% сперматозоїдів продукували сегрегації типу 3:1, і було знайдено всі можливі фенотипи (5,7% третинних

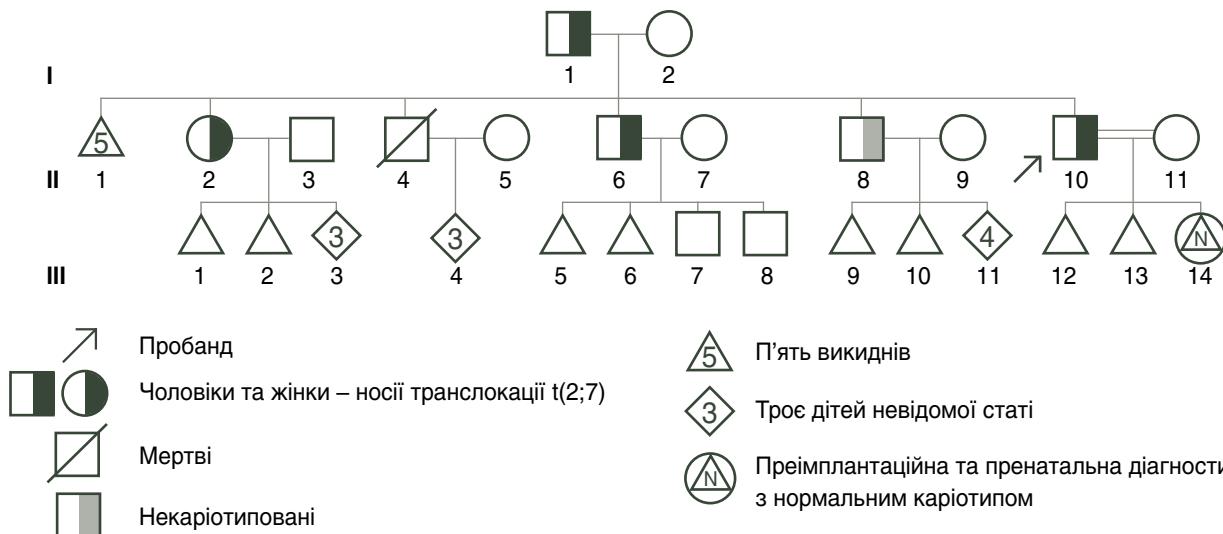


Рисунок. Родовід носія транслокації  $t(2;7)(p11.2;q22.1)$  (за Wiland E. et al., 2008)

Таблиця 1. Преімплантайна генетична діагностика (PGD) бластомерів та каріотипів сперматозоїдів носія t(2;7)(p11.2;q22.1), проведена за допомогою аналізу сигналів, отриманих методом FISH (за Wiland E. et al., 2008)

№ ембріона	Ембріон	FISH-сигнали бластомери	Каріотип ембріона	Каріотип сперматозоїда
1		2p.2p.7p.7p.7q.7q.21.21.X.Y	46.XY or 46.XY.t(2;7)(p11.2;q22.1)pat	23.Y or 23.Y.-2.-7. +der2.+der7
2		2p.7p.7p.7q.7q.7q.X.X	46.XX.der(2)t(2;7)(p11.2; q22.1) pat monosomy 2p11.2 → pter, trisomy 7q22.1 → qter	23.X.-2.+der2
3		2p.2p.7p.7p.7q.7q.21.21.X.X 2p signals too close	46.XX or 46.XX.t(2;7)(p11.2;q22.1)pat	23.X or 23.X.-2.-7. +der2.+der7
4		2p.7p.7p.7q.7q.7q.X.Y	46.XY.der(2)t(2;7)(p11.2; q22.1) pat monosomy 2p11.2 → pter. trisomy 7q22.1 → qter	23.Y.-2.+der2
5		2p.2p.2p.7p.7p.7q.X.Y	46.XY.der(7)t(2;7) (p11.2q;q22.1) pat tetradsomy 2p11.2 → pter. monosomy 7q22.1 → qter	23.Y.-7.+der7
6		Дегенеративне ядро	Немає результату	?
7		2p.2p.7p.7p.7q.7q.21.21.X.Y	46.XY or 46.XY.t(2;7)(p11.2;q22.1)pat	23.Y or 23.Y.-2.-7. +der2.+der7
8		2p.7p.7q.X	Гаплоїд?	?
9		Не виконано PGD	Невідомий	Невідомий

**Таблиця 2. Порівняння результатів методу FISH, отриманих при дослідженні сперматозоїдів та бластомерів за допомогою PGD (за Wiland E. et al., 2008)**

Генотип	Тип сегрегації	Сперматозоїди, %	Бластомери, %
Нормальний/збалансований		34,2	37,5
Незбалансований 2:2	Суміжний I Суміжний I	16,2 17,0 } 33,2	25,0 12,5 } 37,5
Незбалансований 3:1		12,7 Гаплоїд?	0 12,5
Необстежений/немає результата		5,0	12,5

та 7% взаємозамінних сегрегацій). Дослідження методом FISH проводили на восьми бластомерах, хоча запліднених було дев'ять (один ембріон був неінформативний, тому що мав дегенеративне ядро). Завдяки проведенні першій гібридизації та регібридизації було з'ясовано, що три ембріони були нормальні та генетично збалансовані, і їх було трансферовано жінці. Два ембріони імплантувалися. Ультрасонографічно була встановлена потрійна вагітність з близнюками та одинаком. Оскільки проведення PGD не зничило ризик генетично незбалансованої вагітності до нуля, була рекомендована і проведена пренатальна діагностика на строках вагітності 13 тиж. Близнюки були чоловічої статі, носіями батьківської транслокації t(2;7)(p11.2;q22.1); дівчинка народилася з нормальним каріотипом. Після консиліуму (оскільки у жінки виявилася шийкова недостатність та високий рівень ризику викидання) пацієнтці провели редукцію близнюків, гестацію продовжили для однієї дитини. На строках вагітності 38 тиж народилася здорована дівчинка; сьогодні їй вже виповнився один рік [16].

Із вищепередного робимо висновок, що дослідженням збалансованості або незбалансованості генетичного матеріалу ранніх зародків підтверджено дані, які вже були отримані з аналізу мейотичних сегрегацій в сперматозоїдах. Це значить,

**Таблиця 3. Приклади вільних радикалів (за Sanocka D. et al., 2004)**

Вільний радикал	Структура
Оксид азоту	NO•
Діоксид азоту	NO <sub>2</sub> •
Гіпохлорна кислота	ClOH
Гіпобромна кислота	BrOH
Гіпойодна кислота	JOH
Алкоксильний радикал	$\begin{array}{c} \text{C} \\    \\ \text{R} - \text{C} - \text{O}\bullet \end{array}$
Пероксидний радикал	ROO•
Пероксид	ROOH
Супероксиданіон	O <sub>2</sub> •-
Перекис водню	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Гідроксильний радикал	OH•

від інших соматичних клітин. Вони містять дуже високу концентрацію фосфоліпідів, стеролів, на- сичених і поліненасичених жирних кислот, тому сперматозоїди особливо вразливі до пошкоджень, індукованих надмірним виділенням ROS [12].

Під час проходження через епідидиміс ліпідні складові сперматозоїдів підлягають змінам. Таким чином, етерифіковані ліпіди отримують великий фосфоліпідний компонент у хвості епідидиміса та дворазове підвищення молекулярного співвідношення холестерол/фосфоліпіди при міграції сперматозоїдів зі семінофорних труб [12].

У плазматичній мембрани сперматозоїдів виявлено велику кількість поліненасичених жирних кислот, зокрема докозагексаеної (docosahexaenoic acid), яка регулює стан мембрани та відіграє велику роль у сперматогенезі. Інший ліпід мембрани сперматозоїда, фосфатидилсерин, може переміщуватися при капацитації в напрямку або акросомальної, або екваторіальної ділянки. Сперматозоїди також містять десмостерол, який втрачається під час капацитації. Інший фосфоліпід, сфінгомієлін, знижує рівень стеролів і таким чином впливає на якість капацитації; езогенна сфінгомієліназа посилює капацитацію, підтримуючи втрату стеролів та продукцію церамідів [12].

Холестерол виступає як регулятор пластичності та проникності клітинної мембрани. Його витік протягом капацитації полегшує масивне надходження екстрацелюлярного кальцію. Підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію має велике значення для акросомальної реакції. Він посилює активацію протеїнкінази, що сприяє активації фосфоліпази A2 та генерації арахідонової кислоти з мембраних фосфоліпідів. Арахідонова кислота під дією ферментів циклооксигенази та ліпоксигенази перетворюється відповідно у простагландини та лейкотрієни. Підвищення рівня Ca та pH приводить до проходження через мембрану сперматозоїда акросомального вмісту, тобто акросомального екзоцитозу. Якщо це не потрібно, мембрана в ділянці акросоми є захищеною високою концентрацією антифузіогенних стеролів. До ліпідів, які підтримують проникнення сперматозоїда в яйцеклітину, належать також сульфогалактозилсероліпід та лізофосфатидилхолін. Узагальнюючи, можемо сказати, що всі ліпідні компоненти, локалізовані в мембрани сперматозоїда, задіяні в регуляцію дозрівання сперматозоїдів, сперматогенез, капацитацію, акросмальну реакцію та, очевидно, і у проникнення через мембрану яйцеклітини. Ймовірно, посилення ПОЛ у мембрани сперматозоїдів може порушити більшість цих функцій, а в екстремальних випадках повністю пригнітити сперматогенез [12].

Еякулят кожного чоловіка містить такі потенційні чинники посилення виділення ROS, як активовані лейкоцити, прекурсори зародкових клітин чи морфологічно змінені сперматозоїди. З іншого боку, еякулят кожного чоловіка має інтра-

екстраклітинні антиоксиданти ферментативної чи неферментативної природи. Ферментативні та низькомолекулярні антиоксиданти продукуються в еякуляті для знешкодження вільних радикалів (самозахисні механізми). Найбільш важливими антиоксидантами в еякуляті чоловіка є ферментні антиоксиданти – супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза. До низькомолекулярних антиоксидантів належать  $\alpha$ -токоферол;  $\beta$ -каротин; аскорбінова кислота; урати; іони металів, які забезпечують транспорт через мембрану; трансферин; лактоферин; церулоплазмін. При патологічних станах (наприклад запальних процесах урогенітального тракту), зовнішнє утворення ROS призводить до оксидативного стресу сперматозоїдів, який може виснажити антиоксидантну активність. Фінальним ефектом пероксидації є вивільнення ліпідів з мембрани сперматозоїдів. Пероксидація поліненасичених жирних кислот в плазматичній мембрани сперматозоїдів є автокаталітичною, самопоширюваною реакцією, внаслідок якої виникає ризик клітинної дисфункції. Це асоціюється з втратою інтегративності мембрани та її функцій. Перший крок у процесі пероксидації називається ініціацією і полягає у відщепленні атому водню від ненасиченої жирної кислоти. Другий крок – поширення – характеризується виникненням ліпідного алкідного радикалу, що утворюється внаслідок швидкої реакції з киснем у формі ліпідного перекисного радикалу. Останній здатний віднімати атом водню від ненасиченої жирної кислоти з наступним формуванням ліпідного радикалу та ліпідної гідропероксидази. Оскільки пероксидний та алкідний радикали є регенерованими, цикл поширення може продовжуватися або на невизначений час, або тільки у виняткових випадках швидко на одному субстраті. Це потрібно розрізняти. Називається цей процес реакцією радикал-радикал. Продукти ПОЛ, а саме поліненасичених жирних кислот, можуть бути причинними факторами розвитку різних патологічних станів, в т.ч. непліддя, серцевих та мозкових ішемічних/реперфузійних пошкоджень, запальних захворювань суглобів. Перекисне окислення в біологічних мембраних спричиняє порушення структури та функцій мембрани, зменшує її пластичність, інактивує мембранозв'язані рецептори і ферменти та підвищує неспецифічну проникність для іонів. Існує припущення, що ПОЛ декомпенсується в присутності іонів заліза або інших факторів, що містять метал, таких як гем, гемоглобін та міоглобін. Цитотоксичні альдегіди формуються внаслідок гідропероксидної деградації ліпідів. Малоновий диальдегід та 4-гідроксиноненал є гідрофільними і виділяються ліпопротеїнами низької щільності (low density lipoprotein, LDL) у рідинному середовищі. На противагу до малонового диальдегіду та 4-гідроксиноненалу, інші альдегідні продукти ПОЛ є гідрофобними і залишаються в закритій асоціації з LDL, акумулюючись

в мілімолярних концентраціях. Альдегіди в цих підвищених рівнях реагують з білковою частиною молекули LDL, яка називається аполіпопротеїн В. Цей протеїн має негативний вплив, здатен до комплексної структурної перебудови, внаслідок чого формуються окислені форми LDL (ox-LDL). Останні невдовзі розпізнаються LDL-рецептором і виявляють різні прозапальні властивості.

Вплив ПОЛ на функцію сперматозоїдів проявляється таким чином:

- виділення ROS в сім'яну рідину з нейтрофілів або патологічних форм сперматозоїдів може бути причиною неплідності. Високі концентрації пероксиду водню індукують ПОЛ та призводять до загибелі клітини;
- підвищення продукції ROS сперматозоїдами асоційоване зі зниженням мітохондріального мембраниого потенціалу (mitochondrial membrane potential, MMP). У пацієнтів з патологічними параметрами еякуляту суттєво нижчий MMP;
- неплідні чоловіки мають знижену якість сперми, індуковану високим рівнем ROS в еякуляті. Позитивна залежність виникає між посиленням пошкодження сперматозоїдів під дією ROS та високим рівнем цитохрому С, каспаз 9 та 3, які посилюють апоптоз цих клітин у пацієнтів із чоловічим фактором неплідності;
- збільшення продукції вільних радикалів впливає на виділення таких сперматозоїдів із зародкових клітин, які проявляють патологічно високі рівні цитоплазматичної ретенції;
- надмірний вміст ферментів у цитоплазмі, які постачають матеріалом майбутню продукцію ROS редокс-системою плазматичної мембрани сперматозоїдів. Наслідки оксидативного стресу проявляються у зниженні рухливості та запліднюючого потенціалу, індукції пошкодження ДНК та ядра сперматозоїдів;
- перекис водню прямо діє на функцію сперматозоїдів і є ключовим у процесі запліднення в дозо- і часозалежний спосіб. Його низька концентрація підтримує капацитацію, тоді як висока має згубний вплив і ставить крапку в капацитаційному процесі;
- сублетальний вплив оксидативного стресу на параметри рухливості асоційований з переміщеннем в мембрані сперматозоїдів фосфатидилсерину;
- оксидативний стрес зменшує пластичність мембрани [12].

Біопозитивні ефекти вільних радикалів реалізуються фізіологічно при диханні мітохондрій в процесі метаболізму клітини тільки за умови, що їхня концентрація є низькою. Вони впливають на метаболізм простаноїдів, регулюють клітинний ріст, опосередковують передачу сигналів всередину клітини. Вільні кисневі радикали відіграють важливу роль в регуляції тонусу судин та антимі-

кробному захисті. Певні представники ROS можуть також фізіологічно впливати на регуляцію функцій сперматозоїдів, зокрема посилювати їхню здатність зв'язуватися із прозорою зоною. Інкубація сперматозоїдів із низькими концентраціями перекису водню посилює капацитацію, гіперактивацію, акросомальну реакцію та здатність проникати в ооцит [12]. Визначення функціональних змін, спричинених ПОЛ мембрани сперматозоїдів, є потрібним для кращого розуміння їхньої фізіологічної ролі. Це допоможе виробити нову стратегію у терапії чоловічого неплідності [12].

Ми вивчили оксидативний статус у 155 зразках еякуляту, з них 95 – було взято у здорових чоловіків, а 60 – у неплідних. Неплідні чоловіки були поділені на дві групи: пацієнти з нормозооспермією та інфекціями уrogenітального тракту, а також особи з патологічною спермограмою та інфекціями уrogenітального тракту. Вивчали різні фази інфекції: тільки з присутністю бактерій, з присутністю бактерій та лейкоцитів, тільки з лейкоцитами, з іншими запальними маркерами. Ми досліджували число лейкоцитів, кількість бактерій. У сім'яній рідині визначали рівень про-І антиоксидантів та окремих прозапальних цитокінів (інтерлейкінів IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, фактора некрозу пухлини  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]). Вираховували два окиснозалежні індекси супероксиддисмутаза/ксантиноксидаза (SOD/XO) та каталаза/ксантиноксидаза (CAT/XO) по відношенню до специфічної фази інфекції еякуляту в двох групах пацієнтів. Ми довели, що XO-активність підвищується у пацієнтів з патологічною спермограмою, на відміну від групи з уrogenітальними інфекціями та нормозооспермією, де вона знаходилась в межах норми. В останній групі (урогенітальні інфекції і нормозооспермія) окисно-відновні індекси були підвищенні, що корелювало з підвищеним вмістом антиоксидантів. Також в цій групі рівень IL-6 був таким же, як і у чоловіків із нормозооспермією без інфекцій. Це можна пояснити тим, що еякулят нормозооспермальних чоловіків краще відновлюється після інфекцій, ніж патологічний. Можливо, рівень секреції IL-6 може допомогти в прогнозуванні одужання [11].

Наши дані переконують, що:

- уrogenітальні інфекції на пізній стадії у нормозооспермальних пацієнтів можуть привести (свого роду зворотний зв'язок) до переважання рівнів ферментів-антиоксидантів (супероксиддисмутаза, каталаза) над прооксидантами (глутатіонпероксидаза, ксантиноксидаза) в сім'яній рідині, створюючи позитивне оточення для повернення повних функцій сперматозоїдам;
- інфекції уrogenітального тракту неплідних чоловіків можуть стати причиною переважання в еякуляті ферментів із прооксидантною дією, що може служити додатковим негативним фактором втрати сперматозоїдами

- здатності до запліднення і бути поганим прогнозом для майбутньої фертильності;
- прогноз перебігу запалення та його вплив на функцію сперматозоїдів можна визначати через моніторинг окисно-відновних індексів;
  - суттєве підвищення концентрації IL-6 в сім'яній плазмі нормозооспермальних пацієнтів (навіть якби корисне) може вказувати на присутність інфекційного агента в чоловічому репродуктивному тракті та необхідність призначення антибіотикотерапії;
  - лейкоцити в еякуляті, особливо неплідних чоловіків (з патологічною спермограмою), можуть бути додатковим фактором поганого прогнозу фертильності, що може підтвердити доцільність інтенсивної терапії, яка містить антиоксидантні та антизапальні складові [11].

### Ідентифікація генів, що відіграють ключову роль у сперматогенезі

Значну кількість випадків чоловічого неплідя пояснюють ідіопатичною азооспермією або олігоzoоспермією, які можуть мати генетичний характер. Регуляція складного процесу, яким є сперматогенез, відбувається за участю багатьох генів, що підлягають експресії на різних етапах диференціації клітин – мітотичному, мейотичному та післямейотичному, в процесі яких поділи та дозрівання приводять остаточно до формування сперматозоїдів [5, 13]. Ідентифікація генів, які відіграють ключову роль в сперматогенезі, здебільшого відбувається на морських свинках або мишиах, бо у людини це доволі важко зробити з огляду на утруднений доступ до проб тканини з яєчок, а також обмежені можливості дослідження генів у людини. Тому генетичні причини чоловічого неплідя надалі залишаються мало вивченими. Потрібен пошук нових методів, які покращили б ідентифікацію генів, потенційно заангажованих у сперматогенезі, і тим самим оптимізували діагностику, яка є необхідною для правильного вибору лікування неплідних чоловіків.

Експресійні мікроматриці стали важливим дослідницьким знаряддям, яке робить можливим пошук великої кількості генів в рамках геному. Застосування мікроматриць дозволяє ідентифікувати ключові для процесу сперматогенезу гени, їх кореляцію з непліддям, а також виявити потенційні біомаркери, які можуть становити основу для утворення нової діагностичної бази. Одним із перших досягнень, які спираються на аналіз мікроматриці, є список генів, що експресують в гонадах чоловіка і зв'язані з процесом сперматогенезу. Цей список був опублікований 2001 р. [13]. За допомогою мікроматриці Affymetrix U95A було ідентифіковано 85 генів, рівень експресії яких в гонаді (яєчку) чоловіка був значним. Після порівняння з іншими органами їх віднесено до специфічних для чоловічих гонад [14]. При пошуку

генів, важливих для сперматогенезу, в т.ч. для плідності, аналізували також сперматозоїди з еякуляту. Значна кількість чоловіків, які характеризуються нормальними параметрами сперми, мають проблеми із заплідненням, а звичайний аналіз еякуляту базується на визначені кількості, рухливості та морфології сперматозоїдів, що не пояснює причин цих невдач. Відхилення в сперматогенезі, що обмежують плідність, можуть бути виявлені також в транскриптомі сперматозоїдів. Важливим дослідницьким кроком була спроба формування пулу мРНК сперматозоїдів у плідних чоловіків, демонстрація асоціації між профілем РНК у сперматозоїдах і гонаді та вибір генів, ключових у регуляції чоловічої плідності [8]. За допомогою аналізу на мікроматриці ідентифіковано гени, які беруть участь у процесі сперматогенезу і можуть потенційно відігравати роль у неплідді. В одному із початкових досліджень генів, важливих для процесу сперматогенезу, та їх кореляції з чоловічим непліддям спеціалісти опиралися на порівняння профілю експресії генів в тканинах яєчок дорослого та плода. При цьому звертали увагу на гени, які можуть потенційно корелювати з непліддям, а саме: testis specific mitotic centrome-associated kinesin (tsMCAK), RAS-related protein-1A (Rap1A), NYD-SP16, який ще називають spermatogenesis associated 9 (SPATA9), testis pyridoxal kinase (PKH-T), alternative splice variant of bromodomain, testis-specific (BRDT-NY), bubblegumrelated-like (BGR-like). Ген tsMCAK є важливим для сегрегації хромосом під час сперматогенезу і необхідним для проліферації та поділів клітин-попередників сперматозоїдів, а мутація в ньому може призводити до непліддя. Ген NYD-SP16 задіяно у капацитації і акросомальній реакції, підлягає експресії на всіх стадіях клітин сперматогенезу. Показано, що експресія гена NYD-SP16 не виявлялася у пацієнтів із синдромом самих клітин Сертолі (Sertoli cell-only syndrome, SCOS) і блокуванням дозрівання сперматогенезу на його початковій стадії. Однак у пацієнтів зі збереженим сперматогенезом на кожному його етапі експресія була високою, особливо в дорослих сперматогенних клітинах під час сперматогенезу [3, 4, 18].

Показана різниця в рівні експресії генів у групах пацієнтів зі сперматогенними клітинами або без них у яєчку. Це гени deleted in azoospermia-like (DAZL), basonucin (BSN), synaptojanin 2 (SYNJ2), testicular signal transduction and RNA processing (TSTAR), testis specific protein, Y-linked 1 (TSPY1), calmegin (CLGN), bromodomain, testis-specific (BRDT) та protamine (PRM). Вони експресуються в інший спосіб, ніж у пацієнтів із SCOS. У зв'язку з цим визнано, що вони є важливими для гаметогенезу, починаючи з генерації прекурсорних гермінальних клітин, сперматогоніїв, всіх мейотичних поділів та сперматогенезу [7]. Також знайдено інші гени, що експресуються у процесі сперматогенезу, і ця експресія відрізняється у чоловіків

з нормальним та патологічним сперматогенезом. Це гени septin 12 (SEPT12), spermatogenesis associated 17 (SPATA17), Leucine-rich repeats and WD repeat domain containing (LRWD1) [9].

Такі гени є потенційними біомаркерами фертильності чоловіків. Сперматогенез – багатоетапний процес, поділений на три фази: мітотичну, мейотичну та власне сперматогенез, тому клітини на різних етапах своїх поділів проявляють різний профіль експресії генів. Ключовими дослідженнями у виділенні генів, важливих на кожному етапі сперматогенезу, були такі, в яких порівнювали групи пацієнтів плідних з неплідними, що характеризувалися різним ступенем порушення сперматогенезу. Таким чином виділено гени, потенційно важливі для реалізації фази власне сперматогенезу і які можуть бути біомаркерами для визначення типу неплідності. За допомогою мікроматриці комплементарної ДНК (cDNA) визначено групу генів, експресія яких була різною в контрольній групі з повноцінним сперматогенезом та в групі пацієнтів з аплазією сперматогенних клітин та/або їх повною відсутністю. На премейотичному та мейотичному рівнях більш сильні експресії підлягають гени із сімейства deleted in azoospermia (DAZ) та testis specific protein, Y-linked 1 (TSPY), натомість післямейотично збільшено експресію показують гени: protamine 2 (PRM2), transition protein 1 (TNP1) та zona pellucida binding protein (ZPBR) – основні відповідальні за формування та правильне функціонування сперматозоїда [6]. У пацієнтів із мікроделецією фактора азооспермії (azoospermia factor, AZF) також виділено кілька післямейотичних генів, таких як Outer dense fiber of sperm tails (ODF), TNP1 та PRM2, які є важливими для правильного формування сперматозоїда. Їх експресія була суттєво зниженою в обстежуваній групі, яка характеризувалася нестачею післямейотичних клітин, що вказує на їх важливість на цьому етапі сперматогенезу.

Ідентифікацію післямейотичних генів проводила також група китайських вчених, які вивчали експресію генів від десяти здорових добровольців. Ці спеціалісти ідентифікували групу генів, задіяних в капацитації, рухливості сперматозоїдів та взаємодії з яйцеклітинами: A kinase anchor protein 4 (AKAP4), T-complex protein 11 homolog (TCP11), CLGN, member of the heat shock protein 110 family (APG-1), outer dense fiber of sperm tails 2 (ODF2), lactate dehydrogenase (LDHC) [15].

Дослідження експресії генів у плідних та неплідних чоловіків здійснили революцію у попередніх підходах до її вивчення. Завдяки експресійним мікроматрицям ми отримали багато інформації щодо генів, задіяних в процес сперматогенезу, а також потенційно корелюючих з чоловічим непліддям, його підтипами. За допомогою добре гістопатологічно охарактеризованих груп пацієнтів вдалося ідентифікувати гени, що експресують на різних етапах формування гамет і можуть ви-

користовуватися як біомаркери для оптимізації діагностики та лікування непліддя.

## Висновки

- Для оцінки ризику репродуктивних невдач у пацієнтів з транслокаціями пропонується аналіз мейотичних сегрегацій у сперматозоїдах.

- Надзвичайно важливими в прогнозуванні фертильності чоловіка є оцінка рівня бактеріального забруднення його еякуляту і проведення лабораторного визначення окисно-відновних індексів.

- Чоловікам зі зниженою або відсутньою фертильною функцією рекомендується проводити гістопатологічне дослідження біоптату яєчок для виявлення можливих причин порушення сперматогенезу і при можливості здійснювати генетичний аналіз біологічного матеріалу на експресійних мікроматрицях.

## ТЕРМІНОЛОГІЧНИЙ СЛОВНИК [1, 2]

**Акросомальна реакція** – це ключовий етап взаємодії гамет, який закінчується їх злиттям. Вона розпочинається пенетрацією сперматозоїда прозорої зони яйцеклітини та його проникненням через мембрани ооцита (яйцеклітини). Сперматозоїд, нездатний до виконання акросомальної реакції, не може запліднити яйцеклітину. Сперматозоїд повинен зв'язатися із прозорою зоною яйцеклітини двома різними рецепторами на своїй мембрані: перший – це G1-зв'язуючий receptor, який активує фосфоліпазу C $\beta$ 1; другий – receptor до тирозинкінази, який зв'язує фосфоліпазу C $\gamma$ . Зв'язування з рецепторами повинно активувати adenylatcyclазу, що повинно привести до підвищення цАМФ та активації протеїнкінази. Остання активує залежний від насичення Ca $^{2+}$  канал в зовнішній акросомальній мембрані, що сприяє вивільненню Ca $^{2+}$  з внутрішнього вмісту акросоми до цитозолю. Це перший, відносно невеликий підйом рівня Ca $^{2+}$ , який приводить до активації фосфоліпази C $\gamma$ . Продукт гідролізу фосфатидилінозитол-бісфосфату приводить до переміщення протеїнкінази в плазматичну мембрану та її активації. Протеїнкіназа відкриває залежний від насичення Ca $^{2+}$  канал в плазматичній мембрані, що спричиняє другий підйом Ca $^{2+}$ . Отже, протеїнкіназа активує фосфоліпазу A2 з продукцією арахідонової кислоти з фосфоліпідів мембрани. Перегрупування останніх у мембрані сперматозоїда дозволяє йому міцно зафіксуватися на яйцеклітині та проникнути в неї.

**Балансуюча (зрівноважена) транслокація.** Ка-ріотип, який має весь набір генів, але їхнє розташування в межах хромосом відрізняється від нормального, називають збалансованим за хромосомними змінами. Фенотип є нормальним, але буде спостерігатися часткова анеуплодія у певній кількості відсотків статевих клітин з певним ризиком утворення незбалансованих нащадків.

**Взаємозамінність при транслокації** – відновлення хромосом після розриву з неправильним розміщенням сегментів.

**Вільні кисневі радикали (reactive oxygen species, ROS)** – короткоживучі хімічні речовини-посередники, що містять один або більше неспарених електронів, які обертаються навколо осі. Це високореактивні та окислені ліпіди, амінокислоти та карбогідрати, які спричиняють мутації ДНК. Підвищена кількість ROS може утворюватися в живому організмі. Це відбувається за кількома механізмами: біоактивація ксенобіотиками, іонізуюча радіація, запалення клітин, посиленій клітинний метаболізм, декомпартменталізація та транспорт іонів металу, активізація оксидаз та оксигеназ, втрата антиоксидантних властивостей.

**Інверсія** – зміна лінійної послідовності генів на хромосомі внаслідок перевертання тієї чи іншої її ділянки.

**Кatalаза (catalase, CAT)** – ензим, що має антиоксидантну активність, тобто інгібує дію вільних кисневих радикалів.

**Ксантиноксидаза (xanthine oxidase, XO)** – ензим класу оксидоредуктаз, що за певних умов перетворюється на форму, яка може відновлювати молекулярний кисень. Має прооксидантну активність.

**Ліпіди мембрани сперматозоїдів** – головна складова частина білопідного шару мембрани, відповідає за її пластичність та зміни у складі плазматичної мембрани сперматозоїдів, починаючи від епідидимального дозрівання і закінчуєчи їх капацитацією у жіночому репродуктивному тракті (здіяні також у процес проникнення сперматозоїда у яйцеклітину).

**Мікроматриці експресійні** – це метод визначення одночасно експресії багатьох тисяч генів у досліджуваному зразку. На малій планшетці зафіксовані молекулярні зонди, які відповідають послідовностям (секвенціям) певних генів. Пул матричної (кодуючої) РНК досліджуваного зразка переписується на стабільніші молекули, тобто комплементарну ДНК (cDNA), мітиться, а потім гібридизується із зондами, що знаходяться на планшетці. Після гібридизації планшетку поміщають у спеціальний прилад для сканування зображення. Наступним кроком є біоінформаційний аналіз, який проводиться на основі оцінки інтенсивності світіння міченої комплементарної ДНК і демонструє різницю в рівні експресії генів між досліджуваними пробами по відношенню до фону. Цей метод може бути використаний для виявлення різниці в експресії генів в тканині (наприклад яєчка), взятій від хворого до і після лікування.

**Пробанд** – уражена особа, яку розглядають незалежно від родичів при генетичному дослідженні; від неї починають аналіз родоводу.

**Продукти перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).** Найбільш відомим (але не найбільш важливим) продуктом ПОЛ є малоновий диальдегід (MDA).

Є також багато продуктів ПОЛ, наприклад: діено-ві кон'югати та вторинні продукти перекисного окислення, такі як кетони, оксо- та гідроксикислоти, та насычені і ненасичені гідрокарбони (етан, пентан). Найвідомішим з них є біологічно активний 4-гідроксіненонал, який може спричинити різні пошкодження клітин – впливає і на білки, і на ДНК без втрати їхнього генетичного матеріалу. Він є хемоатрактантом для поліморфноядерних лейкоцитів в пікомолярних концентраціях, інгібує проліферацію клітин та є мутагенним.

**Реципрокна (взаємна) транслокація (reciprocal chromosomal translocations, RCT)** – взаємний обмін сегментами між двома розірваними негомологічними хромосомами. Тобто змінюються розташування генів, але не весь генетичний матеріал. Реципрокні (взаємні) транслокації можуть спричинити певні хромосомні синдроми. Прийнято вважати, що цей феномен пов'язаний з ефектом положення генів. Феномен ефекту положення генів полягає в тому, що гени, які опинилися поблизу точок розриву хромосом при формуванні збалансованої аномалії, змінюють свої прояви, тобто в одному оточенні генів їх функція збережена, а в іншому – порушена.

Під час мейозу хромосоми в балансуючих реципрокних транслокаціях доводять свої гомологічні сегменти до квадривалентної форми, які можуть сегрегувати (збиратися, складатися) п'ятьма різними шляхами: почерговим (продукція нормальних або балансуючих гамет), суміжним I, суміжним II, 3:1 і 4:0 (в останніх чотирьох комбінаціях продукуються тільки незбалансовані гамети). В окремих носіїв реципрокних транслокацій певна пропорція сперматозоїдів має каріотип, який є наслідком специфічних типів мейотичних сегрегацій і містить так звані сегрегаційні структури.

Вкрай важливо виявляти збалансовані транслокації, адже нерідко діти, які їх мають, є фенотипічно нормальними, але їхні нащадки мають високий ризик незбалансованих перебудов. Незбалансованою називається така транслокація, яка відбувається, наприклад, між двома акроцентричними хромосомами з утратою ними коротких плечей та утворенням однієї метацентричної хромосоми. Така транслокація називається робертсонівською.

**Сегрегація:** сегрегація 1 – розходження алельних генів під час мейозу, при якому гомологічні хромосоми починають мігрувати до полюсів клітини, в результаті чого члени кожної пари алельних генів потрапляють в окремі гамети; сегрегація 2 – розподіл різних елементів популяції; сегрегація 3 – прогресуюче розмежування на різні ділянки в зиготі ембріона, що формується.

**Супероксиддисмутаза (superoxide dismutase, SOD).** Зміни, які відбуваються в гранулоцитах (в основному нейтрофілах) після поглинання патогенно-го мікроорганізму, спрощено можна представити

так: відбувається активація НАДФ-оксидази, яка зв'язана з цитохромом B558. НАДФ-оксидаза каталізує виникнення аніонної сполуки кисню  $O \cdot^2$ . Внаслідок спонтанної дисмутації або дисмутації, каталізованої супероксиддисмутазою, з цієї сполуки виникає перекис водню, частина якого потім розкладається каталазою на кисень та воду. Загалом супероксиддисмутаза володіє антиоксидантними властивостями.

**Синдром Патау (Patau)** – зустрічається у трьох цитогенетичних варіантах: проста трисомія, робертсонівська транслокація і мозаїчні форми з різним відсотком клітин патологічного клону. Популяційна частота становить 1:7800. Фенотипічно: мікроцефалія, полідактилія, вади розвитку внутрішніх органів. Геніталії – крипторхізм, гіппоплазія зовнішніх статевих органів.

**Синдром самих клітин Сертолі** – один із видів чоловічого непліддя, при якому спостерігається нестача гермінальних клітин у сім'ятворчих канальцях, однак є відповідна кількість клітин Сертолі.

**Транслокація (перебудова)** – структурна хромосомна аберрація, в якій один сегмент хромосоми переміщується до негомологічної хромосоми, в результаті розриваються обидві хромосоми, потім відновлюються, але з неправильним розміщенням. При цьому відбувається обмін генетичним матеріалом. Вони бувають збалансованими і незбалансованими.

**Транскриптом** – це форма молекул РНК, що з'являється в клітині під час транскрипції – синтезу матричної РНК. У залежності від часу, середовища і факторів, які діють на клітину, транскриптом підлягає змінам. Транскриптом в основному використовується для визначення рівня експресії генів за допомогою техніки мікроматриці у відповідному методі (в тканині чи клітинах).

### Література

1. Гречаніна О.Я. Медична генетика / Гречаніна О.Я., Богатирьова Р.В., Волосовець О.П.– К.: Медицина. – 2007. – 534 с.
2. Дорланд І. Ілюстрований медичний словник – українське видання / Дорланд І. – Л.: Видавничий дім «Наутилус», 2003. – 2688 с.
3. Cheng L.J. NYD-SP16, a Novel Gene Associated with Spermatogenesis of Human Testis / Cheng L.J., Li J.M. / Biol Reprod. – 2003. – 68. – P. 190-198.
4. Cheng L.J. Expression of novel HsMCAK mRNA splice variant, tsMCAK gene, in human testis / Cheng L.J., Zhou Z.M. // Life Science. – 2002. – № 71. – P. 2741-2757.
5. Ellis P. Coordinated transcriptional regulation patterns associated with infertility phenotypes in men / Ellis P., Furlong R. // Journal of medical Genetics. – 2007. – № 44. – P. 498-508.
6. Feig C. A new paradigm for profiling testicular gene expression during normal and disturbed human

spermatogenesis / Feig C., Kirchhoff C. // Molecular Human Reproduction. – 2007. – № 13 (1). – P. 33-43.

7. Fox M. Feasibility of global gene expression analysis in testicular biopsies from infertile men / Fox M., Ares V.X. // Molecular Reproduction and Development. – 2003. – № 66. – P. 403-421.

8. Garrido N. Microarray analysis in sperm from fertility and infertile men without basic sperm analysis abnormalities reveals a significantly different transcriptome / Garrido N., Martinez-Conejero J.A. // Fertility and Sterility. – 2009. – № 91 (4). – P. 1307-1310.

9. Lin Y.-H. Identification of ten novel genes involved in human spermatogenesis by microarray analysis of testicular tissue / Lin Y.-H., Lin Y.-M. // Fertility and Sterility. – 2006. – № 86 (6). – P. 1650-1658

10. Midro A.T. Risk Evaluation of Carriers With Chromosome Reciprocal Translocation t(7;13) (q34;q13) and Concomitant Meiotic Segregation Analyzed by FISH on Ejaculated Spermatozoa / Midro A.T., Wiland E., Panasiuk B., Lesniewicz R. et al. // American Journal of Medical Genetics. – 2006. – № 140A. – P. 245-256.

11. Sanocka D. Male genital tract infection: an influence of leukocytes and bacteria on semen / Sanocka D., Fraczek M., Jedrzejczak P., Szumala-Kakol A. et al. // Journal of Reproductive Immunology. – 2004. – № 62. – P. 111-124.

12. Sanocka D. Reactive oxygen species and sperm cells / Sanocka D., Kurpisz M. // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2004. – 2,12. – P. 1-7.

13. Sha J. Identification of testis development and spermatogenesis-related genes in human and mouse testes using cDNA / Sha J., Zhou Z. // Mol. Hum. Reproduction. – 2001. – № 8 (6). – P. 511-517.

14. Su A. Large-scale analysis of the human and mouse transcriptomes / Su A., Cooke M. // PNAS. – 2002. – № 99 (7). – P. 4465-4470.

15. Wang H. A spermatogenesis-related gene expression profile in human spermatozoa and its potential clinical applications / Wang H., Zhou Z. // Journal of Molecular Medicine. – 2004. – № 82. – P. 317-324.

16. Wiland E. Successful pregnancy after preimplantation genetic diagnosis for carrier of t(2;7) (p11.2;q22) with high rates of unbalanced sperm and embryos: a case report / Wiland E., Hobel C.J., Hill D., Kurpisz M. // Prenatal Diagnosis. – 2008. – № 28. – P. 36-41.

17. Wiland E. The Analysis of Meiotic Segregation Patterns and Aneuploidy in the Spermatozoa of Father and Son With Translocation t(4;5)(p15.1;p12) and the Prediction of the Individual Probability Rate for Unbalanced Progeny at Birth / Wiland E., Midro A.T., Panasiuk B., Kurpisz M. // Journal of Andrology. – 2007. – № 28. – P. 262-272.

18. Ying Lu Human testicular protein NYD-SP16 is involved in sperm capacitation and acrosome reaction / Ying Lu, Huo R. // Fertility and Sterility. – 2006. – № 86, suppl.3. – P. 1228-1234.

# Історія розвитку урології в Україні

До 170-річчя Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

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



**З**начного розвитку європейська урологія досягла на початку XIX ст. в результаті широкого втілення в практику інструментальних методів обстеження, розвитку вчення про знеболювання, асептику та антисептику, а наприкінці – завдяки здобуткам рентгенології. Друга половина XIX і початок XX ст. були періодом становлення урології як самостійної науки також і в Україні, що на той час входила до складу Росії.

Значною подією того часу було відкриття в 1863 р. в Одесі першого в Росії і третього в Європі (в Парижі 1830 р., в Лондоні 1860 р.) спеціалізованого відділення хвороб сечових і статевих органів на 25 ліжок, засновником якого був тридцятирічний лікар Т.І. Вдовіковський – учень професора В.А. Караваєва. Відомо, що за перші 25 років роботи відділення в ньому лікувалось 6722 хворих, було проведено 2608 операцій, в т.ч. 703 цистолітомії, 335 зовнішніх і внутрішніх уретротомій, 284 розтини абсцесів промежини і простати, 81 операцію при пухлинах сечового міхура. Летальність була порівняно невисокою і становила 3,5%.

У 1880 р. на медичному факультеті Київського університету почав діяти факультативний курс урології, який послідовно вели приват-доценти О.А. Ростицький, А.К. Флешер, Н.В. Соломко, А.Г. Родзієвський. Через чотири роки в Харківському медичному інституті професор А.Г. Подрез почав читати спеціальний курс лекцій з урології, а у 1887 р. видав перший в Україні підручник з урологією «Хирургические болезни мочевых и половых органов». До заснування урологічної служби у Харкові значних зусиль також доклав професор, завідувач кафедри урології Українського інституту вдосконалення лікарів І.І. Маклєцов; завдяки йому 1919 р. в місті було відкрито урологічне відділення.

Цього ж року перше урологічне відділення було відкрито і в Києві на базі обласної лікарні, яким завідував С.Я. Ратнер, а лікарями працювали Я.Г. Готліб і П.І. Гельфер.

У 1922 р. в Київському інституті вдосконалення лікарів А.А. Чайка почав читати доцентський курс з урології. Він навчався в Санкт-Петербурзі у Військово-медичній академії (1907-1911) у видатного хірурга С.П. Федорова, а 1914 р. захистив докторську дисертацію на тему «До техніки нефротомії». Організувавши і очоливши 1924 р. кафедру урології в Київському медичному інституті, професор започаткував створення Київської



Професор А.А.Чайка (1881-1968)  
(робота художника О.О. Мурашка)

наукової школи урологів, що визначала подальший розвиток урології у нашій країні в цілому. А.А. Чайка заснував і протягом багатьох років керував науковим товариством урологів України, був головою I з'їзду урологів України (1938) та почесним головою II конференції урологів СРСР (1951).

Перебуваючи на посаді головного хірурга евакуаційного пункту 3-го Українського фронту за часів Другої світової війни, головним хірургом Київського окружного госпіталю (1945-1962) та продовжуючи успішно керувати кафедрою урології Київського медичного інституту (до

1960), генерал-майор медичної служби, професор А.А. Чайка отримав великий досвід хірурга-уролога. Він опублікував близько 100 наукових праць, присвячених ушкодженням нирок та інших органів сечовиділення, захворюванням передміхурової залози, сім'яних міхурців, проблемам гнійної хірургії. Ним розроблена оригінальна техніка нефротомії і відновлення сечових шляхів при облітерації. Професор також є автором розділів «Пошкодження і захворювання сечоводів» в Посібнику для практичного хірурга під редакцією С.С. Гирголава (1931) та «Оперативне лікування захворювань простати» в монографії «Оперативна урологія» під редакцією С.П. Федорова, Р.М. Фронштейна (1934). Київська урологічна школа, започаткована А.А. Чайкою, є найбільшою і найплодовитішою в Україні. Прогресивному розвитку київської урології сприяли учні А.А. Чайки: професор О.В. Проскура, професор Ю.Г. Єдиний, доцент В.Н. Склар, професор П.М. Федорченко, академік О.Ф. Возіанов.

Значний внесок у становлення урологічної науки в Україні та в Києві зокрема зробив професор Б.Л. Полонський, який 1947 р. організував перше у нашій країні онкоурологічне відділення, а в 1965 р. очолив відділ онкоурології Київського науково-дослідного інституту урології. Ним опубліковано близько 100 наукових робіт. Він вдосконалив та запровадив до клінічного застосування операції видалення та резекції сечового міхура, променеву терапію в комбінованому лікуванні раку сечового міхура, пункцийну біопсію передміхурової залози. Працюючи з 1968 р. завідувачем відділу уротуберкульозу Київського інституту туберкульозу, Б.Л. Полонський уперше в Україні провів органозберігаючі операції при туберкульозі нирок та придатка яєчка.

Важливим етапом розвитку вітчизняної урології стало створення (1965) Київського науково-дослідного інституту захворювань нирок та сечовивідних шляхів (урології), нині ДУ «Інститут урології НАМН України». Першим його директором став учень професора А.А. Чайки, професор Ю.Г. Єдиний. Він очолив також відділ сечокам'яної хвороби інституту і всю свою наукову діяльність присвятив дослідженню цієї проблеми. Зокрема професором було запропоновано протеолізно-іонну теорію розвитку уролітазу, розроблено методики висхідного літолізу уратних та фосфорнокислих каменів, метафілактики сечокам'яної хвороби. У 1961 р. Ю.Г. Єдиний першим в світі розробив метод електрогідрравлічної літотрипсії та апарати «Урат-1» і «Урат-2» для руйнування каменів сечового міхура та «Байкал» для руйнування каменів сечоводу. Цей принцип згодом було покладено в основу сучасного методу екстракорпоральної літотрипсії, що сьогодні став всесвітньо визнаним способом лікування сечокам'яної хвороби.

Професор С.Д. Голігорський (1911-1985) працював заступником директора інституту і завіду-

вачем відділення хірургічної нефрології (1966-1973) та одночасно очолював кафедру урології Київського медичного інституту. Він активно працював над проблемами діагностики урологічних захворювань, лікування піелонефриту, ниркової недостатності. С.Д. Голігорський є автором відомих монографій «Очерки урологической диагностики» (1966), «Избранные главы нефрологии и урологии» (1968-1973) та ін.

У період з 1969 до 1987 р. директором інституту урології був професор В.С. Карпенко, який уперше в світі описав нову хворобу – склероз передміхурової залози, визначив її етіологію, патогенез, клініку, діагностику, запропонував і упровадив ефективні методи лікування. ВООЗ внесено її у «Міжнародну класифікацію хвороб, травм і причин смерті» як нову нозологічну одиницю під шифром 602.8 (1983).

Значне місце в науковій діяльності В.С. Карпенка займали проблеми гідронефрозу та уретерогідронефрозу. Вивчення етіології і патогенезу цих захворювань дало змогу розробити та упровадити у практику клініко-функціональну класифікацію гідронефрозу, дати принципову оцінку багатьом паліативним операціям та визначити найбільш радикальні. При уретерогідронефрозі вченим була описана рентгенологічна класифікація, досконально вивчено морфологічний стан сечовода та його функціональні особливості за допомогою операційної електроміопієлоуретерографії, винайдена нова операція – створення інтрамурального відділу сечовода з уретeroцеле. Наукові праці останніх років були присвячені вивченю впливу радіаційного забруднення після аварії на Чорнобильській АЕС на перебіг урологічних захворювань.

У 1987 р. Інститут очолив професор О.Ф. Возіанов – вихованець наукової школи професора А.А. Чайки. Дослідницький шлях О.Ф. Возіанова пов’язаний з кафедрою урології Київського медичного інституту



Академік О.Ф. Возіанов

(тепер Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця), де він працював асистентом, доцентом, професором, а з 1979 р. – завідувачем кафедри. На базі цієї кафедри були засновані лабораторії радіонуклідної (1972) та термографічної (1983) діагностики урологічних захворювань, а в інституті урології відкриті перші в Україні відділення екстракорпоральної літотрипсії (1990) та ендоскопічної урології (1998).

Професор розробив класифікацію передраку простати та сечового міхура. Коло наукових інтересів академіка О.Ф. Возіанова охоплює багато питань теоретичної та клінічної урології. Він є автором близько 30 патентів, понад 750 наукових праць, 50 монографій. Серед останніх – «Хірургия рецидивного нефролітиаза» (1984), «Основы практической урологии детского возраста» (1985), «Передрак та ранні форми раку сечового міхура» (1994), «Атлас-руководство по урологии» (2002), «Гостра ниркова недостатність» (2003), «Рак передміхурової залози» (2004), «Диагностика и гормонотерапия рака предстательной железы» (2004), «Невідкладна урологічна допомога» (2006), два видання підручника «Урологія» та ін.

О.Ф. Возіанов – засновник та президент Академії медичних наук України (1993-2011), президент Асоціації урологів України, головний редактор журналу «Урологія», активний член Міжнародного, Європейського та Американського урологічних товариств. Він обраний членом Російської, Білоруської, Бразильської академій медичних наук, Польської академії медицини, почесним членом експертної ради Міжнародного біографічного центру (Кембрідж, Велика Британія).

За оцінкою Міжнародного біографічного інституту, 1996 р. академік був визнаний одним із 500 найбільш впливових і видатних учених світу і «Людиною року».

О.Ф. Возіанов – герой України, кавалер орденів «Держава», Ярослава Мудрого, заслужений діяч науки України, двічі лауреат Державної премії України в галузі науки та техніки. Він нагороджений американською «Золотою медаллю» за внесок в науку та медицину, Золотою зіркою Альберта Швейцера, орденом «За заслуги» Італійської республіки, орденом Петра Великого I ступеня та ін.

Сьогодні до складу інституту урології входять відділи дитячої урології, запальних захворювань, онкоурології, рентгенендоурології, секспатології та андрології, епідеміології та організаційно-методичної роботи, лабораторії біохімії, імунології, нейроурології, патоморфології, мікробіології та вірусології. Інститут має статус головного з проблеми урології МОЗ України і є науково-організаційним центром усієї урологічної служби країни.

Продовжуючи розповідь про історію вітчизняної урології, слід повернутись до Харківської школи на чолі з професором А.Г. Подрезом. Його учні, професори Ф.О. Клепіков та В.І. Шаповал ретельно розробляли питання хірургічного лікуван-

ня гіперплазії передміхурової залози, діагностики та лікування сечокам'яної хвороби та невідкладної допомоги урологічним хворим. Монографія Ф.О. Клепікова «Неотложная помощь в урологии» (1988) зайняла чільне місце серед провідних видань з урології в Україні. Ale найбільш яскравою сторінкою історії Харківської урологічної школи є досягнення її послідовника Ю.Ю. Вороного. Йому належить пріоритет виконання першої в історії людства трансплантації трупної нирки. Ця операція була виконана в 1933 р. Молода пацієнтка, яка отруїлася сулемою, була госпіталізована у відділ невідкладної хірургії в непрітомному стані і з анурією. Завідувач хірургічного відділу Ю.Ю. Вороний зробив сміливий крок, пересадивши їй нирку, вилучену з трупа 60-річного чоловіка зі смертельною гострою черепно-мозковою травмою. Технічно пересадка нирки була зроблена досконало, і нирка деякий час функціонувала навіть з ознаками клінічного покращання стану хворої. Однак це виявилось тимчасовим, і жінка померла на 6-й день після отруєння. Даним клінічним експериментом науковець довів, що свіжі трупні нирки здатні функціонувати після пересадки новому господарю. Ученим багатьох країн світу, в т.ч. вітчизняним, знадобилося ще три десятиріччя, щоб трансплантація трупної нирки увійшла в клінічну практику.



Професор К.А. Великанов

Одеську науkovу школу урологів багато років гідно представляв професор К.А. Великанов. Він першим в СРСР виконав перитонеальний діаліз при гострій і хронічній нирковій недостатності (1964), здійснив інtestинальну пластику сечового міхура, упровадив оригінальні операції при міхурово-сечовідному і міжсечовідному рефлюксах, а також методи уродинамічних досліджень. К.А. Великанов вперше в Україні впровадив в клінічну практику трансуретральну резекцію та кріодеструкцію простати. За його підтримки професором Ф.І. Костевим в Одесі було відкрито регіональний центр трансплантації нирки (1997).

Вагомий внесок у розвиток урології України зробив представник Дніпропетровської наукової школи урологів, член-кореспондент Академії медичних наук України (1994), професор (1974) О.В. Люлько. Він очолив кафедру урології (1974),

а згодом став проректором з наукової роботи Дніпропетровської державної медичної академії, віцепрезидентом Асоціації урологів України, заступником головного редактора журналу «Урологія».

О.В. Люлько вивчає проблеми сечокам'яної хвороби, неспецифічних запальних хвороб сечової та статевої систем, пластичної та відновлювальної урології, дитячої урології, онкоурології, андрології. Його наукові розробки виконуються на рівні світової новизни. Він є співавтором багатьох патентів та двох відкриттів – «Явище утворення біля капсули ниркового тільца лімфатичних капілярів» (1999) та «Властивість каменів нирок як біологічних об'єктів проявляти пружно-в'язкопластичні деформації» (1999). Учений написав велику кількість наукових праць, в т.ч. понад 50 монографій, два видання підручника «Урологія». Найбільш значними з його праць є монографії «Атлас операцій на органах сечостатевої системи» (1972), «Пошкодження органів сечостатевої системи» (1981), «Основи практичної урології дитячого віку» (1984), «Хірургія урогенітальної травми» (1994), «Морфогенез сечокам'яної хвороби» (1999), «Хірургічна андрологія» (2005).



Професор О.В. Люлько

Створенню наукової урологічної школи в Донецьку присвятив свою діяльність професор П.С. Серняк, який 1971 р. вперше в Донецькому медичному інституті організував і очолив кафедру урології.

У 70-80-х роках професором П.С. Серняком були винайдені і впроваджені сучасні принципи хірургії доброкісної гіперплазії простати і лікування гострої ниркової недостатності, створено відділення гострої ниркової недостатності. Велику увагу науковець приділяв розробці нових положень комплексного лікування найбільш складних форм сечокам'яної хвороби (двохічний і коралоподібний нефролітіаз) та уросепсису; ним сформульовані принципи білатеральної нефректомії з наступним програмним гемодіалізом і пересадкою нирки у хворих з цією патологією. Підвищений виробничий травматизм у Донецькому регіоні з



Професор П.С. Серняк

гірничодобувною промисловістю визначив розробку в клініці методик лікування травм нирок і сечовивідних шляхів, зокрема пластичних операцій при повних і протяжних структурах уретри. У 1981 р. професор організував відділення надання допомоги пацієнтам з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності, в якому проводяться гемодіаліз і пересадка нирки. Він є автором великої кількості наукових праць, у т.ч. монографій і патентів. Понад 30 років П.С. Серняк очолює Донецьку обласну асоціацію урологів.

На сьогоднішній день в Україні працюють кафедри та доцентські курси урології у 18 вищих державних медичних навчальних закладах, а в цілому в системі МОЗ налічується понад 7000 урологічних ліжок та майже 2000 спеціалістів-урологів. Таким чином, країна має значний потенціал урологів-учених і практикуючих лікарів.

Рівень розвитку вітчизняної урології неупинно підвищується і наближається до європейського. Покращується оснащеність урологічних клінік сучасним обладнанням, що дає можливість запроваджувати та поширювати новітні медичні технології, зокрема сонографічні та доплерографічні дослідження, комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію, екстракорпоральну та інтракорпоральну літотрипсію, ендоскопічні та перкутанні втручання. Сучасні медикаментозні методи діагностики і лікування сьогодні стали вже повсякденними в практиці провідних клінік багатьох обласних та міських урологічних відділень країни.

Позитивні зрушення відбуваються і в науково-інформаційному просторі – регулярно видаються журнали «Урологія», «Здоровье мужчины», «Медицинские аспекты здоровья мужчины». Збільшується представництво українських урологів в міжнародних асоціаціях і кількість провідних фахівців, які тепер вже регулярно беруть участь у різного рівня форумах вітчизняних спеціалістів. Все це дає змогу сподіватись, що і сучасна вітчизняна урологія згодом також впише свою гідну сторінку в історію світової урологічної науки.

# Активный контроль – оптимальная стратегия лечения начальных стадий рака простаты

А.С. Переверзев, д.мед.н., профессор кафедры урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования



Поскольку раку простаты (РП) присущи выраженная гетерогенность и множество индивидуальных особенностей, для выбора оптимального метода лечения необходимо максимально достоверно определить его важнейшие биологические характеристики: степень распространенности и агрессивность течения.

Клиническая практика и ряд сообщений авторитетных исследователей последних лет указывают на возможность использования режима активного контроля РП для тех пациентов, у которых выявлены начальные стадии заболевания. Основанием для проведения такой охранительной тактики является ряд причин. Во-первых, приблизительно у 25% мужчин старше 60 лет обнаруживают «молчаливый» или «доброкачественный» РП. Во-вторых, согласно статистике, такие асимптоматические виды выявляют у одного из шести мужчин, в то время как один из 33 пациентов умирает от этой злокачественной опухоли. В-третьих, для некоторых больных с уровнем простатспецифического антигена (ПСА)  $< 3$  нг/мл в течение последующих 15 лет вероятность смерти вследствие причин, не касающихся РП, повышается в 150 раз. Интересен и тот факт, что эти пациенты имеют в 10-12 раз более низкую вероятность умереть от РП, чем лица с начальным уровнем ПСА  $> 3$  нг/мл. Процентное соотношение мужчин, которые умерли от РП, в группах со значениями ПСА 2-2,9; 1-2 и  $< 1$  нг/мл составляло 0,3; 0,1 и 0,04% соответственно [1].

Активный контроль РП является оптимальной современной терапевтической стратегией для пациентов с ранней асимптомной стадией заболевания.

Многие дискуссионные вопросы относительно распознавания начальных стадий РП касаются оправданности использования данной стратегии. В качестве аргументов приводятся доводы, что большинство выявленных новообразований не характеризуются выраженной агрессивностью,

остаются десятилетиями в «молчаливом диапазоне», и больной скорее умрет от причин, не связанных с РП.

Имеется еще ряд доказательств того, что при выявлении РП зачастую применяется тактика «перелечивания», т.е. используется радикальная либо лучевая терапия, что сопряжено с ненужными финансовыми затратами и с риском развития многих осложнений. В частности, при выполнении радикальной простатэктомии, которая вошла в клиническую практику около 30 лет тому назад и признана золотым стандартом лечения локального РП, часто наблюдаются опасные и трудноликвидируемые осложнения.

Несмотря на многолетний опыт и усовершенствование техники выполнения позадиллонной радикальной простатэктомии, в большинстве специализированных клиник после применения данной методики у пациентов имеют место такие осложнения или их последствия:

- недержание мочи – от 3 до 74%;
- сужение пузырно-уретрального анастомоза – от 1 до 10%;
- расстройства эрекции – в среднем до 30%;
- недержание кала – до 18%;
- боль в нижних конечностях невралгического генеза – до 25%;
- повреждения прямой кишки – до 11% [2].

Эти сведения приведены в работах авторитетных специалистов – инициаторов разработки метода радикальной простатэктомии [4]. Кстати, при этом авторы не упоминают о сложностях и рисках, связанных с остановкой кровотечения при перевязке дорсального венозного комплекса. С обильными кровотечениями приходится сталкиваться практически всем начинающим урологам, осваивающим технику удаления предстательной железы, пораженной раком. Кроме того, представляет опасность и ряд других осложнений – тромбоэмбические, лимфоцеле, обострение сердечно-сосудистых заболеваний.

Тяжелые осложнения возникают при проведении наружной лучевой терапии. Частота их развития колеблется от 15 до 35% у пациентов с низким риском РП.

Наиболее частыми побочными эффектами при применении наружной лучевой терапии являются:

- потеря потенции – до 50%;
- ректальное кровотечение – от 2 до 15%;
- тяжелые последствия лучевого воздействия на мочевой пузырь и прямую кишку (при общей дозе 74 Гр) – 3% [3].

Если принять во внимание, что в большинстве лечебных учреждений Украины отсутствуют современные рентгеновские установки, то лучевую терапию начальных стадий РП в нашей стране следует исключить из арсенала методов лечения этой патологии.

Благодаря раннему диагностированию РП за счет широкого использования биомаркера ПСА, радикальную простатэктомию выполняют у 70% больных. Необходимо отметить наличие ряда неблагоприятных последствий, возникающих при проведении радикальной простатэктомии:

- на ранних стадиях РП опухоль имеет небольшие размеры, медленно растет, заболевание протекает асимптоматически;
- у 30% пациентов отмечается биохимический рецидив;
- многие мужчины после операции нуждаются в дополнительной гормональной терапии с присущими ей тяжелыми осложнениями;
- у 20% больных, которым не выполняли радикальную простатэктомию, существует вероятность умереть не от РП, а вследствие каких-либо других причин.

Перечисленные выше особенности послужили дополнительными аргументами в пользу разработки программы активного контроля.

Выход из создавшегося положения, при котором доклиническое распознавание РП стало неоспоримым фактом, а методы агрессивного лечения небезопасны, найден благодаря разработке нового тактического подхода к лечению этой патологии – осуществлению тактики активного контроля.

Подтверждением правомочности проведения данного вида терапии служат рекомендации Европейской ассоциации урологов (2007), а также ассоциаций урологов ряда стран: Бразилии (2006), Франции (2006), Финляндии (2007), Нидерландов (2007), Великобритании (2008), Германии (2010).

В их основу положен единственный критерий – низкий риск развития РП, для выявления которого необходимо наличие:

- уровня сывороточного ПСА  $\leq 10$  нг/мл;
- стадии опухоли T1-T2a;
- суммы баллов по шкале Глиссона  $\leq 6$ .

Такие показатели являются идеальными для осуществления тактики активного контроля.

Однако всегда ли возможна их оценка в повседневной клинической практике?

Анализ собственных исследований группы пациентов (31 человек) на протяжении 7 лет дает основание полагать, что критерии для применения активного контроля можно расширить. Так, основными условиями для использования данной стратегии являются:

- стадия опухоли T1c-T2aN0M0;
- объем опухоли до 0,5 см<sup>3</sup>;
- < 20% опухолевой ткани в биопсийных столбиках;
- уровень ПСА  $< 20$  нг/мл;
- низкая градация по шкале Глиссона ( $< 6$  баллов);
- возраст старше 70 лет;
- асимптомное течение РП;
- непальпируемая при ректальном исследовании опухоль и отсутствие уплотнений в долях простаты.

Каковы же принципы контроля за течением РП?

В первые два года наблюдения каждые 3 мес необходимо проводить регулярное измерение уровня сывороточного ПСА и пальцевое ректальное исследование; начиная с третьего года наблюдения можно ограничиться 6-месячным интервалом. При стабильных значениях ПСА через 12-18 мес следует выполнить биопсию простаты. Как показывает наш опыт, выявление  $> 6$ -7 баллов по шкале Глиссона свидетельствует о прогрессировании опухоли и, следовательно, о необходимости прекращения программы активного контроля. Дополнительными показаниями для ее завершения являются: скорость увеличения уровня ПСА  $> 2$  нг/мл/год и время его удвоения ( $> 0,4$  нг/мл), а также наличие  $> 50\%$  опухолевой ткани в биопсийном столбике.

Агрессивное лечение (в основном гормональную терапию) применяют как при наличии показаний, так и при настойчивом желании пациентов. Для выхода из группы активного контроля их аргументы, как правило, однотипны. Так, беспокойство, различные виды тревоги и депрессия в равной степени сопровождают тех больных, у которых диагностировали раковую опухоль независимо от ее размеров и клинических особенностей. По-видимому, все мужчины независимо от избираемого вида лечения обеспокоены возможным развитием рецидива РП или прогрессированием заболевания. В период проведения активного контроля такие опасения у пациентов возникают чаще, поскольку их ежедневно тревожит вопрос: «Почему меня не лечат?». В таком случае врач должен подробно разъяснить больному РП природу его заболевания, которое, как правило, характеризуется низким уровнем риска. Однако хотя это и является лучшим способом преодоления психологических проблем, необходимо учитывать культурные, социальные, интеллектуальные различия каждого пациента.

Особого внимания заслуживают сведения L. Weibach и J. Altwein (2009) о частоте и причинах перехода к активному лечению больных из группы активного контроля [4] (табл.).

В группе наблюдавшихся нами больных только у двоих (6,4%) мужчин возникла необходимость перехода к активному лечению.

В настоящее время основательно изменился принцип осуществления активного контроля, который предусматривает не только проведение динамического наблюдения. Пациентам проводят вспомогательное лечение, направленное на предупреждение прогрессирования клона опухолевых клеток. С этой целью больные получают препараты – ингибиторы 5α-редуктазы, которые препятствуют превращению тестостерона в дигидротестостерон – основной метаболит, поддерживающий репликацию опухолевых клеток. Лишенные энергетического источника опухолевые клетки сминаются, однако не подвергаются тотальной гибели. Применяемые для лечения новообразований предстательной железы два типа ингибиторов 5α-редуктазы имеют различный терапевтический эффект. Так, финастерид (проскар) способен ингибировать только 2-й тип изоэнзима 5α-редуктазы. В то же время при сохраняющейся активности 5α-редуктазы 1-го типа поддерживается выработка до 30% тестостерона, который образуется в экстрапростатических тканях с конверсией его в дигидротестостерон.

Дутастерид (аводарт), синтезированный около 10 лет назад, оказывает ингибирующее воздействие на оба типа изоэнзимов 5α-редуктазы с полным исключением превращения тестостерона в дигидротестостерон.

На момент установления диагноза предсказать исход локальной или многоочаговой микроскопической неоплазии простаты с низкой градацией по шкале Глиссона (относительно вероятности ее прогрессирования) сложно или вовсе невозмож-

но. Динамически проводимый активный контроль имеет такой же недостаток. Упомянутые выше критерии, используемые для включения пациентов в программу активного контроля, верны только для эмпирического вывода о применении данной тактики, однако с их помощью невозможно оценить агрессивность опухоли. Общий уровень ПСА и период его удвоения (< 2 лет) трудно интерпретировать в отдаленной перспективе. Более того, применение активного контроля без какого-либо лечения потенциально позволяет опухолевым клеткам изменяться на молекулярном уровне с вероятным повышением агрессивности.

Ряд клинических сообщений последних лет показывает, что развитие высокодифференцированного (6 баллов по шкале Глиссона) локализованного РП с небольшим объемом опухоли [1] можно предупредить, применяя ингибиторы 5α-редуктазы, и [2] остановить рост образования до полной ремиссии [5].

В двух сравнительных исследованиях изучали применение дутастерида (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) и финастерида (Prostate Cancer Prevention Trial) с целью первичной химиопрофилактики раннего РП. В результате было отмечено, что частота развития заболевания в первом исследовании после 4 лет лечения составила 22,8% и была сопоставима с результатами лечения финастерилом (24,8%) после 7 лет терапии [6].

Анализ результатов этих исследований показал профилактический эффект от использования данных препаратов относительно редукции клеток РП в клон хорошо дифференцированных (6 баллов по шкале Глиссона).

Актуальным остается вопрос о роли ингибиторов 5α-редуктазы в лечении пациентов с РП, находящихся в процессе активного контроля. Так, в исследовании, проходившем в 2011 г. с участием 288 мужчин с ранним РП, задействованных в программе активного контроля, была проведена сравнительная оценка

**Таблица. Данные о переходе к активному лечению пациентов с локально ограниченным РП [4] (с изменениями)**

Автор, год	К-во пациентов	Прогрессия, %	Причины перехода к активному лечению	К-во пациентов
Choo et al., 2002	206	17	Клиническое прогрессирование заболевания	15
			Повышение уровня ПСА	16
			Гистологическое повышение градации по шкале Глиссона	5
			По собственному желанию	23
Chen et al., 2003	52	8	Прогрессирование заболевания	4 (один случай – с костными метастазами)
Khan et al., 2003	78	29	По собственному желанию	Все больные
Patel et al., 2004	88	25	Прогрессирование заболевания	17
			Страх	7
			Страх и другие причины	7

времени перехода к активному лечению (вследствие прогрессирования заболевания) ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы и без такового [7].

Результаты оказались следующими: у пациентов, получавших лечение ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы, отмечался вдвое меньший срок появления патологического прогрессирования заболевания и, следовательно, более длительный период активного наблюдения.

Показания к активному лечению:

- появление или увеличение выраженности симптомов нижних мочевых путей;
- повышение уровня ПСА;
- увеличение градации по шкале Глиссона ( $> 7$  баллов);
- повышение процента опухолевой ткани в биопсийных столбиках;
- увеличение числа биопсийных столбиков с раковыми клетками;
- настойчивое желание пациента.

Таким образом, на современном этапе дифференцированного подхода к лечению РП активный контроль у тщательно отобранных больных является не только популярной, но и необходимой стратегией.

В случаях перехода к активному лечению его результаты оказываются сравнимыми по эффективности с таковыми при первоначально избранной агрессивной тактике.

## Литература

1. Bul M., Leeuwen P.J., Zhux Prostate cancer incidence and disease – specific survival of men with initial prostate specific antigen less than 3,0 ng/ml who are participating in ERSOC Rotterdam // Eur. Urol. – 2011. – № 59. – P. 498-505.
2. Walsh P.C., de Weese T.L., Eisenberger M.A. Clinical practice. Localized prostate cancer // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 2696-2705.
3. Zelefsky M.J., Chan H., Hunt M. et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer // J Urol. – 2006. – Vol. 176. – P. 1415-1419.
4. Weibach L., Altwein J. Aktive überwachung oder active Therapie beim lokalen Prostatakarzinom? // Deutsches Arzteblatt Int. – 2009. – Vol. 106(2). – P. 371-376.
5. Cussenot O., Comperat E., Bitker M.O., Roupert M. From active surveillance to the concept of secondary prevention // Eur Urol. 2011. – № 59. – P. 568-571.
6. White W.M., Kim E.D. Evolving role of 5-alpha reductase inhibitors in chemoprevention // Nat Rev Clin Oncol. – 2010. – № 7. – P. 487-488.
7. Finelli A., Trottet G., Lawrentschuk N. et al. Impact of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors on men followed by active surveillance for prostate cancer // Eur. Urol. – 2011. – № 59. – P. 509-514.

## ДАЙДЖЕСТ

### Сенсибілізатори інсуліну можуть зменшувати втрату м'язової маси у літніх чоловіків з цукровим діабетом

Мета дослідження полягала у вивчені змін загальної м'язової маси тіла і в кінцівках у літніх чоловіків із порушенням глікемії натще або цукровим діабетом, а також у визначенні впливу на них протидіабетичної терапії.

Всього у мультицентрому лонгітудинальному когортному дослідженні брали участь 3752 чоловіки віком 65 років і старше, які знаходились на амбулаторному режимі. На початку трайлу глікемічний статус був класифікований як нормоглікемія, порушення глікемії натще, недіагностований/нелікований цукровий діабет, лікований цукровий діабет. Застосування інсулінових сенсибілізаторів (метформіну та/або тiazолідиніонів) оцінювалося за виписаними на них рецептами. Зміни загального обсягу м'язової маси і в кінцівках були зафіксовані за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії, проведеної на початку дослідження і через  $3,5 \pm 0,7$  року.

Когорта досліджуваних включала 1853 пацієнти з нормоглікемією, 1403 – з порушенням глікемії натще, 234 – з нелікованим цукровим діабетом, а також 151 хворого на цукровий діабет, яким була призначена терапія сенсибілізаторами інсуліну, і 111 осіб з цукро-

вим діабетом, пролікованим без інсулінових сенсибілізаторів. Чоловіки з нелікованим цукровим діабетом, пролікованим захворюванням без використання сенсибілізаторів інсуліну, або з порушенням глікемії натще мали вищий відсоток втрат загальної м'язової маси тіла і в кінцівках ( $p \leq 0,05$  у порівнянні з нормоглікемічними дослідженнями). Ступінь втрати м'язової маси для даної категорії хворих залишався високим навіть після корекції супутньої патології і факторів способу життя. На відміну від цього відсоток втрат загальної м'язової маси і в кінцівках у чоловіків з цукровим діабетом на фоні терапії інсуліновими сенсибілізаторами був значно нижчим, ніж у пацієнтів з нормоглікемією.

Отже, втрата маси скелетних м'язів була прискорена у чоловіків з порушенням глікемії натще і цукровим діабетом, окрім випадків, коли останній був пролікований інсуліновими сенсибілізаторами. Ці дані дозволяють зробити припущення, що дія цієї групи препаратів зокрема пов'язана зі зменшенням втрати м'язової маси.

Lee C.G., Boyko E.J., Barrett-Connor E., Miljkovic I., Hoffman A.R., Everson-Rose S.A., Lewis C.E., Cawthon P.M., Strotmeyer E.S., Orwoll E.S. For the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group; Diabetes Care, Sep 2011.

# Своевременный качественный скрининг — залог успеха в борьбе против рака

Одним из ключевых аспектов в нелегкой борьбе против рака является осведомленность населения планеты об этой патологии как об одном из наиболее тяжелых заболеваний современности, а также привлечение внимания общественности к профилактике, своевременному выявлению и эффективному лечению онкопатологии.

В центре внимания борьбы против рака — профилактика онкологических заболеваний, своевременная диагностика, обеспечение эффективного лечения и повышение качества жизни пациентов с этими тяжелыми заболеваниями.

В марте 2007 г. Украина присоединилась к Парижской хартии по борьбе с онкологическими заболеваниями и стала 33-й страной, подписавшей это международное соглашение. Поводом к подписанию этого документа стал тот факт, что онкологические заболевания являются ведущей причиной смертности, поскольку на их долю приходится около 15% всех смертей в мире. Кроме того, настороживает динамика роста онкопатологии: с 1950 г. она увеличилась почти на 50%, а такие заболевания, как рак яичек, простаты и почек — на 100%.

По данным статистики ВОЗ, более 53% всех случаев заболевания раком и более 60% смертей от онкопатологии приходится на страны, где ограничены или вовсе отсутствуют ресурсы, необходимые для профилактики, диагностики и лечения рака. К сожалению, в настоящее время в этот список входит и Украина. Уровень заболеваемости онкологической патологией и смертности от нее в нашей стране является одним из самых высоких в мире. Пятилетняя выживаемость онкапациентов в Украине в среднем на 20% ниже, чем в других странах.

По данным Национального канцер-реестра, в Украине смертность от рака легких среди мужчин занимает первое место. В пятерку наиболее распространенных причин мужской смертности от онкопатологии входят также рак желудка, предстательной железы, прямой и ободочной кишки.

Именно поэтому ни для кого не будет открытым, насколько важна ранняя диагностика в совокупности с использованием современных методов лечения, поскольку они позволяют не только продлить жизнь, но и при своевременном обращении к врачу добиться полного излечения.

Специалисты Национального института рака разработали национальный комплексный план «50 кроків боротьби з раком в Україні», который был озвучен на совещании онкологов Украины, состоявшемся 28 ноября 2008 г. в Черкассах.

Этим планом предусмотрено воплощение в жизнь следующих постулатов.

- Повышение уровня осведомленности населения о злокачественных новообразованиях.
- Создание базы данных о распространенности онкозаболеваний в Украине.
- Борьба с курением и вредным воздействием других канцерогенных факторов внешней среды.
- Внедрение образовательных программ по профилактике онкозаболеваний во всех учебных заведениях.
- Пропаганда здорового образа жизни.
- Скрининг наиболее распространенных форм рака.

На последнем из пунктов следует особо акцентировать внимание.

Что же такое скрининг?

Скрининг — это проведение безопасных обследований здоровых людей с целью исключения или выявления заболеваний именно на ранних стадиях. Благодаря раннему скринингу злокачественную опухоль можно обнаружить до того, как пациент сам заметит первые симптомы болезни. Это увеличивает шансы на проведение своевременного и более эффективного лечения, включающего органосохраняющие операции. Скрининг позволяет определить группу потенциально здоровых мужчин, которым тем не менее следует обратить особое внимание на профилактику заболевания.

В настоящее время программы скрининга, направленные на раннее выявление опухолевых заболеваний, рассматриваются как основные составляющие противораковой борьбы. Успех скрининга зависит от таких факторов, как биологические особенности и клиническое течение опухолевого процесса, а также используемых методов исследования, их чувствительности, специфичности и правильности выбора критериев эффективности.

В течение длительного времени существовало мнение о том, что профилактика рака — это исключительно сфера деятельности онкологов. Такое мнение является заблуждением. Ведь к онкологу обращаются пациенты, уже больные раком, которым проводят диагностику заболевания и лечение. К сожалению, общество еще не до конца осознало, что профилактикой рака должны заниматься именно врачи первичного звена, а оказание специализированной онкологической помощи является следующим этапом.

В последние годы возник повышенный интерес к проблеме скрининга рака предстательной

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ™

Pharmasco™

# CITO TEST

ШВИДКІ ТЕСТИ

## ВИЗНАЧЕННЯ ПРОСТАТОСПЕЦИФІЧНОГО АНТИГЕНУ

**CITO TEST PSA ULTRA** (пороговий рівень 3 нг/мл)  
рекомендується чоловікам віком до 59 років

**CITO TEST PSA** (пороговий рівень 4 нг/мл)  
рекомендується чоловікам віком від 60 років



- Скринінг захворювань простати
- Диференційна діагностика захворювань простати
- Напівкількісний результат дослідження
- Не потребують лабораторного обладнання
- Швидкість отримання результатів (вже через 5-10 хв)
- Точність до 100%

[www.pharmasco.com](http://www.pharmasco.com)

тести  
гінекологічної  
групи

тести  
для визначення  
інфекційних  
захворювань

тести  
для визначення  
наркотичних  
речовин

тести  
для визначення  
кардіомаркерів

тести  
для визначення  
онкомаркерів

тести  
для визначення  
ЗПСШ

біохімія  
сечі

аналітична система  
Turbox plus  
для визначення  
білків

портативні  
аналітичні  
системи  
NemoSue

Реєстраційне свідоцтво МОЗ України №5746/2006 від 21.11.2006



ТОВ “ФАРМАСКО”. ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ  
тел: +38 (044) 537 08 04  
e-mail: [contact@pharmasco.com](mailto:contact@pharmasco.com)

железы (РПЖ). Это обусловлено тем, что данная патология является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В некоторых экономически развитых странах смертность от этого заболевания занимает второе место среди всех причин смертности от рака. Рост заболеваемости РПЖ и в определенной степени рост смертности происходит значительно быстрее темпов увеличения продолжительности жизни населения. Причины происходящего пока не установлены. В начале развития РПЖ зачастую протекает субклинически, и появление его симптомов чаще всего связано с более поздними стадиями заболевания. Поэтому приблизительно у половины таких пациентов в момент обращения к специалисту опухолевый процесс уже распространен за пределы простатальной железы. В этих случаях прогноз для больного крайне неблагоприятный, и средняя выживаемость таких мужчин не превышает 30 мес.

Несмотря на многолетний опыт, накопленный в этой области, среди специалистов существуют совершенно противоположные взгляды на необходимость проведения скрининга РПЖ. Сторонники одной точки зрения считают такие исследования далеко не эффективными; сторонники другой – уверены, что ранняя диагностика и своевременно начатое лечение способствуют спасению жизни многих пациентов. Так, Американская рабочая группа по профилактике заболеваний (US Preventive Services Task Force, USPSTF) не рекомендует определение уровня простатоспецифического антигена (ПСА) или проведение пальцевого ректального исследования даже пациентам, входящим в группу повышенного риска развития РПЖ. Их оппонентами, считающими проведение упомянутых диагностических тестов обязательным, являются Американское общество по изучению рака (American Cancer Society, ACS) и Американское общество урологов (American Urological Association, AUA).

Со второй половины XX в. в диагностический арсенал врачей многих специальностей начали активно вводиться методы экспресс-диагностики. Благодаря их использованию стало возможным получение первых результатов исследования сразу или в течение нескольких часов после его проведения.

Среди этих методов выделяют такие как:

- метод флюoresцирующих антител (МФА);
- реакция непрямой гемагглютинации (РНГА);
- реакция латекс-агглютинации (РЛА);
- иммуноферментный анализ (ИФА);
- радиоиммунный анализ (РИА);
- метод иммунной хроматографии (ИХА), который в последнее время приобретает все большую популярность.

Подводя итоги вышесказанному, следует подчеркнуть, что определение уровня ПСА является наиболее ценным методом своевременной диаг-

ностики РПЖ. В Украине зарегистрированы и успешно применяются в течение последних лет полуколичественные, мембранные методы скрининга данной патологии, в частности иммунохроматографические тесты: CITO TEST PSA и CITO TEST PSA Ultra (компания «ФАРМАСКО»). Это доступные и удобные в применении, простые в выполнении методы скринингового исследования, которые могут быть быстро проведены в кабинете врача поликлиники, фельдшерско-акушерского пункта или в лаборатории.

Принцип метода, лежащий в основе работы этих тестов, заключается в том, что во время тестирования цельная кровь, сыворотка или плазма движется по капиллярам мембранны и взаимодействует с предварительно нанесенными на нее антителами к ПСА. При правильно проведенном тесте визуализируются две (негативный результат) или три (позитивный результат) красные линии. При положительном результате теста различия в интенсивности окраски полос дают возможность сравнить концентрацию маркера в организме исследуемого с пороговым уровнем и референс-значением ПСА соответственно: 3 и 10 нг/мл для CITO TEST PSA Ultra и 4 и 10 нг/мл – для CITO TEST PSA. Для контроля качества выполнения процедуры на тестовой системе имеется контрольная линия, указывающая на то, что было использовано достаточное количество крови и произошло заполнение капилляров мембранны.

За неделю до выполнения теста необходимо исключить проведение пальцевого исследования простаты, цистоскопии, трансуретральной биопсии, лазерной терапии и эргометрии, поскольку использование этих методов диагностики само по себе может являться причиной более или менее выраженного повышения показателей уровня ПСА.

Иммунохроматографические тесты CITO TEST PSA и CITO TEST PSA Ultra для полуколичественного определения уровня ПСА в цельной крови, сыворотке или плазме благодаря простоте выполнения, быстроте получения результатов и достоверности исследования рекомендованы для широкого применения в медицинской практике в качестве первого этапа скринингового обследования пациентов при подозрении на наличие патологии простатальной железы.

Наряду с государственными учреждениями, участвовать в борьбе против рака должны все общественные организации, а также каждый специалист системы здравоохранения. Она должна начинаться на первом этапе оказания медицинской помощи при активном участии общественности в целом и каждого человека в частности. Именно поэтому доступность и простота использования быстрых тестов дают нам возможность эффективно, не прибегая к сложным и продолжительным методам обследования, провести самый первый и простой этап скрининга в амбулаторных условиях.

Материал предоставлен компанией «ФАРМАСКО»

# Туберкулез предстательной железы

**С.П. Пасечников**, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой урологии НМУ им. А.А. Богомольца, заведующий отделом воспалительных заболеваний ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

**Н.В. Митченко**, к.мед.н.; **С.В. Нашеда**, отдел воспалительных заболеваний  
ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

**Т**уберкулез – хроническое инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза, которое характеризуется развитием в органах и тканях специфических воспалительных гранулем и полиморфной клинической картиной.

Возбудители туберкулеза – это кислотоустойчивые микобактерии, открытые Р. Кохом в 1882 г. Известно несколько видов микобактерий туберкулеза: *Mycobacterium tuberculosis* (человеческий вид), *Mycobacterium africanum* (промежуточный вид) и *Mycobacterium bovis* (бычий вид), которые относятся к роду *Mycobacterium*, семейству *Mycobacteriaceae*, порядку *Actinomycetales*. Возбудителями данного заболевания у человека наиболее часто (в 92% случаев) являются микобактерии туберкулеза человеческого вида, микобактерии бычьего и промежуточного видов вызывают развитие туберкулеза у человека в 5 и 3% случаев соответственно. В современной микробиологической классификации микобактерии птичьего вида (*Mycobacterium avium*) относят к нетуберкулезным микобактериям комплекса *Mycobacterium avium-intracellulare*, которые могут быть возбудителями микобактериоза у человека и животных.

Туберкулез мочеполовых органов занимает второе место среди других органов и систем после поражения органов дыхания [6].

Выделение туберкулеза половых органов в самостоятельную нозологическую форму произошло в XIX в., после того как Р. Лаэнек открыл туберкулезные бугорки и установил специфическую природу заболевания. Так, в 1832 г. А. Купер в сочинении, посвященном анатомии и патологии яичка, описал его туберкулезное поражение [11]. Большое значение для изучения данного заболевания, в частности туберкулеза мужских половых органов, имели работы Н.И. Пирогова [11]. Он детально описал микроскопическое строение туберкулезного бугорка, ему принадлежат передовые идеи о том, что туберкулез является общим заболеванием организма.

Туберкулез отличается от других инфекций рядом особенностей:

- повсеместностью распространения инфекции в эпидемиологическом, клиническом и морфологическом отношении;

- «двуликостью» заболевания, которое в зависимости от выраженности иммунного ответа может быть проявлением как инфицированности, так и болезни;
- полиморфизмом клинико-морфологических проявлений;
- хроническим волнообразным течением – чередованием обострений и ремиссий заболевания.

Показатели урологической помощи населению Украины свидетельствуют, что заболеваемость уротуберкулезом за последние годы не меняется и составляет 0,5 случая на 100 тыс. населения, хотя в середине истекшего десятилетия отмечалось ее снижение [10]. В то же время, по данным российских авторов, за последние два десятилетия отмечен значительный рост заболеваемости туберкулезом мочеполовых органов, причем истинная заболеваемость значительно превышает регистрируемую [6].

Туберкулез мочевых путей и половых органов чаще наблюдается у молодых людей (около 60% больных в возрасте 20–40 лет), несколько чаще у представителей мужского пола. Морфологическая картина туберкулеза мочевых путей и половых органов не отличается от таковой при любой другой локализации данного заболевания, поскольку *M. tuberculosis* вызывает специфическое грануломатозное воспаление. При туберкулезе возможно поражение как одного из органов, например почки или мочеточника, так и их системы [9].

При туберкулезе предстательной железы (ТПЖ) изолированного поражения не бывает. Чаще всего ее поражение сочетается с туберкулезом мочевого пузыря и органов мошонки [1].

Литературные сведения о распространенности ТПЖ разноречивы. По данным исследований секционного материала, туберкулезное поражение простаты наблюдается у 77% больных тяжелыми формами туберкулеза легких. По данным разных источников, специфическое поражение предстательной железы обнаружено при туберкулезе почек в 22–50% случаев, одного придатка яичка – до 64%, а у больных с двусторонним туберкулезным эпидидимитом – во всех случаях, при сочетанном поражении органов мошонки и почек – до 80%.

Вопрос о путях проникновения туберкулезной инфекции в предстательную железу остается спорным. До настоящего времени существуют диаметрально противоположные мнения. Одни авторы считают, что из экстрагенитального очага инфекция проникает гематогенно в придаток яичка, оттуда антеградно по семявыносящему протоку распространяется на семенной пузирек и предстательную железу. Согласно этой концепции, ТПЖ всегда сочетается с туберкулезным эпидидимитом. Другие ученые придерживаются той точки зрения, что ТПЖ развивается вследствие уриногенного заноса инфекции из органов мочевыделительной системы, являясь, таким образом, вторичным по отношению к туберкулезу почек. Имеются сообщения, в которых на основе экспериментальных данных обосновывается возможность заражения туберкулезом половым путем [4]. Некоторые исследователи в качестве первичного очага поражения в половой системе называют предстательную железу, откуда процесс ретроградно может распространяться на придаток яичка [7]. Кроме того, предполагается возможность инфицирования предстательной железы лимфогенно или путем прямого контакта с пораженными туберкулезным процессом соседними органами [8]. В целом нельзя исключить, что распространение туберкулезной инфекции в мужской половой системе может происходить всеми вышеупомянутыми путями.

ТПЖ может служить источником инфицирования и развития туберкулезного процесса в мочевом пузыре, верхних мочевыводящих путях и в почке.

До настоящего времени не существует общеизвестной клинической классификации ТПЖ.

На основании изучения материала аутопсии отмечается, что туберкулезный процесс в предстательной железе проходит все характерные стадии специфического воспаления: бугорковую, казеозную и казеозно-некротическую [7]. Различают острую и хроническую формы ТПЖ. Первая – морфологически характеризуется появлением в межточной ткани типичных туберкулезных бугорков, поражение собственно железистых элементов происходит позднее. При хронической форме преимущественной локализацией воспалительного процесса является железистый эпителиз фолликулов и выводных протоков. Считается, что для начальной стадии ТПЖ всегда характерна картина так называемого бациллярного катара.

По данным проведенных исследований [2] установлено, что развитие туберкулезного процесса в предстательной железе начинается с обсеменения туберкулезными бугорками ее стромы. Это подтверждается следующими фактами:

- продуктивные изменения в биоптатах обнаруживаются только у первично выявленных больных;
- у этих пациентов явления склероза стромы выражены незначительно;

- у мужчин с бугорковыми формами поражения не наблюдаются рентгенологические признаки заболевания, свидетельствующие о далеко зашедшей стадии процесса;
- пальпаторные изменения также характерны для начальной стадии специфического процесса.

И.С. Камышан [4] представил клинико-морфологическую дифференциацию ТПЖ следующим образом:

- бугорково-инфилтративная форма;
- туберкулема;
- кавернозная форма – блокированные или дренирующиеся каверны.

При ТПЖ могут одновременно наблюдаться все вышеприведенные специфические изменения. Речь может идти лишь о преобладании того или иного вида, что играет важную роль в выборе наиболее рационального режима лечения.

Частота различных форм ТПЖ у впервые выявленных больных и у лечившихся ранее по поводу туберкулеза разная. У впервые выявленных больных бугорково-инфилтративная форма встречается в 37,5% случаев, туберкулема – в 37,5%, дренирующиеся каверны – в 21,9%, блокированные – в 3,1%. У ранее лечившихся пациентов туберкулему обнаружили у 66,8%, дренирующие каверны – у 29,6%, блокированные – у 3,7% мужчин. Бугорково-инфилтративная форма не выявлена ни у одного больного. На основании этих данных можно сделать вывод, что для ТПЖ наиболее характерна образование типа туберкулем.

Преобладание туберкулем предстательной железы над другими формами специфического поражения связано прежде всего с широким применением туберкулостатических препаратов, способствующих ограничению и инкапсуляции патологических очагов, а также обусловлено характером течения туберкулеза в современных условиях – снижением вирулентности возбудителя [4]. Следует отметить, что предлагаемая клинико-морфологическая дифференциация ТПЖ весьма относительна. Бессспорно то, что при туберкулезе могут наблюдаться одновременно практически все виды специфических изменений. Речь может идти лишь о преобладании той или иной формы поражения предстательной железы, что, как уже упоминалось, играет важную роль в выборе наиболее рационального режима лечения.

ТПЖ обычно протекает бессимптомно и длительно, жалобы появляются лишь при далеко зашедшем деструктивном процессе. Существуют такие клинические варианты течения данного заболевания:

- цистоуретральная форма, при которой на первый план выступает дизурия, иногда отмечается выделение гноя из уретры во время дефекации;

- ректоперинеальная форма – наблюдается наиболее часто и отличается практически бессимптомным течением;
- смешанная форма [4].

Субъективные ощущения пациентов таковы:

- ректальные симптомы (неприятные ощущения в области прямой кишки, временами боль, усиливающаяся во время дефекации и иррадиирующая в надлобковую область, промежность или крестец);
- уретральные симптомы (гнойные выделения из уретры во время акта дефекации, пио- или гемоспермия);
- дизурия (учащенные болезненные мочеиспускания, терминальная гематурия; крайне редко – затрудненное мочеиспускание).

Наиболее раннее проявление ТПЖ – боль туго-го характера в области крестца и промежности, которая по мере прогрессирования деструктивного процесса становится все более интенсивной. Для начальных стадий процесса характерны гемоспермия и болезненная эякуляция. При дальнейшем развитии заболевания, в случае перехода специфического воспаления на уретру и мочевой пузырь, возникает дизурия. Весьма редким осложнением ТПЖ является затруднение или задержка мочеиспускания. Клиническая картина заболевания характеризуется затяжным, вялым течением, склонностью к рецидивам. К его осложнениям можно отнести структуры предстательной части уретры, промежностные и пузирно-ректальные свищи.

Абсолютное большинство жалоб больных соответствует таковым при любом неспецифическом процессе в предстательной железе [4]. Практически все они (92,1%) слабо или умеренно выражены. Характер и частота выраженности клинических симптомов у пациентов с преимущественно деструктивным типом специфических морфологических изменений в предстательной железе следующие: боль в промежности – у 74,4% мужчин, боль над лобком – у 21,3%, боль в области крестца – у 23,4%, боль по ходу семенных канатиков – у 53,2%, дизурия – у 68,1%, затрудненное мочеиспускание – у 48,9%, задержка мочеиспускания – у 2,1%, боль при дефекации – у 15%, выделение гноя из мочеиспускательного канала при дефекации – у 6,4% больных. Как следует из представленных данных, различные жалобы местного характера отмечали 79,6% мужчин, в то время как остальные пациенты вовсе не предъявляли таких. Следовательно, у больных с начальной формой ТПЖ жалобы менее выражены по сравнению с теми, у которых в биоптате определяются преимущественно продуктивные морфологические изменения [3].

Диагностика специфических заболеваний наружных гениталий в большинстве случаев менее затруднительна. Вместе с тем достоверное выявление или исключение специфического поражения внутритазовых половых органов часто становится

для клинициста нелегкой и подчас неразрешимой задачей. До настоящего времени из-за отсутствия в арсенале врача точных диагностических методик основным методом оценки состояния предстательной железы у больных фтизиурологического профиля является ее пальпация через прямую кишку. Однако данный метод субъективен и приводит либо к недооценке состояния предстательной железы в силу слабо выраженных пальпаторных изменений, либо к гипердиагностике специфического ее поражения.

Предлагаемые объективные методы диагностики (бактериологические, рентгенологические) не всегда информативны или позволяют выявить лишь далеко зашедший деструктивный процесс в железе. Диагностические ошибки при ТПЖ встречаются почти в 70% случаев [4]. Несовершенство диагностики данного заболевания является определяющим фактором в существовании взаимоисключающих мнений в отношении его частоты, путей инфицирования, не позволяет объективно оценить динамику течения специфического процесса в железе и выбрать критерии его излеченности. Такое положение обуславливает актуальность изучения состояния предстательной железы у больных урогенитальным туберкулезом путем оптимизации диагностики специфического и неспецифического ее воспаления, выявления особенностей патогенеза ТПЖ и совершенствования методов его лечения.

Изменения общего состояния и массы тела больных, температурная реакция, результаты клинических и биохимических анализов крови в диагностике ТПЖ малоинформативны.

Анализ мочи при туберкулезе внутритазовых половых органов может дать ценную информацию. В частности, двухпорционное ее исследование позволяет выявить терминальную гематурию или пиурию, что указывает на локализацию туберкулезного процесса в предстательной железе. Некоторые исследователи предпочитают трехпорционную пробу, когда взятию 3-й порции мочи предшествует пальпация железы через прямую кишку. В то же время пиурия и гематурия недостаточно специфичны, а значит по этим признакам нельзя установить этиологию заболевания.

Значительно более высокой достоверностью характеризуются специальные бактериологические методы исследования. Однако положительные результаты посевов на микобактерии туберкулеза крайне редки, рост микобактерий при туберкулезе мужских половых органов слабый, характеризуется малым количеством колоний. Также анализ мочи на наличие микобактерий туберкулеза имеет ограниченное значение ввиду частого сочетания туберкулеза половых и мочевыделительных органов.

Особую роль в диагностике ТПЖ играет исследование ее секрета. Наиболее ценным считается посев секрета железы на наличие микобактерий туберкулеза. Обнаружение их является

бесспорным и достоверным доказательством наличия заболевания. Недостатки данного метода – невозможность исключения диагноза ТПЖ на основании отрицательных результатов, а также длительный период времени, необходимый для инкубации посева [4].

Кроме того, одним из методов выбора идентификации микобактерии туберкулеза является полимеразная цепная реакция. При подозрении на ТПЖ необходимо исследовать этим методом мочу, сок предстательной железы и эякулят.

Из туберкулиновых проб в дифференциальной диагностике специфических и неспецифических заболеваний предстательной железы предложено использовать туберкулино-термометрическую пробу. Ее суть заключается в оценке посттуберкулиновой очаговой реакции со стороны предстательной железы методом локальной термометрии. Проба оказалась положительной у 65% обследованных больных, что по информативности значительно выше, чем при применении других объективных методов.

Определенную диагностическую ценность имеют некоторые рентгенологические методы исследования. На обзорных снимках области таза можно обнаружить участки обызвествления на месте бывших очагов туберкулезной деструкции. Характерными признаками туберкулеза в этом случае являются многочисленные тени омелотверенных участков, очаговость и асимметричность их расположения. При наличии дренирующихся каверн весьма эффективным может оказаться рентгенконтрастное исследование уретры – восходящая или нисходящая уретрография. Однако характерные изменения обнаруживаются на уретропростатограммах, в основном в случае далеко зашедшего деструктивного процесса, подтверждая уже ясный диагноз [4].

Для получения изображения предстательной железы без дополнительного контрастирования в настоящее время используются ультрасонография, компьютерная и ядерно-магнитно-резонансная томография.

Одним из наиболее точных методов патоморфологического исследования предстательной железы является трансректальная биопсия.

Лечение пациентов с ТПЖ основано на применении противотуберкулезных препаратов первого и второго ряда. В то же время некоторые исследователи указывают на неэффективность препаратов второго ряда. Сегодня общепризнанным является тот факт, что антибактериальная терапия при ТПЖ должна проводиться длительно, иногда до 18-20 мес [8]. Согласно современным данным, результаты лечения туберкулеза простаты значительно хуже, чем при любой другой локализации процесса. Это связано прежде всего с тем, что многие антибактериальные препараты часто не достигают терапевтической концентрации в ее ткани в отличие от стрептомицина и рифампи-

цина. В настоящее время перспективным считается применение рифампицина, изониазида и этамбутола. Основой успеха химиотерапии ТПЖ является создание достаточного содержания этих препаратов в ее ткани. С этой целью используются ректальные методы введения лекарственных средств в суппозиториях. Одновременное введение в прямую кишку 20-30 мл 25-30% раствора димексида также способствует усилиению проникаемости химиопрепаратов в ткань простаты. Кроме того, включение в комплекс химиотерапии электрофореза способствует достижению локального повышения концентрации антибактериальных препаратов во внутритазовых половых органах.

Лечение ТПЖ в связи с недостаточной эффективностью часто приводит к необратимым нарушениям функции железы. Для ее повышения применяется лимфотропная химиотерапия – метод непрямого введения противотуберкулезных препаратов в лимфатическую систему. При его использовании эффективность лечения повышается с 57,1 до 90,7%. Лимфотропную химиотерапию следует включать на ранних этапах заболевания. Безусловно, также целесообразным является назначение патогенетических, в т.ч. рассасывающих, средств, применение физиотерапевтических процедур [4].

При необходимости оперативного лечения за 2-3 нед до операции, а также на протяжении 3-5 лет после нее необходимо проведение противотуберкулезной химиотерапии.

Ежегодно число пациентов с туберкулезом в Украине увеличивается на 40 тыс. и 10 тыс. человек умирает от этой коварной болезни [12].

Раннее выявление больных туберкулезом и проведение химиотерапии позволяют предотвратить развитие у них распространенных, прогрессирующих форм с выделением микобактерий и тем самым не допустить увеличения «резервуара» инфекции, инвалидизации и смерти пациентов. Гораздо легче добиться излечения при начальных проявлениях заболевания. С учетом того что туберкулез половых органов не имеет никаких патогномоничных симптомов, рекомендуется следующий алгоритм ведения больного простатитом или эпидидимитом [5].

- Целенаправленный сбор анамнеза. Указания на перенесенный ранее туберкулез, контакт с больными, наличие в семье ребенка с гиперчувствительной реакцией Манту должны насторожить в отношении уротуберкулеза.
- Комплексное обследование при первичном обращении: выполнение трехстаканной пробы, посев секрета предстательной железы. В случае рецидивирующего течения показана ретроградная уретрография. Наличие одновременно пиелонефрита, простатита и эпидидимита, особенно двустороннего или со свищем, свидетельствует о высокой вероятности туберкулеза.

- Не проводить лечение недообследованного больного антибиотиками, обладающими туберкулостатическим действием (тетрациклины, фторхинолоны, стрептомицин, рифампицин).
- При подозрении на уротуберкулез как можно раньше направить пациента на консультацию к фтизиоурологу.

Известно, что проблема туберкулеза только на 10% зависит от уровня развития здравоохранения в стране. На сегодняшний день важными являются улучшение качества жизни граждан, информированность населения относительно данного заболевания, пропаганда здорового образа жизни и своевременного обращения за квалифицированной медицинской помощью. Миф о том, что туберкулез – это болезнь бедных, ошибочен. Хотя на малообеспеченные слои населения приходится большая часть от общего количества заболевших, инфекция не обходит стороной и так называемую элиту – состоятельных, хорошо обеспеченных и довольных своим уровнем жизни людей.

#### Литература

1. Возианов А.Ф. Атлас-руководство по урологии в 3-х томах / А.Ф. Возианов, А.В. Люлько. – Днепропетровск: Днепр-VAL, 2001. – Т. 2. – С. 581-628.
2. Камышан И.С. Состояние предстательной железы у больных мочеполовым туберкулезом / Камышан И.С. // Урология. – 1992. – № 26. – С. 77-102.
3. Камышан И.С. Туберкулез половых органов мужчин и женщин / И.С. Камышан, З.В. Федун, П.И. Степанов. – Донецк: Лебедь, 2002. – С. 53-102.

4. Камышан И.С. Руководство по туберкулезу уrogenитальных органов / И.С. Камышан. – К., 2003. – С. 363-424.

5. Кульчавеня Е.В. Туберкулез половых органов у мужчин в Западной Сибири / Е.В. Кульчавеня, В.Т. Хомяков, И.И. Жукова // Урология: двухмесячный научно-практический журнал. – 2004. – № 4. – С. 34-37.

6. Лопаткин Н.А. Рациональная фармакология в урологии // Н.А. Лопаткин, Т.С. Перепанова. – М.: Литтерра, 2006. – С. 347-351.

7. Пиневич М.В. Туберкулез органов половой системы у мужчин: автореф. дис ... д. мед. наук. / М.В. Пиневич. – Винница, 1959. – 34 с.

8. Резник Б.М. Туберкулез мужских половых органов / Б.М. Резник. – М.: Медицина, 1972. – С. 117-122.

9. Танаго Э. Урология по Дональду Смиту / Э. Танаго, Дж. Маканинча. – М.: Практика, 2006. – С. 260-267.

10. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2008-2009 роки: відомче видання / ДУ «Інститут урології АМН України», Центр медичної статистики МОЗ України / Уклад. Н.О. Сайдакова, Л.М. Старцева, Н.Г. Кравчук. – К., [б.в.], 2010. – 205 с.

11. Слюсарев В.Н. Клиника и диагностика туберкулеза мужских половых органов [Электронный ресурс] / В.Н. Слюсарев. – Режим доступа к интернет-ресурсу: <http://www.tb.dp.ua/Library/tb1.htm>.

12. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник за 2000-2010 роки / МОЗ України, Державний заклад «Центр медичної статистики МОЗ України», Всеукраїнський центр контролю за туберкульозом / Гол. ред. І.М. Ємець. – К., [б.в.], 2011. – 103 с.

#### ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

#### ГУ «Институт урологии НАМН Украины» Украинское общество специалистов по иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации

#### Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе научно-практической конференции «Эпидемиология, иммунопатогенез, диагностика, лечение хламидиоза и TORCH-инфекций», которая состоится 23-24 ноября 2011 г. в Киеве по адресу: ул. Раисы Окипной, 2, гостиничный комплекс «Турист».

#### Основные направления конференции

- Эпидемиология
- Иммунопатогенез
- Медико-социальные аспекты хламидиоза и TORCH-инфекций
- Вторичные иммунодефицитные состояния в инфекционной и клинической этиологии

- Лабораторная диагностика
- Химиотерапия хламидиоза и TORCH-инфекций
- Место и роль иммунотропной терапии
- Осложнения хламидиоза и TORCH-инфекций
- Ятрогенные осложнения, лекарственная аллергия
- Профилактика хламидиоза и TORCH-инфекций

За дополнительной информацией обращаться по тел.: (063) 394-18-45 (Наталья Петровна)

Более подробная информация на сайте: [www.mazg.com.ua](http://www.mazg.com.ua)

# Гиперпролактинемия у мужчин

**Е.О. Литвак**, к.мед.н., отдел малоинвазивной хирургии  
ГУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД

**О.О. Грачева**, отдел эндокринной помощи населению Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации органов и тканей МЗ Украины

**Г**иперпролактинемия – это повышение уровня пролактина в сыворотке крови.

До 1970 г. существование специфического лактогенного гормона человека ставилось под сомнение и предполагалось, что его функцию выполняет соматотропный гормон человека. Однако после получения очищенного пролактина и разработки высокоспецифичного радиоиммунологического метода его определения работа по изучению этого гормона значительно ускорилась. Пролактин, молекулярная масса (ММ) которого составляет 20 кДа, синтезируется в виде прогормона (ММ 40 кДа) лактотрофами передней доли гипофиза.

Пролактин находится под непосредственным контролем гипоталамуса, и его физиологическая секреция имеет импульсный характер, значительно повышается во время сна, что связано с циркадными биологическими ритмами. Выработка гормона усиливает действие эстрогенов, тиреолиберина, нервных импульсов при стимуляции сосков и постоянно тормозит гипоталамический гормон дофамин (рис.).

Выявлены следующие основные изоформы циркулирующего пролактина:

- «малый» пролактин (ММ 23 кДа) представляет собой мономерную форму гормона и обладает высокой биологической активностью и способностью связываться с рецепторами;
- «большой» пролактин (ММ 50 кДа) предположительно имеет димерную и тримерную формы;
- «большой-большой» пролактин (макропролактин), ММ которого – около 100 кДа;
- гликозилированная форма пролактина с ММ 25 кДа.

Гетерогенные формы пролактина обнаружены как в норме, так и при гиперпролактинемических состояниях. «Большой» и «большой-большой» пролактин, видимо, имеют более низкое сродство к рецепторам и, следовательно, обладают невысокой биологической активностью. Этим объясняется отсутствие клинических признаков гиперпролактинемии при наличии в сыворотке крови таких его изоформ.



Рисунок. Регуляция секреции пролактина

Причины молекулярной гетерогенности пролактина различны: посттрансляционные модификации его молекул (например расщепление полипептидной цепи специфическими протеазами); образование ковалентных и нековалентных димерных и полимерных форм; дезаминирование, гликозилирование, фосфорилирование полипептидной цепи.

Наиболее характерной особенностью регуляции секреции пролактина является ингибиторное влияние дофамина на этот процесс. Поскольку уровень пролактина снижается при непосредственном введении дофамина в воротные сосуды гипофиза, ряд исследователей считают, что именно этот катехоламин является пролактинингибирующим фактором. Серотонин посредством неизученного механизма увеличивает секрецию пролактина. С этим связано изменение уровня пролактина во время сна. Тиреотропин-рилизинг гормон стимулирует выделение пролактина практически в той же мере, что и тиреотропина. Вместе с тем далеко не все специалисты считают его истинным физиологическим пролактин-рилизинг гормоном, так как скорость секреции тиреотропина и пролактина во многих случаях различна.

#### *Особенности выделения пролактина:*

- выявляется в гипофизе на 5-7-й неделе эмбрионального развития;
- с 20-й недели беременности его содержание прогрессивно повышается;
- после родов концентрация пролактина в сыворотке крови снижается и к 4-6-й неделе послеродового периода достигает нормальных значений;
- в период гестации и лактации отмечается значительное повышение его уровня в крови – до 200-320 нг/мл;
- во время беременности пролактин секретируется также и децидуальной тканью плаценты, и его содержание в амниотической жидкости достигает высоких показателей;
- у человека секреция пролактина имеет пульсирующий характер. Так, выявлены отчетливые ее изменения в течение дня, которые не контролируются циркадным ритмом: постоянное повышение уровня пролактина отмечается во время сна независимо от того, в какое время суток это происходит – днем или ночью. Повышение концентрации пролактина отмечается через 60-90 мин после засыпания и не связано с определенной стадией сна. После пробуждения его содержание в плазме крови резко снижается, достигает минимальных значений в поздние утренние часы и имеет тенденцию к повышению после полудня. Однако эти колебания уровня пролактина в течение дня в нестрессовых состояниях всегда находятся в пределах нормы;
- период полураспада пролактина в крови составляет 20-30 мин.

В физиологических условиях пролактин:

- потенцирует у мужчин действие лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, направленное на восстановление и поддержание сперматогенеза. В норме в яичках пролактин связывается со специфическими рецепторами в клетках Лейдига и оказывает прямое стимулирующее действие на количество рецепторов ЛГ в них, модулируя тем самым стероидогенез и опосредованно влияя на гормональную регуляцию сперматогенеза. При совместном применении ЛГ и пролактина в эксперименте содержание тестостерона в плазме крови значительно выше, чем при приеме только ЛГ;
- влияет на увеличение массы яичек и размеры семенных канальцев;
- усиливает обменные процессы в яичках;
- тормозит образование дигидротестостерона из тестостерона в предстательной железе за счет торможения активности 5 $\alpha$ -редуктазы. В результате этого изменяется обмен андрогенов, что приводит к стимуляции секреторной функции предстательной железы;
- связывается с клеточными мембранными сперматозоидами, регулируя тем самым физиологические процессы и в первую очередь подвижность сперматозоидов (т.е. энергетический метаболизм в сперматозоидах);
- влияет на углеводный обмен в сперматозоидах, способствует образованию циклического аденоцимонофосфата, окислению глюкозы и повышению активности мальтазы;
- потенцирует действие тестостерона на предстательную железу и семенные пузырьки;
- в семенных пузырьках выполняет роль ионофора кальция, который запускает метаболические процессы и увеличивает подвижность сперматозоидов после эякуляции, также усиливает их таксис к яйцеклеткам.

При хронической гиперпролактинемии у мужчин:

- снижается уровень тестостерона в результате ингибирования пульсаторного выделения ГнРГ и, следовательно, гонадотропная секреция. Имеется предположение и о уменьшении выделения ЛГ при хронической гиперпролактинемии, прежде всего вследствие уменьшения количества ГнРГ-рецепторов в гипофизе и снижения частоты и амплитуды пульсации ЛГ;
- при высоком уровне пролактина блокируется 5 $\alpha$ -редуктаза, вследствие чего происходит редукция конверсии тестостерона в дигидротестостерон. В некоторых случаях это объясняет наличие клинических признаков гипогонадизма, несмотря на нормальные уровни гонадотропинов и тестостерона. Установлено, что концентрация дигидротестостерона после назначения ХГЧ у пациентов, принимающих

- сульпирид, не повышается даже при значительном повышении уровня тестостерона;
- предполагается, что истощение дофамина непосредственно в дофаминергических нейронах может играть ключевую роль в мужском копулятивном поведении, особенно в ослаблении либидо, сопутствующем гиперпролактинемии;
  - спорным остается вопрос и о значении пролактина в регуляции сперматогенной функции яичек. Выше упоминалось, что в яичках он связывается со специфическими рецепторами только в клетках Лейдига. Модулируя стероидогенез в этих клетках, пролактин, очевидно, способен опосредованно влиять на гормональную регуляцию сперматогенеза. Этот гормон выявляют в эякуляте, причем его уровень в сперме выше, чем в крови. По всей видимости, большее количество гормона выделяется предстательной железой и семенными пузырьками;
  - существует несколько механизмов влияния гиперпролактинемии на сперматогенез:
    - сперматогенный «арест», в результате чего выявляется олигозооспермия;
    - нарушение подвижности — астенозооспермия, снижение качества сперматозоидов — некрозооспермия (высокий процент мертвых сперматозоидов), а также увеличение количества их патологических форм — тератозооспермия;
    - по данным тестикулярной биопсии, у больных гиперпролактинемией цитология часто сходна с таковой в период пубертата;
    - поскольку пролактин оказывает стимулирующее и тормозящее действие на репродуктивную функцию мужчин, а также с учетом гетерогенности этого гормона, циркулирующего в крови, по данным многих исследователей, отсутствует корреляция между качественными и количественными показателями спермы и концентрацией пролактина в сыворотке крови.

Причины гиперсекреции пролактина — гиперпролактинемии — разнообразны, и в зависимости от механизма возникновения данной патологии их можно разделить на следующие группы.

### 1. Заболевания, приводящие к нарушению функции гипоталамуса:

- инфекции: менингит, энцефалит и др.;
- грануллематозные и инфильтративные процессы: саркоидоз, гистиоцитоз, туберкулез и др.;
- опухоли: глиома, менингиома, краинифарингиома, герминома и др.;
- травмы: разрыв ножки мозга, кровоизлияние в гипоталамус, блокада портальных сосудов, нейрохирургические вмешательства, облучение и др.;
- метаболические нарушения (цирроз печени, хроническая почечная недостаточность).

### 2. Поражения гипофиза:

- пролактинома: микро- или макроаденома;
- смешанная соматотропно-пролактиновая аденома;
- другие опухоли: соматотропинома, кортико-тропинома, тиротропинома, гонадотропинома;
- синдром пустого турецкого седла;
- краинифарингиома;
- гормонально неактивная («немая») аденома;
- интраселлярная герминома, менингиома, киста или киста кармана Ратке.

### 3. Другие заболевания:

- первичный гипотиреоз;
- эктопированная секреция гормонов;
- herpes zoster в области грудной клетки;
- стимуляция молочной железы.

### 4. Применение фармакологических препаратов:

- блокаторов дофамина: сульпирида, метоклопрамида, домперидона, нейролептиков, фенотиазидов;
- антидепрессантов: имипрамина, амитриптилина, галоперидола;
- блокаторов кальциевых каналов: верапамила;
- адренергических ингибиторов: резерпина, α-метилдопы, альдомета, карбидопы, бенсеразида;
- эстрогенсодержащих средств с контрацептивной и лечебной целью;
- блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов: циметидина;
- опиатов и препаратов кокаина;
- тиролиберина, вазоактивного интестинального пептида.

У мужчин в сравнении с женщинами пролактинома встречается реже (1:6-10). Однако, как правило, гиперпролактинемия у пациентов мужского пола сочетается с наличием макроаденом; макроаденомы встречаются крайне редко. Скорее всего, это связано не с высокой скоростью роста аденом, а с более поздней их диагностикой.

На сегодняшний день не существует общепринятой клинической классификации синдрома гиперпролактинемии. Однако специалисты выделяют гиперпролактинемию при макроаденомах и микроаденомах гипофиза (пролактинома), нарушениях функции гипоталамуса и ятробенно обусловленную. Исходя из этого, у данной категории больных можно сформулировать диагноз следующим образом:

- гиперпролактинемия (микроаденома или макроаденома гипофиза);
- гиперпролактинемия гипоталамического генеза;
- медикаментозная гиперпролактинемия.

### Клиническая картина

У мужчин гиперпролактинемия проявляется снижением либидо и импотенцией, которые в первые годы рассматриваются как следствие различных психогенных причин. Часто таким больным ошибочно ставят диагноз «психогенная

импотенция». Поэтому прежде чем констатировать наличие данного заболевания у них, необходимо исключить гиперпролактинемию. В некоторых случаях гиперсекреция пролактина сопровождается гинекомастией и незначительным уменьшением и размягчением яичек.

Гинекомастия встречается у 6-23% пациентов с гиперпролактинемией. Это доброкачественное увеличение грудных желез у мужчин, которое определяется визуально или при пальпации. Так, грудная железа может увеличиваться на 1-10 см (в среднем около 4 см) и внешне может выглядеть как женская грудь небольшого размера.

Существуют два основных вида гинекомастии – истинная и ложная. При гиперпролактинемии встречается истинная гинекомастия, когда увеличение грудной железы связано с увеличением объема самой ее ткани. В случае ложной гинекомастии (псевдогинекомастии) увеличение объема грудной железы связано с избыточным отложением жировой ткани. Истинная гинекомастия в свою очередь бывает физиологической, т.е. состоянием нормально функционирующего организма, а также патологической, являясь болезнью.

Гинекомастия имеет три стадии патогенеза:

1. Развивающаяся (пролиферирующая) гинекомастия – начальная стадия, которая длится примерно 4 мес. Она может иметь обратимый характер, т.е. при применении консервативной терапии увеличенная грудная железа может вернуться к прежним размерам.

2. Промежуточная стадия длится от 4 мес до 1 года. В этот период происходит созревание ткани железы. Регресс симптомов при этой стадии происходит очень редко.

3. Фиброзная стадия характеризуется появлением зрелой соединительной ткани, отложением жировой ткани вокруг железистых структур. Обратному развитию железы на данной стадии не подвергается никогда.

Для диагностики гинекомастии необходимо провести УЗИ грудных желез.

Галакторея встречается очень редко (в 0,5-8% случаев). Вероятно, это связано с отсутствием предварительной стимуляции грудных желез эстрогенами. Приблизительно у 15% пациентов с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза клиническая симптоматика может отсутствовать, и опухоль выявляется случайно при проведении визуализирующей головной мозг диагностики по другим показаниям.

Причиной первого посещения врача у большинства мужчин с пролактиномой является снижение остроты зрения и/или ограничение полей зрения, что является признаком объемного процесса в области гипофиза, т.е. имеет место более поздняя диагностика (по сравнению с женщинами) на стадии зрительных нарушений.

Возможно, это связано с тем, что при наличии весьма объективной симптоматики – нарушений

менструального цикла – женщина обращается к гинекологу в более ранние сроки. Поскольку у мужчин клиническая симптоматика очень субъективна, они не всегда вовремя прибегают к помощи врача. Снижение полового влечения и эректильную дисфункцию сами пациенты относят к возрастным изменениям.

Некоторые мужчины более молодого и среднего возраста на ранних стадиях заболевания не обращаются за медицинской помощью в силу наличия слабого типа половой конституции, психопатологических черт характера, иногда (при отсутствии сексуальной мотивации) на обследование настаивают их партнерши.

Нередко заболевание диагностируют ошибочно. В таком случае пациенты подолгу лечатся у сексопатологов, урологов по поводу импотенции, а также у офтальмологов – при наличии зрительных нарушений (атрофия зрительного нерва, хориоретинит, неврит зрительного нерва, оптохиазимальный арахноидит, ретробульбарный неврит).

Гиперпролактинемия у мужчин представляет собой более редкую группу репродуктивных расстройств, нежели у женщин. При сексуальной дисфункции у мужчин гиперпролактинемию выявляют в 0,4-11% случаев, а в некоторых исследованиях – в 20%. Поэтому измерение концентрации пролактина в крови является важным этапом в определении причин импотенции.

У 0,5-8% больных наблюдается лакторея различной степени выраженности. Также у мужчин имеет место остеопороз, хотя степень его тяжести несколько ниже по сравнению с женщинами. Одним из частых симптомов гиперпролактинемии является головная боль, вызванная макроаденомой гипофиза. Из других клинических проявлений следует отметить выпадение тропных функций передней доли гипофиза, нарушение полей и остроты зрения.

Кроме влияния пролактина на репродуктивную систему, выявлено его прямое стимулирующее действие на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, что при гиперпролактинемии может привести к печеночной или периферической резистентности к инсулину. Гиперпролактинемия часто сочетается с базальной гиперинсулинемией и нормогликемией, а по результатам глюкозотolerантного теста отмечаются более выраженный по сравнению с нормой выброс инсулина и значительное подавление секреции глюкагона. Гиперхолестеринемия выявляется у 19% пациентов, гипертриглицеридемия – у 15%, а у 40-60% больных гиперпролактинемией наблюдается ожирение различной степени тяжести, что нередко сопровождается инсулинерезистентностью.

### Диагностика

Базальный уровень пролактина в сыворотке крови у женщин в среднем составляет 12 нг/мл (240 мЕд/л), у мужчин – 7 нг/мл (140 мЕд/л).

В большинстве лабораторий принято считать, что верхний его уровень в норме не превышает 20-27 нг/мл (400-540 мЕд/л). Для того чтобы правильно диагностировать гиперпролактинемию, следует несколько раз определить уровень пролактина в сыворотке крови. Это особенно важно при наличии незначительной гиперпролактинемии, поскольку секреция пролактина имеет пульсирующий характер и чувствительна к различным стрессорным ситуациям, в т.ч. и к венепункции. Необходимо проводить троекратный забор крови утром в различные дни, или три образца могут быть получены через постоянный катетер с интервалами в 20 мин.

Диагноз «гиперпролактинемия» устанавливают при повышенной концентрации пролактина в нескольких образцах сыворотки крови ( $> 20$  нг/мл, 400 мЕд/л у мужчин и  $> 27$  нг/мл, 550 мЕд/л у женщин).

Определение исходного уровня пролактина в сыворотке крови в некоторой степени может помочь врачу выявить причину гиперпролактинемии:

- при уровне пролактина  $> 200$  нг/мл (4000 мЕд/л) в гипофизе обычно имеется макроаденома;
- $< 200$  нг/мл (4000 мЕд/л) – идиопатическая гиперпролактинемия или микроаденома гипофиза;
- выраженное повышение содержания пролактина в сыворотке крови (сравнимое с таковым при опухолях гипофиза больших размеров) наблюдается и при отсутствии гипофизарной патологии, когда одновременно отмечаются два или более провоцирующих фактора, например, у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих метоклопрамид (реглан).

Для дифференциации причин гиперсекреции пролактина проводят фармакодинамические пробы.

В настоящее время не существует супрессивного теста, позволяющего отличить опухолевую гиперпролактинемию от неопухолевой, поэтому используют различные стимуляционные тесты. Наиболее изучены тесты с тиролиберином и метоклопрамидом, которые нашли более широкое клиническое применение и в некоторых случаях проводятся при дифференциальной диагностике гиперпролактинемии.

**Проба с тиролиберином.** Утром натощак внутривенно вводят 200-500 мкг тиролиберина. Забор крови производят до и через 15; 30; 60 и 120 мин после применения препарата. У здоровых людей использование тиролиберина приводит к существенному повышению уровня пролактина в сыворотке крови через 15-30 мин, причем пик концентрации гормона более чем вдвое превышает его базальный уровень. При этом у больных с пролактинсекретирующими опухолями реакция организма на введение тиролиберина (повышение концентрации

пролактина относительно его базального уровня) ослаблена или вообще отсутствует, редко превышая 100%. У пациентов с повышенным содержанием пролактина в сыворотке крови вследствие других причин реакция в большинстве случаев приближается к нормальной: обычно (хотя и не всегда) уровень гормона после введения тиролиберина повышается не менее чем на 100%.

**Проба с метоклопрамидом.** Метоклопрамид – антагонист дофамина центрального действия – оказывает стимулирующее влияние на выделение пролактина. Препарат вводят внутривенно в дозе 10 мг (2 мл) и производят забор крови до и через 15; 30; 60 и 120 мин после применения. Также возможно назначение препарата *per os* в дозе 20 мг с последующим забором крови каждые 30 мин в течение 4 ч. В норме максимальная секреция пролактина после проведения пробы превышает исходную у женщин в 10-15 раз, у мужчин – в 2-4 раза. При наличии аденомы гипофиза, вырабатывающей пролактин, как правило, реакция организма на метоклопрамид, проявляющаяся повышением содержания этого гормона, снижена или отсутствует.

Кроме указанных функциональных проб, в некоторых случаях необходимо проводить определение суточного ритма секреции пролактина, который может проявляться в виде монотонного повышения его уровня в течение суток (пролактиномы) до парадоксальных изменений его секреции. Следует отметить, что определенные трудности при диагностике представляет псевдопролактинома. Выявление такой формы заболевания стало возможным лишь в последние годы, когда для лечения пролактинемии начали широко применять препараты, производные спорыни (Grossman A. и Besser G., 1985). Псевдопролактинома характеризуется наличием макроаденомы гипофиза, умеренным повышением уровня пролактина в сыворотке крови и отсутствием реакции на введение препаратов спорыни (бромокриптина). Агонисты дофамина могут ингибировать содержание этого гормона у больных пролактиномой и псевдопролактиномой. Однако уменьшение размеров аденомы гипофиза наблюдается лишь при пролактиноме. Кроме того, для дифференциальной диагностики этих заболеваний используют пробу с домперидоном, который вводится внутривенно в дозе 10 мг. У больных истинной пролактиномой (микро- или макроаденома) в ответ на применение препарата отмечается повышение уровня тиреотропного гормона в сыворотке крови, тогда как при псевдопролактиноме он не повышается.

Пациентам с нетипичной клинической картиной, «опухолевой» концентрацией пролактина без клинических проявлений гиперпролактинемии, при резистентности к агонистам дофамина необходимо определять молекулярную гетерогенность пролактина методами гель-фильтрации

или полиэтиленгликоль-преципитации. У мужчин с классическими признаками гиперпролактинемического синдрома преобладает пролактин с ММ 23 кДа, который наиболее биологически активен и относительное количество которого достигает 78-95%. Доля «большого» пролактина (ММ 50 кДа) существенно меньше и значительно варьирует – от 2 до 40%. Пролактин с ММ 100 кДа выявляют лишь в очень небольшом количестве (не более 9% суммарного иммунореактивного гормона). В процессе изучения гетерогенности данного гормона у женщин и мужчин с гиперпролактинемией при отсутствии типичных признаков синдрома галактореи-аменореи и нарушений половой функции преобладал высокомолекулярный пролактин (ММ 100 кДа), который составил 80-90%. Увеличение количества физиологически менее активной высокомолекулярной формы пролактина в общем пуле иммунореактивного гормона в крови может лежать в основе «синдрома высокомолекулярного пролактина» с характерной нетипичной клинической картиной и высоким уровнем иммунореактивного гормона.

Для выявления опухолей гипоталамо-гипофизарной области используют рентгенографию черепа, компьютерную томографию, МРТ гипофиза. Большого консультируют окулист и невропатолог.

## Лечение

Основными препаратами для медикаментозной терапии являются следующие:

1. Препараты 2-бromo- $\alpha$ -эргокриптина (бромокриптина):

- 2,5 мг бромокриптина: бромокриптин, лактодель;
- 5 и 10 мг бромокриптина: бромокриптин;
- 2,5 мг бромокриптина мезилата: парлодел, серокриптин, апо-бромокриптин;
- 2,5 и 10 мг бромокриптина метансульфоната: бромэргон.

2. Препараты 2-бromo- $\alpha$ -эргокриптина и 2-бromo- $\beta$ -эргокриптина мезилата:

- абергин (таблетки по 0,004 г).
- 3. Препараты каберголина:

- достинекс (таблетки по 0,5 мг).

4. Производное трициклическихベンзогуанолов (нейроголиновые):

- препараты хинголида;
- норпролак.

Из всех вышеупомянутых лекарственных средств препаратом выбора является парлодел, прием которого начинают с 0,625 (1/4 таблетки)-1,25 (1/2 таблетки) мг 1 раз в день во время еды. В последующие дни дозу препарата повышают до 2,5 мг (1 таблетка) 2-3 раза в сутки. В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке представлен препарат абергин (аналог парлодела), который назначают по 4 мг 1-3 раза

в день. Как правило, парлодел и абергин хорошо переносятся больными, однако в некоторых случаях могут возникать побочные эффекты в виде тошноты, рвоты, постуральной гипотонии. Для предупреждения перечисленных явлений прием препарата следует начинать с невысокой дозы с постепенным ее повышением до терапевтической.

В последние годы разработаны длительно действующие препараты парлодела (parlodel long acting repeatable или парлодел-LAR), которые применяют внутримышечно в дозе 50-200 мг 1 раз в месяц. Дозу препарата подбирают индивидуально. При этом контролируют содержание пролактина в крови, добиваясь его нормального уровня на протяжении указанного времени.

Лизурид по эффективности близок к парлоделу, однако его применение сопряжено с более частым возникновением побочных явлений. Производное лизурида – тергурид – лучше переносится пациентами, нежели парлодел. Перголид и каберголин обладают более продолжительным ингибирующим действием на секрецию пролактина по сравнению с парлоделом. Метегролин и дигидроэргокриптин имеют меньше побочных явлений, однако эффективность их действия ниже, чем парлодела.

Длительный опыт применения парлодела показал, что часть больных гиперпролактинемией резистентна к данному препарату. Так, для снижения уровня пролактина требуются его высокие дозы – до 30-40 мг/сут, что естественно может вызывать значительные побочные явления (головную боль, резко выраженную общую слабость, боль в животе, запоры и даже галлюцинации). С учетом этого фирма «Сандоз» разработала новый дофаминовый D<sub>2</sub>-агонист – норпролак, который не относится к производным спорыни и прошел длительные клинические испытания (кодовый шифр CV 205-502). Применение препарата норпролак в дозах 0,05-0,175 мг 1 раз в день нормализует содержание пролактина у пациентов, резистентных к парлоделу. Под влиянием норпролака также нормализуется секреция гонадотропинов и  $\alpha$ -субъединицы пролактина у мужчин с клинически нефункционирующими «немыми»adenомами гипофиза.

**Достинекс.** Начальная доза 0,5 мг (1 таблетка) используется в два приема (1/2 таблетки 2 раза в неделю) во время еды в течение 4 нед с последующим контролем уровня пролактина в крови. При необходимости проводят титрование – недельную дозу повышают на 0,5 мг с интервалом в 4 нед, а также подбирают оптимальную дозу (минимальную, на фоне которой нормализуется уровень пролактина при хорошей переносимости препарата) и в дальнейшем поддерживают оптимальную терапевтическую дозу. Как правило, последняя составляет 0,5-1 мг/нед и может колебаться от 0,25 до 4,5 мг/нед.

При необходимости назначения более 1 мг достинекса в неделю эту дозу следует разбивать на два или больше приемов в зависимости от его переносимости.

Из побочных действий наиболее часто встречаются тошнота, головная боль, снижение артериального давления, головокружение, боль в животе, диспептические явления, слабость, запоры, рвота, болезненность молочных желез, приливы жара к лицу, депрессия, парестезии. Обычно эти симптомы умеренно или слабо выражены, появляются в течение первых двух недель приема препарата и в дальнейшем проходят самостоятельно. При отмене достинекса нежелательные явления исчезают на протяжении нескольких дней.

Побочные эффекты дозозависимы. В случае выраженных или непрекращающихся побочных действий временное снижение дозы с последующим постепенным ее повышением (например на 0,25 мг/нед в течение 2 нед) может устраниить их.

При отмене достинекса устойчивое подавление уровня пролактина может продолжаться в течение длительного времени – 3-6 мес.

Лечение пациентов с гиперпролактинемией перечисленными препаратами способствует нормализации содержания пролактина в крови. Помимо медикаментозной терапии, применяются хирургическое вмешательство и радиотерапия. Гипофизэктомия проводится посредством транссфеноидального доступа с использованием микрохирургии. Показаниями к хирургическому вмешательству являются большая, разрушающая турецкое седло опухоль; супраселлярный рост опухоли с симптомами сдавления перекреста зрительных нервов; пролактинома, резистентная к медикаментозной терапии. Нормализация уровня пролактина в крови наблюдается у 60-90% больных микропролактиномами. У пациентов с макропролактиномами эффективность операции ниже (2-40%), у них более часто развивается послеоперационный гипопитуитаризм.

Радиотерапию (протоновый пучок, гамма-терапию и др.) применяют чаще всего как дополнительный метод лечения после гипофизэктомии или при неполной нормализации секреции пролактина на фоне медикаментозной терапии.

Благодаря новым методам исследования (компьютерная томография и МРТ) при так называемой функциональной гиперпролактинемии стало возможным выявление микроаденомы, а создание инструментария и разработка техники оперативного удаления микроаденом позволили расширить показания к его осуществлению.

Таким образом, к лечению пациентов с данным синдромом следует подходить строго индивиду-

ально. Поскольку проведение и медикаментозной терапии, и операций на гипофизе эффективно снижает уровень пролактина в сыворотке крови, эти методы могут быть использованы для лечения гиперпролактинемии опухолевого генеза.

## Выводы

- Препараты, снижающие уровень пролактина, начинают действовать быстро, и именно их предпочитают использовать в начале лечения.
- Успешно выполненная операция имеет преимущество одноразовой процедуры. Однако она может нарушать нормальные функции передней и задней долей гипофиза, вследствие чего у больных гиперпролактинемией развиваются транзиторный или постоянный гипопитуитаризм и несахарный диабет. При транссфеноидальном доступе к гипофизу возрастает риск возникновения послеоперационного менингита.
- Медикаментозное и хирургическое лечение не обязательно исключают друг друга. В сложных случаях, когда у больного имеется опухоль больших размеров, может потребоваться применение дофаминомиметиков и аденомэктомия.

При гиперпролактинемии, возникшей вследствие гипотиреоза или надпочечниковой недостаточности, заместительная гормональная терапия способствует нормализации секреции пролактина.

При использовании современных методов терапии прогноз для жизни и сохранения фертильности пациентов благоприятный.

## Литература

1. Мельниченко Г.А. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин / Г.А. Мельниченко. – М., 2007.
2. Тепперман Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Тепперман, Х. Теппермен. – М., 1989.
3. Дзеранова Л.К. Макропролактинемия / Дзеранова Л.К., Табеева К.И., Гончаров Н.П. и др. // Проблемы репродукции. – 2005. – № 11 (2). – С. 60-65.
4. Мельниченко Г.А. Синдром персистирующей галактореи-аменореи. Руководство по клинической эндокринологии / под ред. проф. Н.Т. Старковой / Мельниченко Г.А. – СПб.: Питер-пресс, 1996. – С. 84-93.
5. Abram R. Erectile dysfunction secondary to hyperprolactinemia [Apropos of 13 cases] / Abram R., Linke E., Kalfon A. et al. // Prog. Urol. – 1998. – № 8(4). – P. 537-541.
6. Acar D. Is routine hormonal measurement necessary in initial evaluation of men with erectile dysfunction? / Acar D., Cayan S., Bozlu M., Akbay E. // Arch Androl. – 2004. – № 50(4). – P. 247-253.

# Можливості консервативної терапії сечокам'яної хвороби

**С**ечокам'яна хвороба – надзвичайно поширена урологічна патологія, яка тисячоліттями завдає людям страждань. Протягом життя ризик утворення хоча б одного каменя у чоловіків білої раси становить 12-15%, у жінок – 5-6%. Рецидиви захворювання виникають з частотою до 50% (Bihl G., Meyers A., 2001). При цьому інтервали між ними варіюють: приблизно у 10% пацієнтів вони розвиваються протягом одного року, у 35% – п'яти років, у 50% – протягом десяти років (Wilkinson H., 2001).

Це захворювання обміну речовин, що характеризується утворенням конкрементів в нирках і сечових шляхах, зумовлене різними ендогенними і/або екзогенними факторами, нерідко носить спадковий характер і має схильність до тяжкого перебігу.

Щорічна захворюваність на нефролітіаз у світі становить від 0,5 до 5,3%, і цей показник поступово зростає. Перше місце за поширеністю посідають камені нирки та різні їх варіації (камені миски, чашечки, множинні), друге – камені сечоводу внаслідок відходження конкрементів із нирок. У 15-30% пацієнтів із сечокам'яною хворобою діагностують двосторонній уролітіаз.

Патологію виявляють у будь-якому віці, але здебільшого – у працездатного населення віком 30-55 років. Конкременти частіше утворюються в осіб чоловічої статі, але при цьому у чоловіків рідше зустрічаються найбільш тяжкі форми захворювання, наприклад кораловидний нефролітіаз, коли камінь займає практично всю порожнину систему нирки і в застарілих випадках є її зліпком.

На сьогоднішній день з'ясування причин і механізмів виникнення сечокам'яної хвороби продовжує залишатися актуальною і все ще не вирішеною проблемою. Численні теорії пояснюють лише окремі ланки у великому ланцюзі факторів, що призводять до нефролітіазу.

На думку більшості провідних урологів світу, у здоровій нирці камінь утворитися не може. Що ж змінює функцію нефрону до такої міри, що солі і білкові елементи, які виділяються з сечею, здатні сформуватися у конкремент? Уже доведено, що до чинників ризику розвитку сечокам'яної хвороби відносяться в першу чергу умови сучасного життя: гіподинамія (призводить до порушення фосфорно-кальцієвого обміну) та характер харчування (надлишок білків у раціоні). Саме тому уролітіаз почали називати хворобою цивілізації. Okрім цього, існує ряд інших факторів його виникнення: вік, стать, раса, кліматичні, географічні та житлові умови, професія і генетичні особливості.

Згідно з мінералогічною класифікацією, до 70-80% сечових каменів – неорганічні сполуки кальцію: оксалати, фосфати, кальцію карбонат. Камені зі сечової кислоти становлять до 10-15% всіх конкрементів, причому з віком їх частота зростає. Магнієвмісні камені зустрічаються в 5-10% випадків і часто поєднуються з інфекцією сечових шляхів. Найбільш рідкісні білкові (цистинові) камені виникають у 0,4-0,6% пацієнтів. Проте мономінеральні камені виявляють не більш ніж у половині випадків, а в інших – утворюються змішані (полімінеральні) конкременти, що є результатом паралельного перебігу метаболічних та інфекційних процесів.

Класифікація, що прийнята в Росії, передбачає наступний поділ:

- первинні камені (вперше виявлені сечокам'яна хвороба);
- резидуальні (які залишилися або були залишені після оперативного, в т.ч. ендоскопічного, втручання);
- істинно рецидивні (коли після повного видалення каменів утворюються нові).

Діагностика нефроуретеролітазу ґрунтуються на скаргах хворого, даних анамнезу, фізикального огляду, результатах лабораторних, рентгенологічних, радіоізотопних та ультразвукових методів дослідження. На основі аналізу цих даних виробляється лікувальна тактика, яка завжди повинна бути суверо індивідуальною.

Крім того, комплексне обстеження пацієнтів з уролітіазом обов'язково повинно включати визначення порушень обміну речовин, функції паращитоподібних залоз, гормонального фону, імунної системи, хімічного складу конкрементів. Ретельне клінічне спостереження за хворими у віддалений період після самостійного відходження каменів або використання різних методів їх видалення дало можливість встановити, що основним чинником рецидиву захворювання є виражені порушення обміну речовин. Враховуючи це, дослідження метаболічних факторів у першу чергу слід виконувати у дітей і пацієнтів з рецидивами. У дорослих з первинними поодинокими каменями можна обйтися визначенням хімічного складу конкременту.

Методи лікування пацієнтів із сечокам'яною хворобою різноманітні, але їх можна розділити на дві основні групи: консервативні та оперативні. Вибір терапевтичної тактики залежить від загального стану хворого, віку, клінічного перебігу захворювання, розмірів і локалізації каменю, анатомо-функціонального стану нирки, стадії хронічної ниркової недостатності.

У випадку сечокислого (уратного) нефролітіазу консервативна терапія є пріоритетною, оскільки конкременти зі солей сечової кислоти (урати) можна успішно розчинити цитратними сумішами.

*За материалами: Н.К. Дзеранов. Лечение мочекаменной болезни: реалии сегодняшнего дня // Здоров'я України, 2006, № 4.*

Загальновідомо, що урматний нефролітіаз виникає внаслідок порушення пуринового метаболізму, що нерідко призводить до підвищення концентрації в організмі його кінцевого продукту – сечової кислоти. У даний час з'явилася можливість по-новому розглядати питання лікування та профілактики цієї патології, що дає змогу сподіватися на більш сприятливий прогноз для цієї категорії пацієнтів. Здебільшого це пов'язано з упровадженням в терапію лікарських засобів, що мають літолітичну дію, а також усувають фактори ризику каменеутворення. Використання сучасних цитратних препаратів дозволяє досягти розчинення урматих каменів у більшості пацієнтів і, отже, позбавити їх від травматичного оперативного лікування. Так, хворим на урматний нефролітіаз спеціалісти все частіше призначають саме цю групу лікарських засобів, зокрема препарат Блемарен.

Механізм дії цитратів не можна розглядати як просте олужнення сечі. Використання інших лікарських засобів, що алкалізують сечу, не дає такого ж терапевтичного ефекту. При застосуванні цитратів нормалізуються численні біохімічні процеси, що лежать в основі урматного нефролітіазу. Введення їх в організм зумовлює компенсацію наявної у хворих нестачі лимонної кислоти, яка є основним енергетичним субстратом циклу трикарбонових кислот і значною мірою впливає на обмін пуринів. Нормалізація амоніогенезу, що відбувається внаслідок прийому цитратних препаратів, сприяє ліквідації різкого ацидозу сечі – однієї з основних причин сечокислого каменеутворення. Крім цього, цитрати чинять безпосередню літолітичну дію, оскільки сприяють енолізації сечової кислоти і утворенню нею добре розчинних двозаміщених солей.

Більшість хворих добре переносять прийом цитратних препаратів протягом тривалого часу, лише іноді мають місце помірні диспептичні явища.

Порушення обмінних процесів при урматному нефролітіазі мають стійкий характер. Позитивного лікувального ефекту вдається досягти лише у разі відповідного тривалого медикаментозного впливу. Припинення прийому цитратних препаратів призводить до швидкого повернення pH сечі до різко кислих значень. Таким чином, загроза каменеутворення може постати знову. Частота рецидивів урматного нефролітіазу досягає 60-70%. Рецидиви захворювання виникають у пацієнтів, які припиняють прийом цитратів, а також у хворих, яким після оперативного видалення урматих каменів або літотрипсії не призначається профілактична цитратна терапія.

При консервативному лікуванні пацієнтів зі сечокислим нефролітіазом слід враховувати їхню психо-

логію, оскільки тривалий прийом ліків пов'язаний з певними незручностями. Швидке настання суб'ективного поліпшення стану хворих, зумовлене прийомом цитратів, заспокоює, що нерідко спонукає до припинення лікування. Тому перед його початком потрібно докладно пояснити пацієнту особливості перебігу захворювання і необхідність тривалого прийому медикаментів.

Із упровадженням в клінічну практику методів дистанційної літотрипсії цитратна терапія отримала новий напрямок використання. Призначення цитратів доцільне при передопераційній підготовці до літотрипсії, в ході якої відбувається часткове розчинення поверхні каменю. Після цього для дроблення конкременту потрібна менша кількість імпульсів (у т.ч. високоенергетичних), ніж при дистанційній літотрипсії без такої підготовки, що значно зменшує травматизацію нирки. З іншого боку, призначення цитратного літолітичного лікування після сеансу дистанційної літотрипсії дає змогу успішно вирішити проблему ліквідації дрібних фрагментів каменю.

Таким чином, лікувальна дія цитратних препаратів включає:

- нормалізацію певних обмінних процесів (зокрема метаболізму пуринів) як у всьому організмі, так і на рівні ниркових канальців;
- літолітичний ефект щодо урматих конкрементів;
- профілактику каменеутворення.

*За материалами: П.М. Клименко, В.А. Чабанов, И.Ю. Акиншевич. Возможности консервативного лечения больных урматным нефролитиазом // Урология и нефрология, (258), 2008.*

### Олужнення сечі в лікуванні сечокислого нефролітіазу

В утворенні каменів зі сечової кислоти найбільше значення мають показники кількісного виведення сечової кислоти, об'єму і рівня pH сечі. Найбільш важливим фактором ризику сечокислого нефролітіазу є кисла реакція сечі, що виступає передумовою утворення сечових каменів. При олужненні сечі рівень її pH повинен становити 6-6,5. Лікарські засоби, що олужнюють сечу, слід титрувати з використанням індикаторного паперу для реєстрації pH сечі до тих пір, поки його рівень виявиться сталим. Ефективність олужнювальної терапії (натрію бікарбонату і калію цитрату) базується на клінічному досвіді авторитетних спеціалістів, при цьому вони надають перевагу калію цитрату. Це пояснюється тим, що при його призначенні можна уникнути розвитку такого ускладнення терапії, як осадження солей кальцію. Нещодавно були отримані дані щодо клінічної ефективності лікування калію цитратом/калію бікарбонатом у розчиненні рентгенопроникних каменів у порівнянні з періодом дослідження, коли пацієнти дотримувалися лише питного режиму. Крім того, середній pH сечі був достовірно вищим при застосуванні олужнювальних препаратів. Таким

чином, олужнення сечі з підтриманням постійно високого значення pH сечі може бути терапією вибору для розчинення каменів зі сечової кислоти і профілактики утворення нових.

*Cicerello E., Merlo F., Maccatrazzo L.  
Urinary alkalinization for the treatment of uric acid nephrolithiasis. Arch Ital Urol Androl.  
2010; 82(3): 145-8.*

### Тривале лікування нефролітіазу з використанням калію цитрату

Мета цього дослідження полягала у вивченні метаболічних зрушень у сечі на фоні олужнювальної терапії калію цитратом у пацієнтів з гіпоцитратурою будь-якого генезу або надмірно кислим pH сечі, а також для визначення ступеня ремісії у тих хворих, лікування яких тривало більше 24 міс.

Дослідники ретроспективно аналізували історії хвороб 215 дорослих пацієнтів з рецидивуючим нефролітіазом, у яких були наявні такі фактори ризику утворення конкрементів, як гіпоцитратурія ( $n = 95$ ) або надмірно кисла реакція сечі ( $n = 120$ ). Усі хворі отримували лікування калію цитратом понад 3 міс.

В осіб з гіпоцитратурією (55 чоловіків і 40 жінок, середній вік  $43 \pm 14$  років) на фоні терапії калію цитратом (середня добова доза становила  $48 \pm 14,7$  ммоль [мекв]) спостерігалося стійке підвищення цитрату у сечі до нормального рівня, вмісту калію і pH сечі і калію в сироватці крові. У пацієнтів з надмірно кислим pH сечі (73 чоловіків і 47 жінок, середній вік  $48,7 \pm 12$  років), які приймали калію цитрат середньою добовою дозою  $42,8 \pm 15,5$  ммоль, реєструвалося значне підвищення pH сечі, рівня калію та сечової кислоти. Ступінь ремісії вивчали у 35 осіб із загальної кількості хворих, середня тривалість спостереження становила  $31,6 \pm 14,3$  міс. Усі ці пацієнти отримували калію цитрат у середній добовій дозі  $45,4 \pm 15,2$  ммоль, в результаті чого в 91% із них рецидиви каменеутворення не фіксувалися.

Отже, лікування калію цитратом коригує метаболічні порушення у пацієнтів з гіпоцитратурією і надмірно кислим pH сечі, а також запобігає повторним епізодам нефролітіазу, забезпечуючи високий ступінь ремісії хвороби.

*Spivacow F.R., Negri A.L., Polonsky A., Del Valle E.E. Long-term treatment of renal lithiasis with potassium citrate. Urology. 2010; 76 (6): 1346-9.*

### Розчинення рентгенопроникних ниркових каменів із застосуванням пероральної олужнювальної терапії калію цитратом/калію бікарбонатом

Існує декілька патогенетичних факторів розвитку сечокислого нефролітіазу: кисла реакція сечі, зменшення об'єму сечі і гіперурикозурія. Однак найбільш важливий із них – кислий pH сечі, що є передумовою утворення і росту каменів зі сечової кислоти. Олужнення сечі з використанням лужних сумішей широко застосовується спеціалістами для

розчинення ниркових конкрементів. Метою цього дослідження була оцінка клінічної ефективності терапії калію цитратом/калію бікарбонатом щодо розчинення рентгенопроникних каменів.

У трайл входило вісім пацієнтів з рентгенопроникними каменями ( $\leq 15$  мм) у функціонуючих нирках (четири чоловіки та четири жінки, середній вік  $66 \pm 2$  роки). Пацієнтам були проведені УЗД або комп'ютерна томографія для підтвердження наявності конкрементів, а також рентгенографічне обстеження для виключення кальцифікованих каменів. Також у них були взяті зразки крові на визначення рівня глюкози, креатиніну та сечової кислоти; проведено 24-годинний аналіз сечі для оцінки величини добової екскреції сечової кислоти. Бакпосів сечі здійснювали з метою виключення інфекції сечовивідних шляхів. Усі хворі на початку і щотижня протягом дослідження заповнювали щоденники, в яких фіксували дані щодо об'єму і pH сечі. Щодня у них збиравали три зразки сечі для визначення її pH та об'єму (вранці з 8 до 14 год, вдень з 14 до 20 год, вночі з 20 до 8 год). Було розглянуто два періоди дослідження: протягом перших 6 тиж пацієнти щоденно споживали 1500 мл води, в той час як в наступні 6 тиж, крім питного режиму, їм призначали 40 ммол калію цитрату і 20 ммол калію бікарбонату (поділені на дві дози). Перевага була надана застосуванню лужних розчинів з калієм, щоб знизити ризик преципітації кальцієвих солей. Ефективність лікування щодо розчинення каменів оцінювали за допомогою УЗД після кожного періоду дослідження (6 і 12 тиж).

Протягом першого періоду лікування у всіх пацієнтів стан залишився незмінним. На противагу цьому, через 6 тиж на фоні прийому калію цитрату/калію бікарбонату відмічалося повне розчинення каменів у трьох хворих. В інших п'яти випадках спостерігалося часткове їх розчинення, у двох з них було досягнуто повного розчинення конкрементів після продовження лікування на 4 і 6 міс відповідно. Показники середнього об'єму сечі були незмінними протягом двох періодів дослідження. Середній pH сечі був достовірно вищим на фоні терапії калію цитратом/калію бікарбонатом у порівнянні з першим періодом дослідження (вранці  $6,60 \pm 1,06$  проти  $5,53 \pm 0,51$ ,  $p = 0,030$ ; вдень  $6,53 \pm 0,70$  проти  $5,63 \pm 0,41$ ,  $p = 0,007$ ; вночі  $6,57 \pm 0,51$  проти  $5,98 \pm 0,80$ ,  $p = 0,092$ ). Переносимість препаратів була хорошиою, і жодних серйозних побічних ефектів, достатніх для переривання лікування, не спостерігалося. Жоден із пацієнтів не потребував призначення додаткової терапії сечокам'яної хвороби.

Олужнення сечі з використанням калію цитрату/калію бікарбонату добре переноситься хворими і є високоекспективним методом лікування необструктивного сечокислого нефролітіазу.

*Trinchieri A., Esposito N., Castelnovo C.  
Dissolution of radiolucent renal stones by oral alkalinization with potassium citrate/potassium bicarbonate. Arch Ital Urol Androl.  
2009; 81(3):188-91.*

## Вплив тривалої терапії калію цитратом на метаболічні показники в аналізі сечі і рецидивування каменеутворення

На сьогоднішній день застосування калію цитрату стало одним із наріжних каменів у лікуванні нефролітіазу. Результати дослідження свідчили про тривалу дію цього лікарського засобу на метаболічні показники аналізу сечі у пацієнтів з уратними конкриментами і позитивний вплив на темпи їх утворення.

У Центрі по вивченю ниркових каменів при Університетському медичному центрі Дюка (США) протягом 2000-2006 рр. було проведено ретроспективне когортне дослідження серед пацієнтів, у яких були наявні результати 24-годинного аналізу сечі до і після терапії і які продовжили лікування калію цитратом протягом щонайменше 6 міс (всього 1480 осіб).

Середня тривалість терапії становила 41 міс (від 6 до 168 міс). У цілому, значні і стійкі зміни метаболічних показників у сечі були зафіксовані через 6 міс від початку лікування. Вони включали підвищення pH сечі (з 5,90 до 6,46;  $p < 0,0001$ ) та збільшення екскреції цитрату (з 470 до 700 мг/доб;  $p < 0,0001$ ). Швидкість утворення каменів також значно знизилася після призначення калію цитрату – від 1,89 до 0,46 каменів на рік ( $p < 0,0001$ ). Було зареєстровано високий (68%) ступінь ремісії і зниження швидкості каменеутворення на 93%.

Призначення калію цитрату сприяє значному олужненню сечі і підвищенню в ній рівня цитрату під час короткострокової і тривалої терапії, що проявляється у стійких змінах сечового метаболічного профілю протягом 14 років лікування. Крім того, при довгостроковому використанні калію цитрату значно знижується швидкість утворення каменів, що підтверджує ефективність лікарського засобу у пацієнтів з рецидивуючою сечокам'яною хворобою.

*Robinson M.R., Leitao V.A., Halebian G.E., Scales C.D. Jr., Chandrashekhar A., Pierre S.A., Preminger G.M. Impact of long-term potassium citrate therapy on urinary profiles and recurrent stone formation. J Urol. 2009; 181(3): 1145-50.*

## Застосування калію цитрату для профілактики сечокам'яної хвороби

Завдяки впливу на розчинність конкриментоутворюючих солей у сечі калію цитрат традиційно використовують для полегшення проходження фрагментів каменів після літотрипсії. Мета дослідження полягала у вивченні вищевказаної дії та ефективності тривалого лікування калію цитратом щодо запобігання рецидивів сечокам'яної хвороби у пацієнтів, які перенесли екстракорпоральну ударно-хвильову літотрипсію.

Проспективне дослідження було проведено за участю 100 хворих на кальцієво-оксалатний і кальцієво-фосфатний нефролітіаз, які пройшли терапію екстракорпоральною ударно-хвильовою лі-

тотрипсією. Учасники були розподілені на чотири групи по 25 осіб: пацієнти без каменів, яким було призначено калію цитрат або рідку дієту, а також зі стійкою резидуальною сечокам'яною хворобою, які отримували калію цитрат або дотримувалися рідкої дієти. Камені класифікувалися відповідно до змін, які спостерігалися під час дослідження, в порівнянні зі станом до призначення лікування: стабільні (відсутність змін від початку трайлу, з або без залишкових фрагментів каменів), збільшенні (збільшення числа і розмірів резидуальних конкриментів або рецидивів) і зменшенні (зменшення кількості та розмірів або проходження залишкових каменів).

Результати свідчили, що з 50 пацієнтів, які отримували калію цитрат, у 35 (70%) не спостерігалося каменеутворення, стан залишався стабільним, в десяти (20%) випадках відбулося зменшення, а в п'яти (10%) – збільшення числа та розмірів каменів. Із 50 пацієнтів, які дотримувалися рідкої дієти, у 19 (38%) стан залишався стабільним протягом всього дослідження, у 4 (8%) виявили зменшення, а у 27 (54%) – збільшення числа і розмірів каменів. Із загальної кількості пацієнтів виявлено 25 (25%) випадків рецидивування хвороби протягом всього дослідження, з них вісім зафіксовано в осіб, які отримували калію цитрат, і 17 у тих, хто його не приймав.

Отже, в ході дослідження було встановлено, що терапія калію цитратом є статистично значимо ефективною у пацієнтів із залишковими каменями після літотрипсії і рецидивами нефролітіазу.

*Jimenez Verdejo A., Arrabal Martin M., Mijan Ortiz J.L., Hita Rosino E., Palao Yago F., Zuluaga Gomez A. Effect of potassium citrate in the prophylaxis of urinary lithiasis. Archivos Espanoles de Urologia, 2001, Volume: 54, Issue: 9, Pages: 1036-1046.*

## Діагностика та профілактика уратного нефролітіазу

На конкрименти зі сечової кислоти припадає 10% всіх випадків нефролітіазу, і вони є другими найбільш поширеними видами каменів після кальцієво-оксалатних і кальцієво-фосфатних. Найважливішими факторами ризику кристалізації сечової кислоти і каменеутворення є низький рівень pH сечі (< 5,5), а також збільшення екскреції сечової кислоти. Серед основних причин низького pH сечі виділяють тубулярну патологію (в т.ч. подагру), хронічну діарею і тяжке зневоднення. Розвиток сечокислого нефролітіазу можна попередити, крім того конкрименти зі сечової кислоти – це одні з небагатьох видів каменів сечового тракту, які піддаються розчиненню. Лікування захворювання передбачає не лише гідратацію (досягнення добового об'єму сечі більше 2000 мл), а й головним чином олужнення сечі до рівня pH між 6,2 і 6,8. Олужнення сечі з використанням калію цитрату або натрію бікарбонату є високоефективним терапевтичним методом, що сприяє розчиненню існуючих каменів. Виведення сечової кислоти може бути зменшено за допомогою дієти з низьким вмістом пуринів.

# БЛЕМАРЕН

ВИ БЕЗТУРБОНІ – ВІН ПРАЦЮЄ...

● Ефективна профілактика

первинного та повторного  
каменеутворення

● Розчинення «піску» та  
каменів:

- сечокислих
- змішаних уратно-оксалатних
- змішаних конкрементів,  
що містять кальцій

● Підготовка до ДЛТ  
і подальшого  
лікування



**ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ ЦИТРАТНОЇ ТЕРАПІЇ**

Калію цитрат – препарат вибору для профілактики рецидивів урятного нефролітіазу. Застосування алю-пуринолу знижує частоту каменеутворення у пацієнтів з гіперурикозурією на фоні рецидивуючої сечокам'яної хвороби та/або подагри.

*Ferrari P., Bonny O. Diagnosis and prevention of uric acid stones. Ther Umsch. 2004; 61(9): 571-4.*

### Уратний нефролітіаз: сучасні концепції та протиріччя

Камені зі сечової кислоти з або без кальцієвого компонента становлять значну частину серед усіх видів конкрментів сечового тракту. Розуміння патофізіології каменеутворення є важливим для визначення підходів до лікування сечокам'яної хвороби.

Рівень захворюваності на уратний нефролітіаз в різних країнах є неоднаковим і становить від 5 до 40% усіх випадків патології. Гіперурикурія, зменшення об'єму сечі і кисла її реакція – загальновідомі фактори ризику утворення каменів зі сечової кислоти. Однак найбільш важливим з них є перsistуюча кисла реакція сечі. Подагра та мієлопроліферативні захворювання асоціюються зі сечокислим нефролітіазом.

Олужнення сечі з використанням калію цитрату або натрію бікарбонату – високоектичні лікарські засоби, які сприяють розчиненню існуючих каменів і профілактиці рецидивів нефролітіазу.

*Shekarriz B., Stoller M.L. Uric acid nephrolithiasis: current concepts and controversies. J Urol. 2002; 168 (4 Pt 1): 1307-14.*

### Проспективне дослідження щодо ефективності селективної терапії та виявлення факторів ризику рецидивів кальцієво-оксалатного нефролітіазу

Дане дослідження було проведено з метою вивчення ефективності селективної терапії відповідно до керівництва щодо запобігання рецидивів кальцієво-оксалатного нефролітіазу та для оцінки факторів ризику повторного каменеутворення.

У проспективному дослідженні, що тривало два роки, взяли участь 134 пацієнти з рецидивуючим кальцієво-оксалатним нефролітіазом, які проходили регулярні обстеження щонайменше кожні шість місяців протягом цього періоду. Залежно від результатів 24-годинного аналізу сечі, метаболічного статусу і особливостей раціону учасникам були надані рекомендації стосовно дієти і прийому лікарських засобів.

Протягом періоду спостереження у 57 (43%) пацієнтів були зафіковані випадки рецидивування. У частки осіб без рецидивів значне збільшення об'єму сечі, а також підвищення рівня pH сечі та екскреції калію і цитрату (три показники ефективності олужнення) сприяло істотному зниженню ризику кальцієво-оксалатного каменеутворення. У пацієнтів з рецидивами протягом періоду спостереження

відмічалося істотне збільшення відносної суперсaturaції оксалатом кальцію, в основному за рахунок значного підвищення екскреції оксалату зі сечею. Множинний логістичний регресійний аналіз показав, що проведення екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії та наявність в анамнезі частого каменеутворення виступають як незалежні фактори ризику рецидивування нефролітіазу.

Результати дослідження свідчать, що дотримання питного режиму та олужнювальна терапія були найбільш ефективними у пацієнтів з і без рецидивів порівняно з усіма іншими лікувальними заходами. Підвищення екскреції оксалату – основний фактор ризику виникнення рецидивів протягом періоду спостереження у пацієнтів з рекурентним формуванням кальцієво-оксалатних каменів.

*Siener R., Glatz S., Nicolay C., Hesse A. Prospective study on the efficacy of a selective treatment and risk factors for relapse in recurrent calcium oxalate stone patients. Eur Urol. 2003; 44(4): 467-74.*

### Медикаментозна терапія сечокам'яної хвороби

Уролітіаз – широко поширена патологія з високою частотою рецидивів. Медикаментозна терапія захворювання спрямована на послаблення інтенсивного бальового синдрому, оптимізацію виведення каменів, розчинення конкрментів зі сечової кислоти і цистину та профілактику рецидивів. Призначення нестероїдних протизапальних препаратів є більш пріоритетним, ніж опіоїдів, для купірування ниркової коліки (не викликають блювоту). За результатами рандомізованих досліджень, ефективність антихолінергічних засобів не була доведена. При прийомі  $\alpha$ -адреноблокаторів, зокрема тамсулозину, відмічалося зменшення болю і покращання виходу каменів і їхніх фрагментів після проведення екстракорпоральної ударно-хвильової та уретерorenоскопічної літотрипсії. Використання калію цитрату сприяє розчиненню каменів зі сечової кислоти і цистину і запобігає утворенню нових, в т.ч. у пацієнтів після процедури екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії або перкутаної нефролітотомії. Інші заходи з попередження рецидивів нефролітіазу включають питний режим, дієтотерапію, які протидіють основним метаболічним порушенням разом із відповідними лікарськими засобами, фітотерапевтичними препаратами і пробіотиками. Після встановлення ролі нанобактерій у генезі каменеутворення призначення антінанобактеріальної терапії відкриває нову перспективу для профілактики сечокам'яної хвороби.

*Singh S.K., Agarwal M.M., Sharma S. Medical therapy for calculus disease. BJU Int. 2011; 107(3): 356-68.*

Підготувала Марина Малей

# Функциональные подходы к лечению различных форм гиперактивного мочевого пузыря у мужчин

В.А. Пирогов, д.мед.н., профессор, заведующий лабораторией нейроурологии

П.В. Чабанов, к.мед.н.

ГУ «Институт урологии АМН Украины»

**Н**а сегодняшний день разработка лечебных подходов к ведению пациентов с расстройствами мочеиспускания, причиной которых являются заболевания головного и спинного мозга, периферических нервов, интрамуральных нервных сплетений, нервных рецепторов, принимающих участие в регуляции функции нижних мочевыводящих путей, остается весьма актуальной [1, 2]. Повышенный интерес к этой проблеме обусловлен ростом заболеваемости этой патологией на всем земном шаре. По данным Международного общества по удержанию мочи (International Continence Society [ICS]), гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) выявляют примерно у 100 млн человек в мире [3, 4]. В США диагноз ГАМП включен в десятку самых распространенных заболеваний [5]; в европейских странах его симптомы встречаются у 17% взрослого населения и чаще проявляются в пожилом возрасте [6].

ГАМП – собирательный синдром, включающий поллакиурию (частые позывы на мочеиспускание – восемь раз и более в сутки), императивные позывы с или без императивного недержания мочи, никтурию (два ночных пробуждения для мочеиспускания и более) при отсутствии анатомических нарушений и воспалительных заболеваний нижних мочевыводящих путей [7].

В Украине в ГУ «Институт урологии АМН Украины» исследования в этом направлении проводятся с 1965 г., в результате чего разработана тактика лечения данной патологии у взрослых [8-13] и детей [14-20].

Целью настоящего исследования явилось определение качества терапии у мужчин с ГАМП на основании анализа основных параметров урофлюметрии (УФМ), электромиографии (ЭМГ) и измерения латентного периода бульбокавернозного рефлекса (ЛП БКР) до и после лечения.

## Материалы и методы исследования

В исследование вошли 189 мужчин с ГАМП в возрасте от 19 до 62 лет; средний возраст –  $44,3 \pm 2,4$  года. Все пациенты перед началом обследования в течение трех дней заполняли дневник мочеиспускания.

Для проведения УФМ, ЭМГ и ЛП БКР использовали полифункциональную установку «Меркур 4000», аппарат MG-440 фирмы «Медикор» (Венгрия). Методики проведения и анализ результатов соответствовали требованиям ICS.

Изучение биоэлектрической активности детрузора, а также области внутреннего и наружного сфинктера

уретры является одним из наиболее точных способов качественной и количественной оценки функционального состояния этих структур. Запись разности потенциалов, отводимых от детрузора и запирательного аппарата мочевого пузыря, осуществляли с помощью ЭМГ, при этом анализировали частоту и среднее значение разности биопотенциалов.

ЭМГ с определением ЛП БКР используется для анализа проводимости между крестцовыми сегментами спинного мозга S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>, афферентными и эfferентными моторными путями к половым органам. На дорсальный нерв полового члена подаются волновые стимуляции постоянной величины продолжительностью 0,2 мсек и напряжением, в три раза превышающим порог кожной чувствительности. Моторная реакция записывается с помощью игольчатого электрода, введенного в бульбокавернозную мышцу (или при помощи двух поверхностных электродов, помещенных на бульбокавернозную мышцу под мошонкой). Ответные реакции усиливаются, обрабатываются и регистрируются. Интервал между стимуляцией и ответным записываемым электромагнитным импульсом и является ЛП. Его норма колеблется в пределах 30-40 мсек.

С помощью УФМ определяли функциональную (сократительную) активность детрузора и выявляли нарушения проходимости мочеиспускательного канала во время мочеиспускания (измеряли объемную скорость потока мочи) и регистрировали полученные результаты [21-23]. Метод имеет ряд преимуществ: доступность, физиологичность, неинвазивность и отсутствие противопоказаний. Современные урофлюметры позволяют регистрировать и документировать результаты исследования, что значительно повышает диагностическую ценность метода.

Пациенты проходили лечение в течение шести курсов, каждый из которых заключался в 14-дневном приеме М-холинолитиков и/или прохождении процедуры электростимуляции. Больные ГАМП с гиперкинетическим тонусом детрузора получали электролечение по тормозному методу.

## Результаты исследований

После проведения УФМ по показателю средней объемной скорости мочеиспускания ( $Q_{aver}$ ) все мужчины были распределены на две группы – А и Б. В группу А вошли пациенты, у которых  $Q_{aver}$  была выше 15 мл/сек, т.е. с гиперкинетическим детрузором, а в группу Б – с  $Q_{aver}$  ниже 15 мл/сек, т.е. с гипокинетическим детрузором.

В каждой группе было выделено по три подгруппы: в первой подгруппе пациенты проходили лечение только М-холинолитиками, во второй – только электростимуляцией, в третьей – комбинацией М-холинолитиков и электростимуляции. Пациентам проводили контрольное обследование до лечения и после шестого курса терапии.

Первая подгруппа включала 31 мужчину с гиперкинетическим детрузором, средний возраст которых составил 47,2 года, длительность заболевания – 14,4 ± 1,7 мес. До лечения поллакиурия насчитывала 16,4 ± 6,3 раза в день, а никтурия – 2,3 ± 0,1 раза за ночь. Императивные позывы в среднем фиксировали 3,5 ± 0,2 раза в день, а императивное недержание мочи – 0,9 ± 0,1 раза. После лечения поллакиурия снизилась до 7,3 ± 0,6 эпизода в день (на 55,4%), а никтурия – до 1,1 ± 0,1 эпизода за ночь (на 52,1%). Частота императивных позывов составила 0,6 ± 0,1 раза в день (снижение на 82,8% от начального значения), императивное недержание мочи фиксировалось на уровне 0,2 раза в день (на 77,7%).

Среднее значение суммарного объема мочеиспускания (V) до лечения составляло 213 ± 4,9 мл, что меньше нижней границы нормы на 14,8%, а после терапии этот показатель вырос на 8,4% – до 231 ± 5,4 мл при  $p < 0,05$  (табл. 1).

Среднее значение времени мочеиспускания (T) до лечения было зафиксировано на уровне 9,1 ± 1,2 сек, а общее улучшение результата после терапии составило 39,56% и соответствовало 12,7 ± 1,6 сек при  $p < 0,05$ .

Среднее значение максимальной объемной скорости потока мочи ( $Q_{max}$ ) до лечения равнялось 33,5 ± 1,6 мл/сек и превышало нормальное значение на 11,67% (нормальный уровень  $Q_{max}$  15-30 мл/сек), после терапии оно снизилось на 10,7% – до 29,9 ± 1,3 мл/сек, что соответствовало норме при  $p < 0,1$ .

До лечения значение  $Q_{aver}$  соответствовало 25,1 ± 1,5 мл/сек и превышало нормальное значение на 25,5% от показателей нормы. После проведенной терапии состояние улучшилось у 21,92% пациентов, а  $Q_{aver}$  равнялось 19,6 ± 1,2 мл/сек при  $p < 0,01$ .

До лечения среднее значение времени достижения максимальной скорости потока мочи ( $TQ_{max}$ ) составляло 6,1 ± 0,3 сек, а после – 7,8 ± 0,6 сек, превышая начальное на 27,86% при  $p < 0,01$ .

При проведении ЭМГ было зафиксировано постепенное снижение уровня среднего напряжения биопотенциалов мышц. Так, электрические потенциалы внешнего сфинктера до лечения равнялись 66,7 ± 2,5 мкВ, а после – наблюдалось снижение их значения до 63,2 ± 2,1 мкВ, т.е. на 5,1% при  $p < 0,05$ . На внутреннем сфинктере до лечения этот показатель был равен 41,8 мкВ, после терапии отмечено общее снижение среднего значения напряжения биопотенциалов на 20,8% – до 33,1 мкВ при  $p < 0,05$ . Среднее напряжение биопотенциалов детрузора составляло 38,1 ± 1,2 мкВ, а после лечения было зафиксировано общее снижение значения на 20,9% – до 30,1 ± 1,1 мкВ при  $p < 0,05$ .

При анализе БКР показатель ЛП до лечения соответствовал 34,4 ± 1,2 мсек, а после терапии – 39,1 ± 1,4 мсек (13,9%).

Вследствие применения М-холинолитиков при терапии ГАМП у мужчин с гиперкинетическим детрузором уменьшились проявления симптомов заболевания, а также наблюдалась положительная динамика параметров УФМ и значения ЛП БКР.

Во вторую подгруппу вошли 34 пациента с гиперкинетическим детрузором, средний возраст которых составил 39,2 года, длительность заболевания – 8,3 ± 0,7 мес. Электротерапию им проводили по тормозной методике, вследствие чего были получены следующие результаты. До лечения поллакиурия насчитывала 18,2 ± 6,4 раза в день, а никтурия – 2,7 ± 0,1 раза за ночь. Императивные позывы в среднем фиксировались 3,4 ± 0,1 раза в день, императивное недержание мочи – 0,8 ± 0,1 раза. После шестого курса лечения поллакиурия снизилась до 7,1 ± 0,6 раза в день (на 60,98%), а никтурия – до 0,8 ± 0,1 раза за ночь (на 70,3%). Частота императивных позывов составила 0,5 ± 0,1 раза в день и снизилась на 85,2% от начального значения, императивное недержание мочи фиксировалось на уровне 0,1 раза в день, частота которого снизилась на 87,5%.

Среднее значение V до лечения составило от нижней границы нормы 16,4% и равнялось 209 ± 4,9 мл, а после – возросло до 229,7 ± 5,3 мл (на 9,9%) при  $p < 0,05$ .

Среднее значение T до лечения было зафиксировано на уровне 8,6 ± 1,2 сек, а общее улучшение результата после терапии составило 41,8%, что соответствовало 12,2 ± 1,5 сек при  $p < 0,05$ .

Среднее значение  $Q_{max}$  до лечения равнялось 33,4 ± 1,6 мл/сек и превышало нормальное значение на 11,33% (нормальное значение  $Q_{max}$  15-30 мл/сек), после терапии его показатель повысился на 17,3% и был равен 27,6 ± 1,3 мл/сек, что соответствует нормальному значению при  $p < 0,01$ .

До лечения значение  $Q_{aver}$  составляло 26,0 ± 1,5 мл/сек, после терапии наблюдалось его повышение до 20,7% и было равным 20,6 ± 1,1 мл/сек при  $p < 0,01$ .

До лечения среднее значение  $TQ_{max}$  соответствовало 5,9 ± 0,4 сек, а после – 7,8 ± 0,6 сек и превышало начальное на 32,2% при  $p < 0,01$ .

При проведении ЭМГ было зафиксировано колебание уровня среднего напряжения биопотенциалов мышц. Так, потенциалы внешнего сфинктера до лечения составили 63,2 ± 2,1 мкВ, а после – уменьшились на 5,9% (до 60,4 ± 2,0 мкВ) при  $p < 0,05$ . На внутреннем сфинктере зафиксировано 40,5 ± 1,8 мкВ, после терапии наблюдалось общее снижение среднего значения напряжения биопотенциалов на 24,9%, а именно до 30,4 ± 2,0 мкВ при  $p < 0,01$ . Среднее значение напряжения биопотенциалов детрузора – 35,1 ± 1,5 мкВ, после лечения мы зафиксировали общее снижение на 19,3% – до 28,3 ± 1,2 мкВ при  $p < 0,05$ .

При анализе БКР показатель ЛП до лечения составил 34 ± 1,2 мсек, после – соответствовал 40,4 ± 1,5 мсек (18,8%).

Пациентам 3-й подгруппы с гиперкинетическим детрузором (31 мужчина, средний возраст 37,6 года, длительность заболевания 5,4 ± 0,4 мес) проводили лечение с применением электростимуляции и М-холинолитиков. Были получены следующие результаты. До лечения поллакиурия

Таблица 1. Показатели УФМ до и после лечения пациентов с ГАМП и гиперкинетическим детрузором

Подгруппы	V (мл)	T (сек)	$Q_{max}$	$Q_{aver}$	$TQ_{max}$ (сек)
			мл/сек		
I	До лечения	213,0	9,1	33,5	6,1
	После лечения	231,0	12,7	29,9	7,8
	Динамика, %	8,4	39,5	10,7	27,8
II	До лечения	209,0	8,6	33,4	5,9
	После лечения	229,7	12,2	27,6	7,8
	Динамика, %	9,9	41,8	17,3	32,2
III	До лечения	208,0	8,5	35,0	5,2
	После лечения	228,0	11,9	29,3	6,8
	Динамика, %	9,6	40,0	16,2	30,7

отмечалась  $26,8 \pm 6,7$  раза в день, ниттурия –  $2,9 \pm 0,1$  раза за ночь. Императивные позывы в среднем фиксировались  $3,7 \pm 0,1$  раза в день, императивное недержание мочи –  $1,2 \pm 0,1$  раза в день. После шестого курса лечения поллакиурия снизилась до  $6,7 \pm 0,5$  эпизода в день (на 75%), ниттурия – до  $0,6 \pm 0,1$  эпизода за ночь (на 79,3%). Частота императивных позывов составила 0,3 раза в день – 91,8% от начального значения, императивное недержание мочи фиксировалось на уровне 0,1 раза в день, что в итоге снизилось на 91,6%.

Среднее значение V отставало от нормы на 17% и равнялось  $208 \pm 4,8$  мл ( $p < 0,05$ ), после терапии оно увеличилось на 9,6% – до  $228 \pm 5,1$  мл при  $p < 0,05$ .

Среднее значение T до лечения было зафиксировано на уровне  $8,5 \pm 1,1$  сек, после – на уровне  $11,9 \pm 1,5$  сек, что составило 40% при  $p < 0,05$ .

Среднее значение  $Q_{max}$  до лечения равнялось  $35 \pm 1,5$  мл/сек, т.е. 11,6% от нормы, которая составила 15–30 мл/сек; после терапии снизилось на 16,2% от начального значения и было равным  $29,3 \pm 1,3$  мл/сек, что соответствует нормальному значению при  $p < 0,01$ .

До лечения рассчитанное значение  $Q_{aver}$  составило  $24 \pm 1,3$  мл/сек и превышало нормальное значение на 16,7%, после терапии улучшение показателей  $Q_{aver}$  составило  $19,1 \pm 1,1$  мл/сек (20,4%), что также отвечает норме при  $p < 0,01$ .

До лечения среднее значение  $TQ_{max}$  равнялось  $5,2 \pm 0,3$  сек, что соответствовало нижней границе нормы, а после терапии составило  $6,8 \pm 0,5$  сек и превышало начальное на 30,7% при  $p < 0,01$ .

При проведении ЭМГ был зафиксирован постепенный рост уровня среднего значения напряжения биопотенциалов мышц. Так, электрические потенциалы внешнего сфинктера до лечения составляли  $68,6 \pm 1,5$  мкВ, после терапии был четко зафиксирован явный рост электрических потенциалов на 8,3% – до  $74,3 \pm 1,6$  мкВ при  $p < 0,05$ . На внутреннем сфинктере уровень среднего значения напряжения биопотенциалов равнялся  $33,3 \pm 1,2$  мкВ, а после терапии наблюдалось колебание потенциалов на уровне погрешности, а именно  $38,2 \pm 1,5$  мкВ при  $p < 0,05$ . Среднее значение напряжения биопотенциалов детрузора было равным  $38,6 \pm 1,2$  мкВ, а после лечения зафиксировано его снижение на 17,1% – до  $32,0 \pm 1,1$  мкВ при  $p < 0,05$ .

При анализе БКР показатель ЛП до лечения составил  $34,1 \pm 1,2$  мсек, после – соответствовал  $39,9 \pm 1,4$  мсек (17%).

Состояние мочевого пузыря оценивали согласно опроснику Patient Perception of Bladder Condition (PPBC). В первой подгруппе до лечения оно оценивалось в 10,1 балла, после терапии – 2,3 балла (77,2%); во второй – до лечения 10,6 и после – 2,1 балла (80,1%), в третьей – до лечения 10,7 и после – 1,9 балла (82,2%).

*Пациенты с гипокинетическим детрузором* в первой подгруппе (группа Б) также проходили лечение с использованием только М-холинолитиков, во второй – электростимуляции и в третьей – комбинации двух вышеуказанных методов. При этом получены следующие результаты. Независимо от метода терапии наблюдалась явная тенденция к снижению частоты позывов к мочеиспусканию за день (поллакиурии): после шестого курса лечения в первой подгруппе таковая снижалась с  $14,1 \pm 5,8$  до  $7,4 \pm 0,4$  раза в день и составляла 47,5%; во второй – с  $13,9 \pm 5,2$  до  $6,4 \pm 0,3$  раза (53,95%), а в третьей – с  $15,2 \pm 6,2$  до  $6,7 \pm 0,4$  раза (55,92%) мочеиспусканий в день.

Отмечалась стойкая тенденция к уменьшению количества ночных мочеиспусканий (ниттурии) при применении всех способов лечения. При этом после терапии суммарное улучшение составило 47,51% при лечении М-холинолитиками (с 2,7 до 0,8 раза), во второй подгруппе количество мочеиспусканий уменьшилось с 2,9 до 0,9 эпизода (на 68,96%), а в третьей – составляло 74,19% – до 0,9 раза за ночь.

Также наблюдалась тенденция к уменьшению количества императивных позывов: в первой подгруппе с 3,3 до 0,3 раза (на 83,8%); во второй – с 3,2 до 0,4 (87,8%), а в третьей – с 3,3 до 0,3 раза (на 90,9%).

На протяжении лечения количество случаев императивного недержания мочи также имело тенденцию к уменьшению. После терапии этот показатель снизился в первой подгруппе с 0,6 до 0,2 раза (на 66,7%), во второй – с 0,9 до 0,2 (на 77,7%), в третьей – с 0,8 до 0,1 случая (на 87,5%).

До лечения во всех группах состояние мочевого пузыря согласно опроснику PPBC оценивали в 9,3–10,2 балла, что соответствует ситуации, которую больной характеризует как состояние, при котором мочевой пузырь создает ему значительные проблемы.

Таблица 2. Показатели УФМ до и после лечения пациентов с ГАМП и гипокинетическим детрузором

	Подгруппы	V (мл)	T (сек)	$Q_{max}$	$Q_{aver}$	$TQ_{max}$ (сек)
				мл/сек		
I	До лечения	264,7	31	13,6	8,4	7,9
	После лечения	242,2	20,0	19,1	14,1	5,2
	Динамика, %	8,5	35,4	40,4	67,8	34,1
II	До лечения	247,0	22,0	18,0	11,0	12,0
	После лечения	233,0	15,0	23,4	15,3	8,1
	Динамика, %	5,6	31,8	30,0	39,09	32,5
III	До лечения	254,1	33,2	15,8	7,6	8,0
	После лечения	231,0	18,5	21,5	13,2	6,4
	Динамика, %	8,8	44,2	36,0	72,5	27,5

После шести курсов терапии состояние пациентов характеризовалось позициями:

- состояние моего мочевого пузыря не создает мне никаких проблем;
- состояние моего мочевого пузыря создает мне некоторые, совсем незначительные проблемы.

Это проявлялось в улучшении состояния мочевого пузыря на 75,51% при применении М-холинолитиков, до 81,37% – при объединении М-холинолитиков и электростимуляции, а применение только электростимуляции дало улучшение на 77,41%.

Показатель V имел тенденцию к снижению: в первой подгруппе с  $264,7 \pm 5,3$  до  $242,2 \pm 5,6$  мл (8,5%); во второй – с  $247 \pm 4,2$  до  $233 \pm 1,2$  мл (5,6%) в третьей – с  $254,1 \pm 5,4$  до  $231,7 \pm 5,5$  мл (8,8%) (табл. 2).

Величина T после лечения тоже имела тенденцию к снижению: в первой подгруппе с  $31 \pm 1,7$  до  $20 \pm 1,9$  сек (35,49%) при  $p < 0,001$ ; во второй – с  $22 \pm 1,8$  до  $15 \pm 1,6$  сек (31,82%) при  $p < 0,01$ ; в третьей – с  $33,2 \pm 1,7$  до  $18,5 \pm 1,7$  сек (44,28%) при  $p < 0,01$ .

Показатель  $Q_{max}$  по мере лечения постепенно повышался, и после шестого курса лечения его суммарный рост в первой подгруппе составлял 40,44% (с  $13,6 \pm 1,5$  до  $19,1 \pm 1,6$  мл/сек) при  $p < 0,01$ ; во второй – 30,0% (с  $18 \pm 1,3$  до  $23,4 \pm 1,7$  мл/сек) при  $p < 0,01$ ; в третьей – 36,07% (с  $15,8 \pm 1,2$  до  $21,5 \pm 1,6$  мл/сек) при  $p < 0,01$ .

Значение  $Q_{aver}$  также увеличивалось в ходе терапии: рост в первой подгруппе равнялся 67,85% (с  $8,4 \pm 1,1$  до  $14,1 \pm 1,7$  мл/сек) при  $p < 0,01$ ; во второй – 39,09% (с  $11 \pm 1,1$  до  $15,3 \pm 1,4$  мл/сек) при  $p < 0,01$  и в третьей – 72,54% (с  $7,65 \pm 1,1$  до  $13,2 \pm 1,6$  мл/сек) при  $p < 0,01$ .

Показатель  $TQ_{max}$  после шести курсов лечения снизился на 34,1% (с  $7,9 \pm 0,8$  до  $5,2 \pm 0,7$  сек) в первой подгруппе против 27,5% (с  $8 \pm 0,5$  до  $6,4 \pm 0,6$  сек) в третьей – при  $p < 0,01$ , а во второй подгруппе суммарное снижение составило 32,5% (с  $12 \pm 1,2$  до  $8,1 \pm 1,1$  сек) при  $p < 0,02$ .

При проведении ЭМГ во всех трех подгруппах было зафиксировано постепенное повышение уровня среднего значения напряжения биопотенциалов мышц. Так, электрические потенциалы наружного сфинктера после шестого курса лечения в первой подгруппе повысились на 7,39% (с  $54,1 \pm 2,1$  до  $58,1 \pm 2,6$  мкВ); при применении только электростимуляции – на 12,8%

(с  $53,1 \pm 2,1$  до  $59,9 \pm 2,6$  мкВ); при ее комбинации с М-холинолитиками – на 6,2% (с  $50 \pm 3,8$  до  $53,1 \pm 4,1$  мкВ) при  $p < 0,05$ . На внутреннем сфинктере после шести курсов лечения наблюдалось общее увеличение потенциалов: в первой подгруппе на 24,13% (с  $24,0 \pm 1,2$  до  $36,0 \pm 1,4$  мкВ), во второй – на 24,32% (с  $29,6 \pm 1,2$  до  $36,8 \pm 2,1$  мкВ), а в третьей подгруппе рост среднего значения напряжения биопотенциалов составил 26,2% – от  $29 \pm 2,2$  до  $36,6 \pm 2,4$  мкВ при  $p < 0,05$ .

После шестого курса лечения нами зафиксирован общий рост среднего значения напряжения биопотенциалов детрузора у пациентов первой подгруппы на 25,92% (с  $27 \pm 1,1$  до  $34 \pm 1,4$  мкВ), во второй – на 32,71% (с  $26,9 \pm 1,2$  до  $35,7 \pm 2,1$  мкВ) и в третьей – 38,09% (с  $21 \pm 1,6$  до  $29 \pm 2,1$  мкВ) при  $p < 0,05$ .

При анализе БКР определялся следующий показатель ЛП: до лечения он составил у мужчин первой подгруппы  $45,9 \pm 2,2$  мсек, во второй –  $46,4 \pm 2,3$  мсек, в третьей –  $45,4 \pm 2,1$  мсек. После шести курсов терапии получены следующие результаты: в первой подгруппе –  $40,1 \pm 1,6$  мсек (12,6%), во второй –  $38,7 \pm 1,9$  мсек (16,5%), в третьей –  $39,1 \pm 1,6$  мсек (13,8%).

### Выводы

- При поллакиуреи (восемь и более позывов на мочеиспускание в сутки), императивных позывах с или без императивного недержания мочи, никтурии (два и болееочных пробуждений для мочеиспускания) при отсутствии анатомических нарушений и воспалительных заболеваний нижних мочевыводящих путей у мужчин с ГАМП на основании показателей УФМ, ЭМГ и ЛП БКР выделены два вида активности детрузора – гипер- и гипокинетический.
- К пациентам с ГАМП и гипер- или гипокинетическим детрузором применима различная тактика терапии. При гипокинетическом детрузоре рекомендована тормозная методика электростимуляции.
- Использование тормозного метода электростимуляции при лечении мужчин с ГАМП и гиперкинетическим детрузором эффективно как в отдельности, так и в сочетании с приемом М-холинолитиков.

Список литературы в количестве 23 источников находится в редакции

# Профилактика возрастного гипогонадизма

Тестостерон, как и другие андрогены, обладает рядом важных биологических и физиологических эффектов. Помимо существенной роли, которую он играет в период полового созревания в развитии мужских вторичных половых признаков и их поддержании в более позднем возрасте (стимулирует сперматогенез, поддерживает на должном уровне сексуальную функцию), он имеет и другие физиологические характеристики. К ним относятся: синтез гемоглобина и красных кровяных телец, стимуляция анаболических процессов мышечного развития и роста костей и подавление образования жировой ткани, активация выработки кожного сала и роста волос на теле. Тестостерон положительно влияет на основной обмен [10], а также на настроение и когнитивные способности [12]. Поведенческие эффекты тестостерона включают регуляцию сексуального поведения и даже более выраженную конкурентоспособность в повседневной жизни [13]. Так, связь между финансовым успехом и высоким уровнем эндогенного тестостерона была описана у мужчин, работающих в лондонском Сити [14]. Гипогонадизм широко распространен среди лиц мужского пола среднего и старшего возраста, о чем неоднократно упоминалось в ряде исследований.

По прогнозам американских ученых, по мере увеличения числа мужчин в возрасте 65 лет и старше количество пациентов с гипогонадизмом увеличится с 40 млн (13,0%) в 2010 г. до 60 млн (17,9%) в 2025 г.

В настоящее время количество таких больных составляет около 43% этой возрастной группы [5, 6]. Поэтому, по всей вероятности, в ближайшем времени врачи различных специальностей в своей повседневной практике будут все чаще сталкиваться с симптомами этого заболевания у пациентов.

Цель данного обзора — обобщение современных представлений о мужском гипогонадизме. Ключевым моментом для любого специалиста является понимание клинического значения низкого уровня тестостерона в патогенезе заболевания. Кроме того, важно иметь представление о противопоказаниях и рисках, связанных с лечением этой патологии, в частности с проведением заместительной гормональной терапии (ЗГТ), а также учитывать необходимость постоянного мониторинга состояния пациента в процессе лечения.

Первичный гипогонадизм обусловлен testikuлярной недостаточностью и характеризуется низким уровнем тестостерона и высоким — лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. По этой причине первичный гипогонадизм

также известен как гипергонадотропный гипогонадизм. Данное заболевание может возникнуть в результате травмы яичка, опухоли или после перенесенной инфекции. Кроме того, важную роль играют генетические дефекты, влияющие на развитие яичек (например синдром Клайнфельтера), а также проведение химиотерапии, лучевой терапии или злоупотребление алкоголем [8, 15].

Поздний гипогонадизм (андропауза, тестостерон-дефицитный синдром, андрогенный дефицит у стареющих мужчин [Androgen deficiency in the ageing male, ADAM]), в отличие от первичного гипогонадизма, является следствием возрастных изменений, которые необратимо происходят в организме любого мужчины в период старения. По результатам проведенного в США лонгитудинального исследования Hypogonadism in Males study (HIM, 2006), в ходе которого изучались проблемы старения, было установлено, что общая распространность гипогонадизма у пациентов в возрасте 45 лет и старше составляет около 39% [5, 16]. При этом было определено, что только 5-35% мужчин, страдающих этим заболеванием, получают необходимое лечение [17, 18]. У пожилых пациентов чаще отмечается низкий уровень тестостерона. Также в исследовании HIM выявлено, что распространность низкого уровня тестостерона у мужчин в возрастной группе 45-54 года составляет 34%, старше 85 лет — 50%. Кроме того, обнаружено, что гипогонадизм ассоциируется с такими патологиями, как ожирение, сахарный диабет (СД), гипертоническая болезнь, гиперлипидемия, остеопороз, астма, хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ) и др. [16]. Пока еще до конца не выяснено, является ли низкий уровень тестостерона следствием или одной из причин возникновения этих состояний и заболеваний (табл. 1).

**Сердечно-сосудистые заболевания.** Ткани сердечно-сосудистой системы (в т.ч. эндотелий и гладкомышечные клетки сосудистой стенки) содержат рецепторы к андрогенам, что поясняет влияние тестостерона (или его метаболитов, в. т.ч. эстрadiола) на сердечно-сосудистую систему. По данным

Таблица 1. Отношение рисков развития различных патологических состояний при гипогонадизме (HIM, 2006) [16]

Состояние	Отношение рисков
Ожирение	2,38
СД	2,09
Гипертоническая болезнь	1,84
Гиперлипидемия	1,47
Остеопороз	1,41
Астма / ХОЗЛ	1,40

некоторых авторов, низкий уровень тестостерона ассоциируется с развитием дислипидемии, артериальной гипертензии, ожирения и СД, которые повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома [20, 21]. Результаты последних исследований, касающихся этого вопроса, доказали, что у мужчин с показателями общего тестостерона в сыворотке крови в нижней квартиль ( $< 241$  нг/дл) отмечается повышенный риск смерти от сердечно-сосудистой патологии (38%) в сравнении с пациентами, имеющими более высокий его уровень, независимо от возраста, наличия ожирения и образа жизни [24–26].

**Сахарный диабет.** На сегодняшний день имеются сведения о том, что низкая концентрация тестостерона часто ассоциируется с СД 2-го типа. Первые попытки измерить уровень свободного тестостерона и установить взаимосвязь между гипогонадизмом и СД 2-го типа у мужчин были предприняты Dhindsa et al. в 2004 г. [27]. Данные авторов подтвердились и другими исследованиями, в частности НИМ [28]. Его результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с СД вероятность возникновения гипогонадизма примерно в два раза выше, чем у мужчин, не страдающих этим заболеванием [16]. Распространенность гипогонадизма у больных СД составляет 33–50% [16, 27, 28]. Таким образом, эта патология по праву считается наиболее частым осложнением СД 2-го типа у лиц мужского пола. При этом анализ данных об уровне гонадотропина показал, что при СД 2-го типа в основном отмечается гипогонадропный (вторичный) гипогонадизм [27]. Кроме того, не существует никакой связи между степенью гипергликемии и концентрацией тестостерона [27, 30]. Установлено, что показатели С-реактивного белка, который является маркером системного воспаления, в два раза выше у больных вторичным гипогонадизмом и СД 2-го типа. Также у этих пациентов отмечались умеренная анемия, низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ) и ожирение [31, 32].

Интересен тот факт, что низкий уровень тестостерона в свою очередь дает возможность прогнозировать вероятность развития СД 2-го типа. На основании данных исследования National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (2007) было установлено, что пациенты с низким уровнем свободного тестостерона в четыре раза чаще страдают данным заболеванием [34].

Другое интересное наблюдение касалось простат-специфического антигена (ПСА) – маркера рака предстательной железы. Так, выявлено, что его показатели значительно ниже у мужчин с СД 2-го типа, и это связано с более низкой концентрацией тестостерона в плазме крови [33]. Однако клиническую значимость этого наблюдения еще предстоит выяснить. В то же время наличие СД 1-го типа, по всей вероятности, не связано с гипогонадизмом [30].

**Ожирение и метаболический синдром.** Приблизительно 33,3% взрослых мужчин страдают ожирением [35]. Риски для здоровья, ассоциируемые с ожирением, хорошо известны специалистам. Это риск возникновения СД 2-го типа, артериальной гипертензии, атеросклеротических заболеваний и ишемической болезни сердца. Кроме того, доказано, что ожирение также связано с низким уровнем общего тестостерона. Так, существует обратная линейная зависимость между показателями уровня общего тестостерона и индекса массы тела, т.е. концентрация свободного тестостерона снижается с повышением индекса массы тела. Также известна обратная зависимость между уровнем общего и свободного тестостерона и висцеральной жировой массой. Таким образом, степень гипогонадизма положительно коррелирует с тяжестью ожирения у тучных мужчин [36, 37].

Взаимосвязь между гипогонадизмом, ожирением, инсулинерезистентностью, наличием фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) (адипокином) и ЛГ у тучных мужчин показана на рисунке 1. Низкий уровень тестостерона вызывает ожирение. Жировая ткань содержит ароматазу, которая способствует снижению концентрации тестостерона за счет преобразования его в эстрадиол. Эстрадиол по принципу отрицательной обратной связи влияет на гипotalamo-гипофизарную систему человека, при этом уменьшается выработка тестостерона в клетках Лейдига. Повышение содержания жировой ткани в организме повышает резистентность к инсулину. Это обусловливает отрицательное влияние на клетки Лейдига, а также ингибирование выделения ЛГ путем высвобождения адипокинов (цитокинов), таких как ФНО- $\alpha$ . Лептин, уровень которого повышается при ожирении, также ингибирует высвобождение ЛГ за счет стимуляции выработки им гонадотропин-рилизинг гормона. Таким образом, замыкается порочный круг – ожирение потенциально приводит к гипогонадизму, который сам по себе способствует дальнейшему развитию ожирения [29, 36, 38, 39].

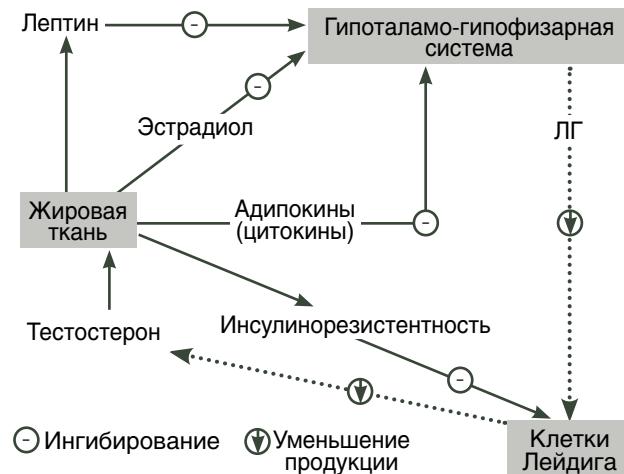


Рис. 1. Взаимосвязь между гипогонадизмом и резистентностью к инсулину [29, 36].

**Остеопороз.** Проблеме остеопороза у мужчин, как правило, не уделяется должного внимания. Однако от 10 до 20% всех пациентов пожилого возраста с этим заболеванием представляют мужчины (США) [19]. До 13 млн человек относятся к группе повышенного риска развития заболевания из-за низкой МПКТ и около 2 млн из них больны остеопорозом [40, 42]. До 30% пациентов с переломами бедра составляют мужчины, и при этом вероятность умереть в больнице у них в два раза выше, чем у женщин после перелома шейки бедра [42]. Среди возможных причин возникновения остеопороза наиболее часто встречаются: терапия кортикоидами, синдром Кушинга, гипогонадизм и чрезмерное потребление алкоголя. Так, в исследовании с участием пожилых людей с переломами шейки бедра, проживающих в Доме престарелых, было выявлено, что 66% из них страдали гипогонадизмом [43].

### Симптомы гипогонадизма

Имеется целый ряд симптомов и признаков, ассоциируемых с низкой концентрацией тестостерона, на основании которых возможно диагностировать гипогонадизм.

В действующих клинических рекомендациях для врачей указывается, что следует определять уровень тестостерона у мужчин с любым из нижеуказанных симптомов и признаков гипогонадизма.

Основные симптомы:

- снижение либидо;
- отсутствие эффекта от применения ингибиторов фосфодиэстеразы-5 для лечения эректильной дисфункции (ЭД);
- уменьшение мышечной массы и силы;
- депрессия;
- снижение жизненного тонуса, повышенная утомляемость;
- остеопороз и низкая МПКТ.

Другие симптомы и признаки, указывающие на низкий уровень тестостерона:

- неполное половое развитие, евнуходность, аспермия;
- уменьшение количества спонтанных эрекций;
- дискомфорт в области грудной железы, гинекомастия;
- уменьшение количества волос на теле (в подмышечных впадинах, на лобке) и лице;
- очень маленький размер яичек (< 5 см<sup>3</sup>);
- бесплодие, олигоспермия или азооспермия;
- малотравматичные переломы, низкая МПКТ;
- снижение концентрации внимания и качества памяти;
- нарушение сна, повышенная сонливость днем;
- умеренная анемия (нормохромная, нормоцитарная; показатели гемоглобина находятся в диапазоне, характерном для женщин);

- увеличение количества жировой ткани и повышение индекса массы тела;
- снижение физической работоспособности;
- приливы [7, 59].

Проведение скрининговых исследований может быть эффективным при выявлении пациентов с низким уровнем тестостерона. Для выяснения жалоб, характерных для андрогенного дефицита у мужчин пожилого возраста, им предлагается заполнение анкеты-опросника (Androgen Deficiency in Aging Males questionnaire, ADAM) с целью выяснения симптомов, которые они могут испытывать [45]. Необходимо отметить, что скрининг-опросники, такие как ADAM, не следует использовать в качестве самостоятельного метода диагностики гипогонадизма.

**Анкета-опросник для определения андрогенного дефицита у мужчин пожилого возраста (ADAM) [45].**

1. Наблюдается ли у вас снижение либидо (полового влечения)?
2. Отмечаете ли вы недостаток жизненной энергии?
3. Чувствуете ли вы уменьшение силы и/или выносливости?
4. Можете ли вы сказать, что ваш рост уменьшился за последнее время?
5. Стали ли вы испытывать меньшее удовольствие от жизни?
6. За последнее время вы чаще грустите без причин и/или стали сварливее?
7. Наблюдаете ли вы ухудшение эрекции?
8. Вы отмечаете снижение способности заниматься спортом?
9. Вы стали чаще испытывать потребность в послемесячном сне?
10. Замечаете ли вы, что в последнее время несколько снизилась ваша работоспособность?

Ответ «да» на 1-й или 7-й вопрос, или по крайней мере на три других вопроса дает основание заподозрить низкий уровень тестостерона.

С гипогонадизмом прежде всего связаны такие симптомы, как низкое либидо, ЭД, уменьшение мышечной массы и увеличение жировой, снижение МПКТ, общего тонуса и подавленное настроение.

Ни один из этих симптомов не является патогномоничным для гипогонадизма, однако наличие одного или нескольких из них может свидетельствовать о низкой концентрации тестостерона. В таком случае следует провести диагностику этого состояния. Хотя в общепринятых рекомендациях не говорится о необходимости проведения рутинного скрининга на предмет выявления гипогонадизма у асимптоматических пациентов, относящихся к группам риска, специалисты должны быть осведомлены о высокой распространенности случаев гипотестостеронемии, связанных с рядом заболеваний и патологических

состояний. К ним относятся, например, СД 2-го типа, бесплодие, остеопороз, ВИЧ-ассоциированная потеря веса, ХОЗЛ, терминальные стадии почечной недостаточности (особенно это касается пациентов, находящихся на гемодиализе). Также низкий уровень тестостерона может быть обусловлен приемом некоторых лекарственных средств (глюкокортикоидов, кетоконазола, опиоидов и др.) [7].

### Диагностика

Определение уровня тестостерона необходимо проводить у пациентов с симптомами, указывающими на его снижение. Измерение уровня общего тестостерона в сыворотке крови является самым простым методом диагностики. Однако большинство лабораторий в больницах не могут обеспечить необходимую точность и надежность при проведении этого анализа. Поскольку колебания уровня тестостерона зависят от циркадных ритмов, рекомендуется выполнять анализ крови в утренние часы.

В руководстве Американской ассоциации практикующих эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) по оценке состояния и лечению взрослых пациентов мужского пола с гипогонадизмом рекомендуется в качестве нижней границы нормы общего тестостерона рассматривать значения 300 нг/дл (10,4 нмоль/л) [8].

Согласно рекомендациям Международного общества по андрологии (International Society of Andrology, ISA), Международного общества по изучению старения у мужчин (International Society for the Study of the Aging Male, ISSAM), Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), Европейской академии андрологии (European Academy of Andrology, EAA), Американского общества андрологии (American Society of Andrology, ASA), уровень тестостерона ниже 230 нг/дл требует проведения у пациентов ЗГТ [9]. Алгоритм диагностики гипогонадизма показан на рисунке 2 [7, 46, 47].

### Лечение

Рассматривая варианты лечения гипогонадизма, важно помнить, что целью проведения ЗГТ тестостероном является повышение его концентрации в крови в диапазоне, соответствующем норме, а также о необходимости подбора оптимального лечения для каждого конкретного пациента. В большинстве исследований установлено, что эугонадный диапазон тестостерона для взрослых мужчин находится в пределах 300–1000 нг/дл (AACE рекомендует 280–800 нг/дл). Оптимальным считается уровень тестостерона, соответствующий середине нормального диапазона, следовательно, при проведении ЗГТ необходимо избегать чрезмерных супрафизиологических пиков его концентрации [8, 44, 49]. Результаты исследований пациентов с гипогонадизмом свидетельствуют, что при восстановлении стабильных

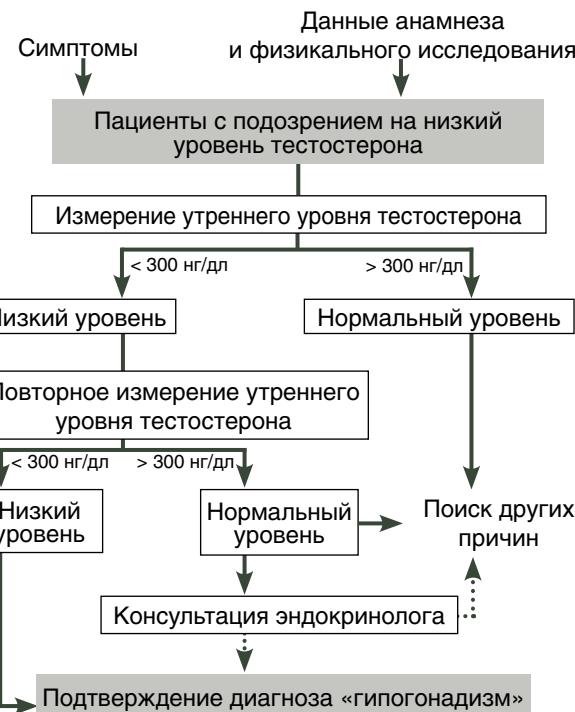


Рис. 2. Алгоритм диагностики гипогонадизма [7, 46, 47]

показателей тестостерона, соответствующих диапазону нормы, пациенты уже на относительно ранней стадии лечения отмечают улучшение либido, половой функции, настроения и общего жизненного тонуса [48, 50–52]. После 6 мес применения ЗГТ происходит уменьшение жировой и увеличение мышечной массы тела, повышение МПКТ бедренной кости и позвоночника [11, 22, 23, 44]. В некоторых исследованиях доказано, что после лечения тестостероном также возможно некоторое снижение инсулинорезистентности [53, 54], что может являться результатом уменьшения массы жировой ткани. Однако относительно этого эффекта ЗГТ тестостероном окончательные выводы можно сделать после проведения дополнительных исследований, и в настоящее время такой метод терапии не показан для лечения СД или метаболического синдрома.

Перед применением ЗГТ тестостероном рекомендуется выполнять пальцевое ректальное исследование и определение исходного уровня ПСА у пациентов любого возраста [7, 55]. Больные гипогонадизмом, ассоциируемым с ожирением, зачастую страдают от эпизодов апноэ во сне. Поскольку при проведении лечения тестостероном это состояние может усугубиться, до начала терапии необходимо подробно расспросить больного и его партнеров о наличии симптомов заболевания, таких как чрезмерный храп или усталость днем. У мужчин с тяжелой формой апноэ не желательно применять лечение тестостероном [7].

Во время проведения ЗГТ пациент нуждается в постоянном наблюдении лечащего врача.

В том случае, если показатели гематокрита составляют > 54%, необходимо прекратить лечение до их снижения до безопасного уровня. Также при выявлении гипоксии, связанной с апноэ, следует снизить дозу препарата. Особого внимания требуют пациенты с остеопорозом или малотравматичными переломами в анамнезе. До начала терапии необходимо определить МПКТ, поскольку гипогонадизм является фактором развития остеопороза. Кроме того, у мужчин с остеопенией/остеопорозом или малотравматичными переломами костную денситометрию выполняют через 1-2 года после начала ЗГТ [7, 49].

В соответствии с действующими принципами скрининга рака предстательной железы, через 3 мес и 1 год после начала терапии проводят оценку клинического ответа на применение тестостерона (на основании данных регулярных анализов), а также пальцевое ректальное обследование и определение уровня ПСА. Эти же исследования следует выполнять регулярно в течение всего курса лечения, что обусловлено возможным риском возникновения рака предстательной железы вследствие применения такой терапии. Согласно стандартам, принятым Обществом рака простаты, для всех мужчин старше 50 лет (для негроидной расы – старше 45 лет) рекомендовано проведение ежегодного скрининга рака, а при наличии высокого риска заболевания (несколько родственников первой степени родства, заболевших раком простаты в молодом возрасте) – уже после 40 лет [56]. При повышении уровня ПСА пациента следует направить на консультацию к урологу и прекратить проведение ЗГТ до выяснения ситуации. Существуют разнообразные варианты ЗГТ препаратами тестостерона, приемлемые для лечения пациентов с гипогонадизмом. Препараты тестостерона используются в виде внутримышечных инъекций, трансдермальных пластырей и гелей, буккальных таблеток, подкожных имплантатов, капсул или таблеток для приема внутрь.

Применение ЗГТ в большей или меньшей степени сопряжено с риском возникновения побочных эффектов, равно как и при использовании любых других лекарственных средств.

Так, при потреблении *капсул или таблеток с метилтестостероном* для приема внутрь следует помнить о их гепатотоксичности и риске возникновения гепатоцеллюлярной карциномы.

Что касается *инъекций тестостерона*, которые являются наиболее доступным методом ЗГТ, некоторые мужчины на фоне лечения отмечают изменение чувствительности груди, нестабильность сексуальной активности, эмоциональную лабильность (приступы гнева или депрессию), изменения общего состояния (усталость), что ассоциируется с изменениями уровня тестостерона. Колебания настроения и половой активности можно уменьшить

за счет подбора адекватной терапевтической дозы путем титрования, начиная с более низких доз.

*Трансдермальные пластиры* применяются на ночь и обеспечивают уровень тестостерона в плазме крови, соответствующий норме и циркадным ритмам. Однако они могут вызывать раздражение кожи, при лечении которого может потребоваться применение лекарственных средств с кортикоステроидами.

*Трансдермальные гели* представляют собой бесцветный водно-спиртовой гель, содержащий 1% тестостерона. Он имеет ряд преимуществ, включая простоту использования, гибкость в дозировании, низкий уровень раздражения кожи в сравнении с пластирем; применение геля незаметно для окружающих. Однако существенным его недостатком является то, что содержащийся в препарате тестостерон может легко попасть от пациента к его сексуальному партнеру или к детям в результате простого контакта с кожей. Эта особенность применения геля требует соблюдения больным особых мер предосторожности, направленных на избежание побочных эффектов от воздействия тестостерона на окружающих. Особенно это касается беременных или кормящих женщин, детей, т.е. категорий людей, которым препараты тестостерона строго противопоказаны.

*Буккальные таблетки*, содержащие тестостерон, адгезируются к деснам чуть выше резцов. Таким образом, тестостерон высвобождается медленно и постепенно всасывается со слизистой десен и внутренней поверхности щек, минуя печень при первом прохождении. Неудобство применения, по мнению пациентов, заключается в том, что таблетка должна оставаться во рту в течение полных 12 ч дважды в сутки.

*Подкожные имплантаты* с тестостероном обычно вживаются под кожу в нижней части живота при помощи троакара и канюли либо вводятся в ягодичные мышцы на 4-6 мес. Поскольку тестостерон в такой форме рассчитан на длительное воздействие, введение и удаление имплантатов является достаточно инвазивной процедурой. Поэтому, желательно применять их у пациентов, у которых уже доказан положительный эффект от проведения ЗГТ тестостероном и подобраны эффективные его дозировки.

#### Противопоказания и меры предосторожности при проведении ЗГТ тестостероном [7].

Противопоказания:

- рак грудной железы у мужчин;
- рак предстательной железы (подтвержденный диагноз или подозрение на него);
- установленная или предполагаемая чувствительность к компонентам препарата тестостерона.

Состояния, при которых препараты тестостерона следует применять с осторожностью:

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- симптомы нижних мочевых путей;

- отеки у пациентов с уже существующими патологиями сердечно-сосудистой системы, почек или печени;
- гинекомастия;
- эпизоды апноэ во сне;
- азооспермия, атрофия яичек;
- эритроцитоз.

Наиболее важными противопоказаниями к проведению ЗГТ являются патологии простаты и грудной железы.

Мужчины с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, получающие препараты с андрогенами, относятся к группе повышенного риска усугубления симптомов данного заболевания. По мнению большинства исследователей, прогрессирование доброкачественной гиперплазии предстательной железы вызвано андрогенами, однако связь с лечением тестостероном не доказана. Тем не менее установлено, что объем предстательной железы в первые 6 мес терапии тестостероном увеличивается. Поэтому следует контролировать увеличение размеров предстательной железы и предупредить пациента о том, что во время проведения ЗГТ могут отмечаться дизурические расстройства [7, 9, 11, 49, 55].

По результатам одного из исследований, выполненного в 2007 г., более 68% специалистов во всем мире связывают проведение ЗГТ тестостероном с существованием большего количества рисков, чем выгод, и это прежде всего касается развития рака предстательной железы. Авторы доказали, что около 35% пациентов с гипогонадизмом не получают адекватного лечения [18].

Истоки этой проблемы восходят к статьям, опубликованным в 1941 г., где сообщалось о том, что применение андрогенов стимулирует возникновение рака предстательной железы, в то время как при использовании эстрогенов или после кастрации количество тестостерона снижается [57]. Вслед за этими публикациями появились сообщения о случаях рака простаты, ассоциируемых с терапией тестостероном. Кроме того, использование ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы, таких как финастерид и дутастерид, уменьшает объем простаты и снижает уровень ПСА, что подтверждает предположения о роли тестостерона в увеличении предстательной железы. Хотя в настоящее время не существует убедительных доказательств того, что при проведении ЗГТ тестостероном у мужчин с гипогонадизмом повышается риск развития рака предстательной железы, все же имеются доказательства того, что тестостерон стимулирует рост простаты и при наличии метапластических процессов в железе может спровоцировать возникновение онкологического заболевания. Поэтому у пациентов с раком предстательной железы или при подозрении на него терапия тестостероном однозначно противопоказана [9]. Говоря о раке простаты в контексте симптомов гипогонадизма, следует

отметить, что вероятность возникновения данной патологии у пациентов с СД 2-го типа ниже, чем в общей популяции. Существуют также доказательства того, что уровень ПСА ниже у мужчин с СД 2-го типа, что связано с концентрацией тестостерона [33, 58]. Возможно, дальнейшими исследованиями в этом направлении будет подтверждено, что диапазон нормы ПСА должен быть снижен для мужчин с СД 2-го типа.

К сожалению, при использовании препаратов тестостерона в ЗГТ для коррекции и лечения гипоандрогенных состояний нередко возникают побочные эффекты [1-3]. В связи с этим актуальным оказалось появление нового препарата растительного происхождения Трибестан, созданного на основе экстракта частей растения *Tribulus Terrestris L.* (ТТ) (якорцы стелющиеся). Он был успешно апробирован на кафедре урологии Луганского медицинского университета (Пепенин В.Р., Спиридоненко В.В., Арсиенко Л.С., 2007).

Экстракт ТТ активно применяется для лечения бесплодия и считается единственным натуральным средством, которое стимулирует выработку мужских половых гормонов естественным путем.

Фитопрепараты, содержащие экстракт ТТ, с успехом используются в терапии расстройств мужской половой системы – ЭД, бесплодия и снижения либидо. При ЭД данные препараты назначают мужчинам для усиления либидо, увеличении силы и длительности эрекции. Кроме того, Трибестан используется при климактерическом синдроме у мужчин, повышенном уровне холестерина и дислипидемиях, а также в качестве общетонизирующего средства. Экстракт ТТ отличается высоким содержанием стероидных сaponинов. Суммарный эффект оказывают сaponины фуростанола и протодиосцина, а также комплекс фитостеринов, флавоноидов, алкалоидов и гликозидов [4]. Наиболее интересным действием Трибестана является стимуляция эндокринных желез, экскретирующих эндогенный тестостерон, при этом не наблюдается признаков синдрома отмены или гиперстимуляции. Плавная нормализация уровня эндогенного тестостерона способствует не только улучшению гормонального фона (повышение уровня общего тестостерона в плазме крови, снижение уровня эстрогенов, активация дигидротестостерона), но и положительно влияет на другие звенья общего гомеостаза. Повышение уровня тестостерона оказывает положительный эффект на кальциевый обмен, что снижает риск возникновения переломов костей. Препарат также имеет гиполипидемическое действие – у мужчин с дислипопротеинемией значительно снижает концентрацию общего холестерина и липопротеинов низкой плотности без существенного влияния на уровень триглицеридов и липопротеинов высокой плотности в

сыворотке крови. Климатический синдром у мужчин, симптомы которого начинают беспокоить пациентов в возрасте 45–60 лет, проявляется постепенной инволюцией активности половых желез со снижением выработки половых гормонов на фоне общих возрастных изменений. Для профилактики и лечения расстройств половой системы у мужчин (при нарушениях сексуальной функции для повышения либидо, силы и длительности эрекции) Трибестан назначают по 1–2 табл. 3 раза в сутки в течение 30–90 дней. При терапии мужского бесплодия прием препарата в аналогичной дозировке должен длиться не менее 90 дней. Курс лечения можно периодически повторять до получения удовлетворительного терапевтического эффекта.

При дислипопротеинемии Трибестан назначают взрослым в дозе по 2 табл. 3 раза в сутки. Для повышения общего тонуса организма – по 1 табл. 3 раза в день в течение 30–90 дней.

Хотя описание эффектов экстракта ТТ в специализированной литературе является достаточно скучным, а научного материала очень мало, существуют фармакологические препараты и масса биологически активных добавок с данным субстратом. В этой связи следует отметить, что к основным преимуществам Трибестана в сравнении с другими препаратами ТТ относятся высокое качество сырья и особая технология переработки, обеспечивающие чистоту препарата и самую высокую концентрацию природных активных веществ. Например, в сравнении с препаратом трибуспонин, содержащим в 1 табл. 100 мг экстракта якорцев стелющихся, в 1 табл. Трибестана имеется 250 мг данного экстракта, что соответственно повышает его эффективность. По содержанию фуросталоноевых сaponинов Трибестан превосходит другие аналоги в 5–30 раз. Концентрация в препарате протодиосцина (основное соединение, по которому стандартизован Трибестан) составляет не менее 45%. Как один из немногих эффективных растительных индукторов эндогенного тестостерона экстракт ТТ достоверно способствует повышению уровня свободного тестостерона в плазме крови у лиц с гипогонадизмом, что положительно влияет на герминативную функцию мужчины и является альтернативой традиционной ЗГТ. Комплайентность данного лекарственного средства соответствует мировым требованиям и доктрине ВОЗ о правах пациента [4].

Отсутствие химических субстанций, небольшое количество побочных эффектов и безопасность применения препаратов на основе экстракта ТТ позиционируют его как удобное и эффективное средство при некоторых видах бесплодия у мужчин, а также при гипогонадизме.

Следует отметить, что данный растительный препарат имеет хорошую доказательную базу в виде результатов экспериментальных и клинических исследований. Экспериментальные данные

**ТРИБЕСТАН**  
Таблетки 250 мг №60

НЕГОРМОНАЛЬНИЙ СТИМУЛЯТОР  
РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ

Надасть сили,  
поверне впевненість!

- ✓ оригінальний рослинний препарат, що містить сухий екстракт якірців сланких – *Tribulus Terrestris*
- ✓ стимулює продукцію статевих гормонів
- ✓ відновлює та покращує лібідо та ерекцію

**sopharma** PHARMACEUTICALS

Р.П. №UA4050/01/01 від 04.08.2010.  
Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією.

о действии Трибестана подтверждены результатами клинических исследований болгарских ученых Военно-медицинского института, Института эндокринологии, геронтологии и гериатрии (Викторов И., Бозаджиева Е., 1994). В ходе исследований изучали влияние Трибестана на частичную или полную ЭД, его переносимость, а также побочные явления. По результатам проведенных в ГУ «Институт урологии АМН Украины» и Луганском государственном медицинском университете исследований (2010), были опубликованы рекомендации для практических врачей «Применение экстракта якорцов стелющихся (Трибестан) в терапии хронического простатита и мужского бесплодия» (Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Спиридоненко В.В., 2010).

Авторы пришли к следующим выводам.

- Положительный эффект экстракта якорцов стелющихся при лечении воспалительных заболеваний уrogenитального тракта у мужчин обусловлен стимуляцией общего и местного гормонального гомеостаза, что способствует более эффективной эрадикации различной неспецифической флоры половых путей.
- Терапия олигозооспермии I-II степени у пациентов с экскреторно-токсическим бесплодием заключается в улучшении трофической функции половых органов (яичек, простаты).
- Использование растительного индуктора эндогенного тестостерона – экстракта якорцов стелющихся (Трибестан) – дает возможность

достоверно улучшить кардиальные показатели спермограммы (увеличить количество сперматозоидов в 1 мл на 58,4%, морфологически нормальных их форм на 47,9%).

Распространенность гипогонадизма у пожилых мужчин, страдающих ожирением, метаболическим синдромом и СД 2-го типа, повышает вероятность того, что специалисты первичного звена все чаще будут сталкиваться с такими пациентами в повседневной клинической практике. Поэтому важно, чтобы врачи различного профиля знали основные симптомы этого состояния и методы терапии, используемые в настоящее время.

В процессе общения с пациентом необходимо рассмотреть различные варианты терапии в зависимости от степени выраженности симптомов и обсудить потенциальные выгоды и риски от применения различных методов лечения, а не унифицировать подход ко всем больным. В первую очередь это касается опасений по поводу возникновения возможных побочных эффектов после проведения ЗГТ тестостероном. Применение такого подхода к пациентам положительно влияет на комплайентность и эффективность лечения в целом.

*Список литературы в количестве 59 источников представлен на сайте журнала: [www.mazg.com.ua](http://www.mazg.com.ua)*

*Подготовила Ольга Жигунова*



## ДАЙДЖЕСТ

### Антибактериальный и противогрибковый эффект от использования экстракта якорцов стелющихся

Авторы исследования изучали антибактериальную активность органических и водных экстрактов, полученных из плодов, листьев и корней якорцов стелющихся (*Terrestris Tribulus L.* [TT]). Это лекарственное растение, используемое в народной медицине в качестве средства для лечения инфекций мочевыводящей системы. Исследователи рассматривали активность препарата в отношении одиннадцати видов патогенных и непатогенных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*), применяя метод микроразведений. Полученные в

эксперименте данные свидетельствуют о высокой антимикробной активности экстрактов из различных частей растения относительно большинства микроорганизмов. Выявлено, что наиболее активным действием против грамотрицательных и грамположительных бактерий обладает спиртовый экстракт из плодов ТТ в минимальной ингибирующей концентрации (МИК) 0,15 мг/мл (против *B. subtilis*, *B. cereus*, *P. vulgaris* и *C. diphtheriae*). Кроме того, применение экстракта из тех же частей растения продемонстрировало сильный противомикотический эффект в отношении *Candida albicans* со значением МИК 0,15 мг/мл.

F.A. Al-Bayati, H.F. Al-Mola  
*Antibacterial and antifungal activities of different parts of *Tribulus terrestris* L. growing in Iraq.*  
*J Zhejiang Univ Sci B, 2008, 9(2):154-9.*

# Доказательная медицина и выбор метода лечения СНМП при ДГПЖ

**В.И. Зайцев**, д.мед.н., профессор кафедры хирургии и урологии  
Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы



**В**иду активного развития медицины постоянно возникают новые задачи относительно внедрения современных методов консервативного и оперативного лечения урологических заболеваний. При этом специалисты должны все время балансировать между стремлением использовать новые способы терапии с целью улучшения клинических результатов и потенциальным риском нанесения вреда больному вследствие применения недостаточно апробированных методик и препаратов. Каждый врач в своей практике самостоятельно принимает решение и находит этот баланс. Именно для того, чтобы помочь специалистам найти золотую середину, были внедрены международные протоколы лечения, основанные на экспертном анализе опубликованных результатов использования того или иного метода. С этой же целью была разработана система анализа доказательности эффективности препаратов и способов лечения, которая базируется на распределении полученных данных на несколько категорий в зависимости от их качества и достоверности.

На сегодня приняты следующие категории доказательности исследований.

- А – результаты, полученные при проведении рандомизированных контролируемых исследований или метаанализа.
- В – когортные исследования и исследования типа случай-контроль, а также хорошо спланированные контролируемые исследования без рандомизации.
- С – доказательства, основанные на экспертной оценке или клиническом опыте.

Лечение симптомов нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (СНМП/ДГПЖ) – это направление урологии, в котором за последние годы произошли кардинальные изменения. В частности, для терапии данных заболеваний предлагаются препараты, которые относятся к абсолютно разным фармакологическим группам и порой с неподтвержденным механизмом действия. В связи с

этим профессиональные урологические ассоциации разных стран разработали свои протоколы диагностики и лечения СНМП/ДГПЖ с указанием уровня рекомендаций относительно использования той или другой группы лекарственных средств (табл. 1).

Среди рекомендованных групп препаратов выделяют  $\alpha$ -адреноблокаторы, ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы и холинолитики. Холинолитики вошли в последние рекомендации Европейской ассоциации урологов, хотя еще в 2006 г. были одобрены только Австралийской ассоциацией. Также предложено использование комбинированной терапии. Фитопрепараты обсуждаются в рекомендациях, однако до сих пор не одобрены для рутинного назначения при ДГПЖ. Другие группы лекарственных средств (животного происхождения, комбинированные натурального происхождения, гомеопатические и др.) даже не рассматриваются, т.е. отсутствуют во всех представленных документах. В то же время в реальной практике как в Украине, так и в других странах до сих пор используются препараты указанных групп. Естественно, по этому поводу возникают актуальные вопросы: почему фитопрепараты, лекарственные средства животного происхождения и другие, которые согласно инструкциям производителей используются для лечения ДГПЖ, не указаны в рекомендациях национальных урологических ассоциаций? Есть ли для этого реальные основания, или это элемент дискриминации данных производителей, которые предлагают эффективные альтернативные средства лечения?

С целью изучения этого вопроса мы решили провести анализ доступной литературы и инструкций производителей относительно доказательной базы эффективности и безопасности применения наиболее популярных препаратов при лечении ДГПЖ, присутствующих на фармацевтическом рынке Украины, которые не входят в официальные рекомендации. Исходя из информации относительно продаж по

# УРОЛОГИЯ

Таблица 1. Рекомендации ассоциаций урологов разных стран относительно лечения СНМП при ДГПЖ (2006) и рекомендации Европейской ассоциации урологов (2010)

Препараты	Национальное здравоохранение Австралии и Совет по медицинским исследованиям (Australian NHMRC)	Пятая Международная консультация по доброкачественной гиперплазии (5-th IC on BPH)	Американская ассоциация урологов (AUA)	Британская ассоциация урологии (BAUS)	Европейская ассоциация урологов (EAU) (2006)	Канадская урологическая ассоциация	Европейская ассоциация урологов (EAU) (2010)
<b>α-адреноблокаторы</b>							
Альфузозин	HO	P	P	P	P	P	P
Доксазозин	P	P	P	P	P	P	P
Феноксибензамины	HO	HO	HP	HO	HO	HO	HO
Празозин	HP	HO	HP	HO	HO	HP	HO
Тамсулозин	P	P	P	P	P	P	P
Теразозин	P	P	P	P	P	P	P
<b>Ингибиторы 5-α-редуктазы</b>							
Дутастерид	HO	HP	P	P	P	P	P
Финастерида	P	P	P	P	P	P	P
Комбинированная терапия	HO	HO	P	P	P	P	P
Фитопрепараты	HP	HP	HP	HP	HP	HP	HP
Антихолинергические препараты	P	HO	P	HO	HO	P	P

HP – не рекомендован, P – рекомендован, HO – не обсуждался.

Украине, первые места среди лекарственных средств, не отмеченных в рекомендациях, занимают простамол, гентос, витапрост и витапрост форте, а также недавно появившийся гомеопатический препарат афала.

Основаниями для внесения  $\alpha$ -адреноблокаторов и ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы в рекомендации всех урологических ассоциаций являются: достаточное количество человек, использовавших препарат (не менее 100 пациентов), и продолжительность его применения (предпочтительно в течение 1 года). Кроме того, доказательным исследование считается только в том случае, если оно имеет рандомизацию и двойной слепой метод контроля с использованием группы плацебо (для исключения эффекта плацебо). Также оно должно быть международным многоцентровым (во избежание возможного влияния субъективных особенностей исследователя и генетически детерминированных характеристик различных народностей и рас). При выполнении этих главных условий результаты исследования считаются достоверными и могут служить доказательной базой.

Относительно изучения эффективности и безопасности препаратов, которые уже вошли в рекомендации, в качестве примера можно упомянуть некоторые базовые исследования продолжительностью не менее 12 мес (всего свыше 30 наблюдений) оригинального тамсулозина (наиболее популярного  $\alpha$ -адреноблокатора) [1-7]:

- Tamsulosin Investigator Group – с участием 756 пациентов продолжительностью 12 мес;
- Omnic Control Study – 2921 пациент, 12 мес;
- Tamsulosin: 3-year long-term efficacy and safety – 355 участников, 3 года;
- Long-term safety and efficacy of tamsulosin for the treatment of LUTS/BPH – 609 пациентов, 6 лет;
- TRIUMPH – 11 000 исследуемых, 6 лет;
- MTOPS – 3047 человек, 4,5 года;
- CombAT – 4844 пациента, 4 года.

Среди базовых исследований продолжительностью более 12 мес относительно эффективности и безопасности применения ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы (финастерид – проскар и дутастерид – аводарт) следует вспомнить такие [5-9]:

- MTOPS – с участием 3047 пациентов продолжительностью 4,5 года;
- PREDICT – 1095 участников, 2 года;
- CombAT – 4844 исследуемых, 4 года;
- Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) – более 8000 человек, 7 лет;
- REDUCE (2010) – 8200 пациентов, 4 года.

Кроме того, в целом ряде исследований имелась группа сравнения, в которой пациенты не получали лечения. Например, в Olmsted county наблюдалось 2115 больных на протяжении 12 лет, а при анализе результатов исследования TRIUMPH использовались данные более 63 тыс. участников.

Приведенные данные свидетельствуют о значительном количестве пациентов (в основном

$> 1000$ ), которые на протяжении длительного периода времени (в большинстве случаев  $> 2$  лет) принимали указанные препараты в рамках контролируемых исследований. Все это в совокупности и дало возможность включить их в рекомендации.

Как указывалось выше, в Украине первые места среди активно используемых лекарственных средств, которые однако не указаны в рекомендациях, занимают препараты простамол, гентос, витапрост, витапрост форте, афала. Мы проанализировали результаты исследований их эффективности.

### Использование препаратов *Serenoa repens* в терапии ДГПЖ

Основным действующим веществом препарата простамол является экстракт карликовой (американской) пальмы (*Serenoa repens*, Saw palmetto, *Sabal serrulatum*).

Считается, что липофильные компоненты растения, экстрагированные с помощью гексана или спирта, эффективны в лечении ДГПЖ (при водной экстракции эффект не проявляется). Среди них – свободные жирные кислоты (лауриновая, олеиновая, миристиновая, пальмитиновая), флавоноиды, стеролы. Основным эффектом данных препаратов является блокирование 5- $\alpha$ -редуктазы. Другие возможные действия – комбинация спазмолитических, антиандrogenных и противовоспалительных эффектов; но окончательный механизм их действия не выяснен [10].

#### Исследования по применению *Serenoa repens*

Всего было проведено около 20 плацебо-контролируемых исследований, однако только два из них продолжительностью в 1 год [11-15].

В 13 таких исследованиях эффект от применения препаратов *Serenoa repens* (в качестве монотерапии или в комбинации с другими фитопрепаратами) сравнивали с группой плацебо. Так, в трех исследованиях (в каждом участвовало  $> 50$  пациентов) было выявлено, что прием препаратов *Serenoa repens* по 160 мг 2 раза в день в течение 1-3 мес способствовал:

- уменьшению проявлений никтурии (33-74 против 13-39% в группе плацебо);
- сокращению поллакиурии (11-43 против 1-29%);
- повышению пиковой скорости потока мочи (26-50 против 2-35%);
- уменьшению количества остаточной мочи и проявлений субъективной симптоматики.

В крупном исследовании с участием более 1000 мужчин с ДГПЖ сравнивали эффективность и безопасность использования *Serenoa repens* в дозе 160 мг 2 раза в день и финастерида по 5 мг 1 раз в сутки в течение 6 мес [16, 12]. При этом были получены следующие результаты:

- количество баллов по Международной шкале оценки простатических симптомов (International Prostate Symptom Score, IPSS)

- уменьшалось одинаково (37 и 39% соответственно);
- качество жизни улучшилось в одинаковой степени (69 и 73%);
  - пиковая скорость потока мочи повышалась, а объем простаты уменьшился в обеих группах. Однако эти изменения были значительно более выражены в группе финастерида;
  - уменьшение выраженности симптомов наблюдалось после 6 нед терапии в обеих группах;
  - частота прекращения лечения и нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта были схожими (9 и 11%, 1,3 и 1,5% соответственно);
  - эректильная дисфункция реже наблюдалась при приеме *Serenoa repens*, чем при использовании финастерида (1,1 против 4,9%;  $p < 0,001$ ).

Также были проведены два небольших исследования, в которых сравнивали действие препарата *Serenoa repens* с альфузозином (по 2,5 мг 3 раза в день) и празозином (по 2 мг каждые 12 ч). Изменения большинства показателей были более выражены в группе  $\alpha$ -адреноблокаторов, однако группы сравнения были неоднородными и количество участников небольшим.

Вместе с тем результаты ряда исследований показали отсутствие достоверной разницы при сравнении препаратов *Serenoa repens* и плацебо [17, 18], в связи с чем некоторые ученые ставят под сомнение их эффективность.

Таким образом, был проведен ряд плацебо-контролируемых исследований с использованием препаратов *Serenoa repens*, в которых получен положительный результат от их приема. Однако недостаточное количество пациентов, а также короткий период времени проведения исследований (в основном до 3 мес) не позволяют сделать окончательные выводы относительно эффективности применения данных препаратов при ДГПЖ. Именно поэтому они не включены в официальные рекомендации.

Следует отметить, что все вышеуказанные исследования по применению *Serenoa repens* были проведены с использованием пермиксона (Pierre Fabre Medicament, Castres, France), который считается стандартом («оригиналом») для данной группы препаратов. Единственное исследование по простамолу уно проходило в Румынии [19]. Оно проводилось в течение 2 лет, но включало небольшое количество пациентов (120), и в нем не было ни группы сравнения, ни группы плацебо. В то же время в мире выпускается несколько десятков препаратов на основе *Serenoa repens* и еще несколько десятков (если не сотен), в которых экстракт этого растения используется в комбинации с другими действующими веществами. Среди них наиболее распространены следующие препараты:

- permixon (Pierre Fabre Medicament, Castres, France);

- prostagutt uno (Willmar Schwabe, Karlsruhe, Germany);
- prostamol uno (Berlin-Chemie, Berlin, Germany);
- prosta-urgenin (Hoyer-Madaus, Mannheim, Germany);
- prosteren (Sirton Pharmaceuticals, Villaguardia, Italy);
- prostess (TAD Pharmazeutisches Werk, Cuxhaven, Germany);
- quanterra prostate (Warner-Lambert, Morris Plains, NJ, USA);
- ratiopharm uno (Ratiopharm, Ulm, Germany);
- rilaprost (Guidotti, San Piero a Grado, Italy);
- saba (Lampugnani, Milan, Italy);
- sita (Hoyer-Madaus, Mannheim, Germany);
- strogen uno (Strathmann, Hamburg, Germany);
- solaray (Nutraceutical Corporation, Park City, UT, USA);
- talso uno (Sanofi Winthrop, Morrisville, PA, USA).

Учитывая то, что определить единое действующее вещество зачастую невозможно, а также принимая во внимание вероятность применения различных растений и методик экстрагирования, на 5-й Международной консультации по лечению ДГПЖ, проведенной под эгидой ВОЗ, было указано, что между разными препаратами – экстрактами из одного и того же растения – существуют значительные отличия, и результаты исследований одного лекарственного средства не допускается экстраполировать на другое [20].

Именно поэтому использовать результаты исследований относительно препарата пермиксон при обсуждении эффективности простамола уно некорректно и не допускается рекомендациями. В то же время в рекламных материалах простамола постоянно встречаются ссылки на вышеуказанные исследования, которые к нему не относятся.

Подтверждением правильности такого предположения являются результаты нескольких сравнительных исследований растительных лекарственных средств разных производителей. Так, коллектив авторов из США провел исследование действующего вещества ряда препаратов для лечения заболеваний простаты [21]. Анализ показал, что среди семи образцов витамина Е только три имели отклонение в содержании действующего вещества  $< 15\%$  от заявленного производителем. А среди шести образцов ликопина два содержали  $< 15\%$  действующего вещества.

Из шести препаратов *Serenoa repens* в трех содержалось  $< 20\%$  указанного в инструкции активного вещества, а в двух –  $< 5\%$ . Кроме того, даже при сравнении нескольких упаковок препарата одного производителя были выявлены отличия в содержании действующего вещества в них более чем на 20%. В целом авторы пришли к выводу, что среди проанализированных лекарственных средств больше всего отклонений отмечено в отношении препаратов Saw palmetto,

поскольку некоторые из них практически не содержат действующего вещества.

В одном из исследований был проанализирован ряд указанных выше препаратов на основе экстракта Saw palmetto, которые присутствуют на фармацевтических рынках Европы и США [22]. Анализ их состава проводили методом хроматографии. Основные результаты представлены в таблице 2. При сравнении различных биологически активных веществ, содержащихся в препаратах пермиксон (препарат сравнения) и простамол уно, было отмечено, что в последнем концентрация жирных кислот была на 37% ниже, а глицеридов в 2,3 раза выше.

Данные публикации абсолютно подтверждают выводы 5-й Международной консультации по лечению ДГПЖ о невозможности экстраполяции результатов исследований одного препарата на другой.

При анализе рекламных материалов производителя мы также обратили внимание на то, что простамол уно зарегистрирован только в странах бывшего социалистического лагеря (инструкция к препаратуре простамол уно для стран Европы\*). Причины такой ограниченной регистрации нам неизвестны.

Таким образом, проведенный анализ доступной литературы относительно клинической эффективности простамола уно позволяет сделать следующие выводы. Использование препаратов *Serenoa repens* (а именно пермиксона) показало положительный эффект различной степени выраженности, однако недостаточное количество участников, небольшая продолжительность и несоответствующее качество проведенных исследований не позволяют рекомендовать их (пермиксон) в качестве стандартных препаратов для лечения ДГПЖ. Полученные результаты касаются только пермиксона и не должны использоваться при рекламе простамола уно. Исследования последнего должны проводиться отдельно; пока нам не удалось найти плацебо-контролируемых исследований относительно него.

#### **Использование лекарственных средств животного происхождения в терапии ДГПЖ**

Из препаратов данной группы мы проанализировали исследование по применению витапроста (в различных формах) как наиболее популярного в Украине препарата данной группы. Его основа — порошок сампрост, который производят на

**Таблица 2. Содержание действующих веществ в препаратах различных производителей [22]**

Препарат (производитель)	Свободные жирные кислоты, %	Метиловый и этиловый эфиры, %	Сложные длинноцепочечные эфиры, %	Глицериды, %	Неомыляемые соединения, %
Permixon (Pierre Fabre Medicament)	80,7	2,5	1,36	6,8	2,27
Prosterner (Sirton Pharmaceuticals)	74,0	3,7	1,3	10,8	2,37
Saba (Lampugnani)	70,25	2,85	1,2	14,4	2,15
Rilaprost (Guidotti)	68,8	2,4	1,0	21,43	1,87
Prostess (TAD Pharmazeutisches Werk)	68,4	9,5	1,2	10,6	2,6
Sita (Hoyer-Madaus)	62,9	9,35	1,3	13,45	2,2
Quanterra prostate (Warner-Lambert)	63,1	6,3	1,03	19,55	1,9
Ratiopharm uno (Ratiopharm)	62,3	4,25	0,9	24,25	1,6
Talso uno (Sanofi Winthrop)	61,4	4,4	0,8	25,3	1,8
Prostamol uno (Berlin-Chemie)	59,3	12,6	0,97	15,37	2,4
Prostagutt uno (Willmar Schwabe)	59,2	9,25	0,85	19,7	2,0
Strogen uno (Strathmann)	54,8	6,6	1,2	27,1	2,4
Prosta-urgenin (Hoyer-Madaus)	54,05	16,7	0,7	16,55	2,2
Solaray (Nutraceutical Corporation)	40,7	1,5	0,9	52,15	1,6

\* Prostamol® Uno is not available in Austria. Prostamol® Uno is registered and marketed in Russia, Romania, Poland, Czech Republic, Serbia, Kosovo, Macedonia, Montenegro, Bosnia, Ukraine, Lithuania, Hungary, Slovakia, Latvia, Croatia, Moldova, Bulgaria, Estonia, Georgia, Kazakhstan, Belarus, Armenia, Uzbekistan, Azerbaijan, Kyrgyzstan.

Ленинградском мясокомбинате из ткани предстательной железы крупного рогатого скота.

Нами было найдено несколько базовых публикаций российских ученых относительно витапроста, которые, судя по всему, являлись предпосылкой для появления его на фармацевтическом рынке [23-26]. В таблице 3 представлены обобщенные результаты данных исследований с целью их анализа и определения соответствия современным требованиям.

Обращает на себя внимание минимальная продолжительность исследований – практикующему урологу тяжело представить излеченность хронического простатита в течение 10 сут или ДГПЖ в течение 30 сут. Если по данному критерию сравнить исследования препаратов, рекомендованных в стандартах лечения, и витапроста, то последние вообще являются малоубедительными. Количество участников ни в одном из них не достигает 100, что также является недостаточным.

Нами были проанализированы результаты вышеуказанных исследований. Так, в исследовании Н.А. Лопаткина и соавт. (2001) выявлено, что в результате применения в течение 10 дней свечей витапрост для лечения хронического простатита большинство исследуемых показателей улучши-

лось на 22-33% (табл. 4). При анализе параметров эякулята отмечены следующие статистически значимые изменения: дополнительные включения ( $p < 0,001$ ), повышение процента клеток сперматогенеза ( $p < 0,031$ ), увеличение объема эякулята ( $p < 0,031$ ), снижение содержания слизи ( $p < 0,001$ ) [23].

В исследовании этих же авторов, проведенном в 2005 г., по лечению хронического простатита препаратом витапрост в форме таблеток в течение 10 дней получены еще более высокие результаты: показатели улучшились на 37-57% (табл. 5).

Результаты исследования А.М. Миллер и соавт. (2003) относительно применения препарата витапрост форте у пациентов с ДГПЖ (два курса лечения длительностью по 30 дней каждый) представлены в таблице 6 [25].

Как видно из таблицы, полученные результаты по многим параметрам не уступают таковым при использовании  $\alpha$ -адреноблокаторов в течение 12 мес.

Схожие положительные результаты получены в исследовании В.Н. Журавлева и соавт. (табл. 7) [26].

Указанные исследования ни по своей длительности, ни по количеству пациентов не отвечают современным требованиям.

**Таблица 3. Основные исследования по препарату витапрост**

Исследования	К-во пациентов	Продолжительность (сут)	Показания
Клиническое испытание витапроста в форме ректальных суппозиториев (2001)	50	10	Хронический простатит
Изучение эффективности применения витапроста форте 100 мг в форме ректальных суппозиториев (2003)	30	30 + 30	ДГПЖ
Открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата в форме таблеток (Москва, 2005)	60	10	Хронический простатит
Исследование эффективности использования препарата витапрост форте 100 мг в форме ректальных суппозиториев (2007)	35	30	ДГПЖ

**Таблица 4. Изменения клиники хронического простатита после 10 сут лечения витапростом [23]**

Оценка исследуемых параметров (баллы)	До начала лечения	После лечения	Пациенты (%)
Боль	8,5 + 3,4	2,8 + 2,7	33
Оценка по шкале симптомов хронического простатита и синдрома тазовой боли у мужчин по версии Национального института здоровья США (National Institute of Health Prostatitis Symptom Index, NIH-CPSI)	18,2 + 6,3	4,0 + 3,8	22
Оценка по шкале IPSS	4,8 + 6,2	1,3 + 2,3	27
Оценка по шкале мужской копулятивной функции (МКФ)	35,0 + 10,4	1,1 + 2,7	3

**Таблица 5. Изменения клиники хронического простатита и параметров эякулята после 10 сут лечения витапростом [24]**

Показатели	До начала лечения	После лечения	Пациенты (%)
Лейкоциты в секрете простаты*			57
Флора в секрете простаты*			37
Оценка симптомов по шкале IPSS	17	11	47
Оценка тазовой боли по шкале NIH-CPSI	7,9	4,43	44

\* Данные отсутствуют

**Таблица 6. Результаты использования препарата витапрост форте в терапии ДГПЖ [25]**

Критерии оценки результатов лечения	Исходные данные (визит 1-й)	Через 120 дней от начала терапии (визит 4-й)	Изменения, %
Оценка симптомов по шкале IPSS (баллы)	15,9 + 2,11	13,1 + 1,94	14
Оценка качества жизни по шкале Quality of Life (QOL) (баллы)	3,97 + 0,96	2,93 + 0,87	26
Максимальная скорость потока мочи $Q_{max}$ (мл/с)	11,45 + 2,92	15,08 + 3,37	24
Количество остаточной мочи (мл)	41,17 + 18,6	18,67 + 10,74	55
Объем предстательной железы ( $\text{cm}^3$ )	41,55 + 7,85	37,06 + 7,75	11

**Таблица 7. Результаты использования препарата витапрост форте в терапии ДГПЖ [26]**

Показатели	До начала лечения	После лечения	Пациенты (%)
Количество остаточной мочи (мл)	42,5	28,5	33
Максимальная скорость потока мочи $Q_{max}$ (мл/с)	9,2	11,8	28
Оценка симптомов по шкале IPSS (баллы)	13,6	10,2	25
Оценка качества жизни по шкале QOL (баллы)	3,4	2,3	32

Мы обратили внимание на еще один интересный факт. Во всех приведенных работах по изучению препарата в списке литературы имеются ссылки на исследования другого животного препарата простатилена, хотя он производится другой компанией. При сравнении инструкций обоих лекарственных средств нам не удалось выявить сходства между ними, хотя оба препарата изготавливаются из ткани предстательной железы бычков. При этом возникает та же проблема, которая описана выше. Она заключается в экстраполяции авторами результатов использования одного препарата на другой, похожий (простатилен).

Таким образом, при анализе опубликованных исследований по препарату витапрост возникает целый ряд вопросов и несоответствий:

- необоснованность выбора субстанции;
- отсутствие данных относительно доклинических, сравнительных и достаточно продолжительных исследований;

- неправомерность использования ссылок на результаты исследования другого препарата (простатилена).

Эти исследования не отвечают современным критериям доказательной медицины относительно количества пациентов, продолжительности, контроля с использованием группы плацебо, а результаты эффективности препаратов преувеличены и порой превосходят таковую  $\alpha$ -адреноблокаторов. Также отсутствуют сведения о безопасности применения препарата. В частности, речь идет о присутствии животных вирусов, вероятности аутоиммунизации и т.д. Кроме того, полученные результаты поражают очень высокой эффективностью, достигнутой за такой короткий период времени.

Учитывая вышесказанное, можно сделать вывод о том, что результаты существующих исследований не могут служить убедительным доказательством эффективности и безопасности применения препарата витапрост.

## Исследования препарата гентос при СНМП

Нами также был проведен анализ исследования по препарату гентос, который в Украине позиционируется для лечения дисфункций мочевого пузыря, простаты и ее доброкачественной гиперплазии. Гентос (капли 100 мл) содержит populus (тополь) D1 – 7 мл, sabal D6 – 10 мл, conium (болиголов) D6 – 10 мл, kalium iodatum D12 – 10 мл и ferrum picrinicum D12 – 10 мл. В инструкции производителя указывается на целый ряд положительных эффектов от использования препарата: восстанавливает нейрогуморальную регуляцию в системе гипоталамус-гипофиз-тестикулы, нормализует уровень тестостерона, 5- $\alpha$ -дигидротестостерона и эстрадиола, устраняет возрастной андрогенный дефицит. Кроме того, препарат оказывает антипролиферативное действие на простату; влияет как на механический (прекращение разрастания стромальной ткани), так и на динамический (нормализация тонуса гладкой мускулатуры детрузора и стенки мочевого пузыря) компоненты развития дизурии; восстанавливает резервуарную и эвакуаторную функции мочевого пузыря. В результате применения гентоса улучшается микроциркуляция и венозный отток в тканях урогенитальной зоны, уменьшаются застойные явления в органах малого таза, снижается выраженность инфравезикальной обструкции, обусловленной отеком простаты. Препарат имеет противовоспалительное, антиэкссудативное действие, снижает интенсивность боли у пациентов с острым простатитом. Использование гентоса способствует усилению кавернозного кровотока, улучшению эректильной функции у больных хроническим простатитом и ДГПЖ.

Нами приведена детальная информация из официальной инструкции к этому препарату, которую,

возможно, некоторые врачи читали невнимательно. Перечень его действий просто поражает. Тяжело найти другой урологический препарат, который имеет столько положительных эффектов на мочеполовую систему.

Мы попробовали найти исследования по гентосу на интернет-ресурсах (MedlinePlus и PubMed.gov), однако не обнаружили ни одного материала. Единственной публикацией относительно использования гентоса, которая и по стилю, и по дизайну была приближена к современным требованиям, можно назвать статью российских авторов «Гентос в лечении хронического абактериального простатита» (Лоран О.Б. и соавт., 2003) [27].

В данном исследовании участвовали 39 мужчин с хроническим абактериальным простатитом (основная группа) и 15 мужчин контрольной группы. Пациенты основной группы принимали препарат на протяжении 6 нед в качестве монотерапии или в комбинации с физиотерапией. У мужчин контрольной группы применяли традиционное лечение (в большинстве случаев физиотерапию), медикаментозных средств не использовали. Авторами получены очень обнадеживающие результаты. По их словам, эффективность лечения хронического абактериального простатита с использованием гентоса в целом составила в зависимости от активности воспалительного процесса от 64,5 до 71,8%, а в контрольной группе – 53,6% (табл. 8).

На первый взгляд из результатов исследования следует, что использование препарата привело к улучшению всех показателей в 2,5-3 раза. Однако при проведении даже поверхностного анализа данного исследования выявлен целый ряд проблемных моментов. Прежде всего, его дизайн – каким образом можно сравнивать группы, в которых

Таблица 8. Результаты использования препарата гентос при лечении хронического абактериального простатита [27]

Группа больных	Критерии эффективности лечения											
	Средний балл боли		Средний балл дизурии		Средний ИСХП*		Средний показатель качества жизни		Средний балл КИХП**		Лейкоциты в секрете простаты	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
Простатит в латентной форме (n = 21)	11,7	4,1	8,1	2,9	20,4	7,1	8,2	3,1	28,6	10,2	1,6 + 0,5	1,1 + 0,7
Простатит в фазе ремиссии (n = 18)	8,5	3,7	6,2	2,4	14,9	6,3	6,7	2,8	21,6	9,1	0,31 + 0,07	0,29 + 0,2
Контрольная группа (n = 15)	10,2	5,9	7,3	4,0	18,1	10,2	7,4	4,0	25,5	14,2	1,45 + 0,6	1,39 + 0,5

\* – индекс симптоматики хронического простатита: сумма баллов, отражающих боль, дизурию и простаторею;

\*\* – клинический индекс хронического простатита: сумма индексов симптоматики и качества жизни.

пациенты получали разное лечение? В исследуемой группе часть больных (какая именно?) получала только гентос, другая – гентос в комбинации с физиотерапией, в то время как в контрольной использовали только традиционное лечение (в большинстве случаев физиотерапию). Причем в статье не указано, что имеется в виду под традиционным лечением и почему оно именно немедикаментозное. Это ставит под сомнение все полученные результаты.

Несмотря на непонятные методы лечения и распределение пациентов, все показатели значительно улучшились (напоминаем – в разы), в т.ч. и в контрольной группе (при немедикаментозном лечении), что тем более вызывает сомнения в достоверности полученных результатов. На самом деле это исследование не отвечает элементарным современным критериям доказательности, и его результаты не могут быть использованы для доказательства эффективности препарата.

В связи с отсутствием материалов в европейских источниках, каких-либо предыдущих доклинических исследований, а также низким уровнем доказательности вышеуказанного исследования абсолютно необъяснимым и необоснованным является широкий перечень эффектов данного лекарственного средства на мочеполовую систему.

Таким образом, мы не нашли ни одного убедительного подтверждения эффективности применения препарата гентос при лечении урологических заболеваний, а анализ соответствующих международных публикаций невозможен из-за отсутствия таковых.

### **Исследования по препарату афала**

Еще одним относительно новым и абсолютно уникальным по составу и механизму действия препаратом для лечения ДГПЖ и простатита, который активно рекламируется в средствах массовой информации, является афала.

Исходя из официальной инструкции к препарату, его действующее вещество – афинно очищенные антитела к простатспецифическому антигену (ПСА) (смесь гомеопатических разведений С 12, С 30 и С 200 – 0,003 г) [28]. Показанием к его применению является ДГПЖ, а также (в другом разделе) он используется в составе комплексной терапии острого и хронического простатитов, которые сопровождаются дизурическими расстройствами [25]. Кроме того, в инструкции к препарату отмечено, что при его приеме уменьшается отек и воспаление в предстательной железе, нормализуется ее функциональное состояние при воспалении, улучшается уродинамика и уменьшается объем остаточной мочи, нормализуется тонус нижних отделов мочевыводящих путей, уменьшаются проявления дизурических расстройств (частые позывы к мочеиспусканию, в т.ч. ночные, затруднения мочеиспускания, боль или дискомфорт в области промежности).

Безусловно, в эпоху активного перехода от системной к таргетной органоспецифической терапии заболеваний появление препарата такой направленности должно заслуживать особого внимания и стимулировать понимание его принципа действия и эффективности. С этой целью нами были проанализированы литературные источники по данному вопросу. Однако сведений относительно научного обоснования или данных о проведении доклинических исследований на официальных сайтах препарата [29] и фирмы-производителя [30] нами не выявлено. Кроме нескольких статей по практическому использованию афалы при ДГПЖ и простатите, никакой другой информации не обнаружено. В связи с этим мы провели анализ мировой литературы по этому вопросу.

Прежде всего напомним, что антитела к ПСА используются давно и успешно, однако совсем с другой целью – на них базируются системы определения его уровня в крови путем иммуноферментного анализа. Они могут быть моно- или поликлональными, с разной степенью очистки, человеческого или животного (чаще всего от мышей) происхождения, что обязательно указывается производителем. От особенностей самой тест-системы зависит область ее использования (практическая медицина, экспериментальные исследования и т.д.) и интерпретация результатов анализа. На указанных официальных сайтах такой информации относительно препарата афала мы не нашли. Это может показаться не очень важным, но в отличие от указанных тест-систем афала является лекарством для внутреннего применения, и потому следует учитывать некоторые серьезные моменты. Во-первых, это биологический препарат (человеческого или животного происхождения), и больные должны быть проинформированы о наличии в его составе изолят спермы человека или мыши. Во-вторых, немаловажен вопрос о безопасности пациента, поскольку никакой информации относительно тестирования препарата на человеческие или животные вирусы, антигены и т.п. производителем не предоставляется.

Важным и принципиальным моментом является научное обоснование, которое лежит в основе использования такого новейшего метода лечения. Как уже указывалось выше, никакой информации по этому поводу на официальных сайтах мы не нашли. Если говорить о действии препарата, то на сайте производителя отмечено, что прием афалы способствует уменьшению воспаления и отека в простате, нормализует функциональное состояние железы, уменьшает количество остаточной мочи и проявления дизурии. На сайте же препарата эффекты от его использования описываются иначе [25]:

- останавливает ростadenомыпростаты;
- уменьшает симптомы воспаления при простатите;

- нормализует мочеиспускание;
- позволяет сохранить сексуальную активность.

Как видим, интерпретация несколько иная – появляется возможность остановки роста аденомы простаты и сохранения сексуальной активности. Возникает ряд важных вопросов: если это один и тот же препарат, то почему так различаются заявленные на разных официальных сайтах эффекты? Ошибка печати (как часто принято называть) или просто невнимательное отношение к важной официальной информации? Вопрос о принципиальной возможности остановки роста аденомы простаты является животрепещущим для урологов всего мира. Кстати, ни в одном из приведенных источников информации по применению афалы нет доказательств данного утверждения. Использование на официальном портале термина «аденома простаты», который уже устарел, само по себе свидетельствует об определенном несоответствии предоставленной информации.

Исходя из принципов использования антител при лечении различных заболеваний, следует предположить, что главным направлением действия афалы является инактивация ПСА, за счет чего уменьшаются или исчезают биологические эффекты, вызванные его активностью. Таким образом, для понимания принципа действия данного препарата следует знать о роли ПСА в организме. Попробуем заполнить этот пробел, существующий в официальной информации производителя. ПСА является представителем группы калликреиновых пептидов – ферментов с протеолитической активностью, которые выделяются во многих органах человеческого организма (репродуктивная система мужчин и женщин, кожа, легкие и т.д.). На сегодняшний день мало известно о роли калликреинов в биологических процессах, что связано с многообразием самих калликреинов (выявлено по меньшей мере 15, и они присутствуют во всех тканях организма человека, кроме нервной). Известным фактом является то, что их обмен очень тесно связан с уровнем многих гормонов, прежде всего стероидных. Большинство калликреинов позиционируется как биомаркеры экспрессии гормонально чувствительных рецепторов и связанных с ними генов [31].

В то же время ряд представителей пептидов (трипсин, тромбин, плазмовый калликреин) синтезируется централизованно и имеет системную активность, хотя большинство калликреинов производится определенными тканями, действует именно на тканевом уровне и имеет совсем другие функции. Роль тканевых калликреинов наименее изучена.

ПСА представляет собой калликреин 3, который вырабатывается в различных тканях организма, но больше всего в prostate. Вообще в половой системе мужчин производятся практически все калликреины, однако наиболее актив-

но – калликреины 2, 3, 5, 11. Главным доказанным эффектом этих веществ является разрежение спермы (важное условие, обеспечивающее ее fertильность) за счет влияния на гелеобразующие компоненты – семеногелины 1 и 2. Также существуют данные о возможном влиянии калликреинов на прогрессирование раковых опухолей за счет стимуляции инвазивности клеток опухоли. Таким образом, на сегодняшний день калликреины 2 и 3 чаще всего используются в качестве маркеров дифференциации простатических клеток, в особенности гормонозависимой простатспецифической экспрессии [32]. Именно поэтому калликреин 3 (ПСА) является наиболее важным маркером атипической дифференциации клеток предстательной железы и может указывать на существование опухолей в ней.

Все другие возможные эффекты калликреина 3 (ПСА) пока изучаются в основном на экспериментальном уровне, и ни один из них не доказан. Как указано в фундаментальном литературном обзоре G. Mitchell Lawrence et al. (2010), физиологическая и патофизиологическая роль большинства калликреинов в большинстве тканей является достаточно спекулятивной [32].

Это объясняет то, что никаких доказанных фактов о протеолитической, противовоспалительной, противоотечной активности антител к ПСА, их влиянии на уродинамику, функциональную активность мочевых путей и тем более на сексуальную функцию нами найдено не было. В связи с этим официальная информация относительно возможных биологических эффектов антител к ПСА не имеет научного подтверждения в доступных источниках как в украинских и российских, так и англоязычных.

Исследования по практическому использованию афалы легко найти на указанных выше сайтах, тем более что именно они рекомендуются производителем для ознакомления. Мы проанализировали их на предмет научной и практической ценности [33-39]. Результаты крупного исследования с участием 241 пациента с ДГПЖ по применению афалы изложены в статье «Афала в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы» (Мартюшев-Поклад К.В. и соавт., 2006) [33]. На протяжении 16 нед 132 участника получали афалу, 54 – простамол, а 55 – в течение 4 нед плацебо. Абсолютно непонятным является выбор простамола уно в качестве препарата сравнения, поскольку он не только не входит ни в один из стандартов лечения ДГПЖ, но и не имеет реальной доказательной базы. Как правило, с этой целью выбирается современный  $\alpha$ -адреноблокатор, являющийся стандартом терапии СНМП. Относительно результатов исследования можно сказать, что в группах афалы и простамола главные показатели (IPSS, Q<sub>max</sub> и качество жизни) улучшились на 35-46%, а количество остаточной мочи уменьшилось в 2,4 раза.

Снова отмечено значительное преобладание эффекта нового препарата по сравнению с любым другим методом лечения ДГПЖ. Интересным является тот факт, что при этом в группе плацебо никаких изменений данных показателей вообще не отмечалось, хотя эффект плацебо общеизвестен благодаря множеству разнообразных публикаций и может достигать порой 25–35%. Таким образом, результаты данного исследования при детальном анализе вызывают больше вопросов, чем ответов.

Результаты еще одного большого клинического исследования эффективности и безопасности афалы у пациентов с ДГПЖ опубликованы в 2009 г. (Савельева К.В. и соавт.) [34]. Скорее всего, данные этого же исследования были использованы в предыдущей работе, поскольку абсолютно сходятся по количеству пациентов в двух группах (186 больных: 132 из них получали афалу, 54 – препарат Serenoa repens неуказанным происхождения). Однако описанный в начале дизайн исследований отличается за счет отсутствия группы плацебо. По окончании 16-недельного курса лечения улучшение основных показателей (IPSS, качество жизни и  $Q_{max}$ ) в обеих группах было достоверным и приблизительно одинаковым (на 44–54%), а количество остаточной мочи уменьшилось на 58% в группе афалы. Интересным является то, что авторы указывают на отсутствие изменений уровня ПСА, хотя по логике именно его снижение (или инактивация) должно подтверждать эффективность специфических антител. Полученные результаты практически соответствуют таковым в предыдущей работе, но не полностью. Такие несоответствия не повышают доверия к указанным публикациям.

Следующая работа «Опыт применения препарата афала у пациентов с диагнозом доброкачественная гиперплазия простаты» (Абоян И.А. и соавт., 2010) [35] обращает на себя внимание прежде всего тем, что во вступлении авторы приводят ряд фактов о роли ПСА в развитии воспалительного процесса, которые якобы вытекают из цитированных англоязычных источников (Heidtmann H.H. et al., 1999; Giuseppe P., Mondaini N. et al., 2003; Oliver S.E., 2003 и др.). Непосредственный анализ данных материалов позволяет утверждать, что их цитирование является достаточно свободным и выводы в русскоязычной публикации не совсем отвечают большинству таковых в оригинальных статьях. Например, данные, полученные *in vitro*, свободно экстраполируются на биологические среды организма, хотя авторы оригинальной статьи в своих выводах четко указывают на невозможность прямого переноса и необходимость дальнейших исследований. Например, цитата из оригинальной статьи: «*In the future, it will be interesting to determine whether generation of angiostatin by PSA actually does occur in vivo*» (В будущем будет интересно определить, происходит ли *in vivo* образование ангиостатина с помощью

ПСА) [36]. В русскоязычной статье об этом вообще не упоминается, а процессы, происходящие в пробирке, свободно переносятся на таковые в живом организме как уже доказанные, несмотря на выводы первоисточника.

Кроме того, данное исследование выполнено с участием 40 пациентов без группы сравнения, что не отвечает современным требованиям доказательной медицины. Продолжительность лечения – 3 мес. Отмечена положительная динамика по всем показателям в конце курса терапии. Интересно, что авторы высказывают смелое предположение о причине улучшения уродинамики – улучшение трофики и функции мочевого пузыря. Трудно найти какое-либо научное объяснение такому эффекту, ведь даже в первоисточниках, на которые они ссылаются, ничего схожего нет.

Другие наблюдения, указанные на данных сайтах, по разным причинам не отвечают современным критериям доказательной медицины (небольшое количество пациентов, отсутствие статистической обработки и т.д.) [37–39].

Таким образом, анализ доступных источников относительно эффективности препарата афала и его использования в урологической практике показал отсутствие достаточного научного обоснования для применения данного препарата. Кроме того, попытки в вышеуказанных статьях подвести научный базис часто сопровождаются ссылками на оригинальные англоязычные статьи с, увы, некорректной и недостоверной интерпретацией изложенных в них фактов. Также отсутствует любая официальная информация относительно происхождения действующего вещества, методов его получения и нет указаний на какое-либо тестирование производителем данного биологического материала на безопасность (прежде всего относительно наличия человеческих или животных вирусов).

Нам не удалось обнаружить ни одного исследования с использованием препарата афала, которое бы отвечало современным международным критериям доказательной медицины, и на данном этапе достаточно проблематично найти достоверные сведения об эффективности афалы при ДГПЖ и простатитах.

### Выводы

Обобщая полученные данные, следует отметить, что относительно препаратов на основе экстракта Serenoa repens проведен ряд плацебо-контролируемых исследований, в которых выявлено положительное влияние этих лекарственных средств на уменьшение симптомов ДГПЖ. Однако они проводились с применением препарата пермиксон, и в соответствии с выводами 5-й Международной консультации по лечению ДГПЖ их результаты не могут быть экстраполированы на другие лекарственные средства (например простамол уно). Использование таких данных неэтично и недопустимо.

- Исследования различных лекарственных форм витапроста являются наблюдательными и не отвечают современным критериям доказательности (небольшое количество пациентов и малая продолжительность, отсутствие группы плацебо). Также не выявлено данных о безопасности препарата – присутствие животных вирусов, аутоиммунизация и т.д. Таким образом, для подтверждения действия витапроста необходимо проведение полноценных исследований его эффективности и безопасности, только после этого можно будет сделать обоснованные выводы о возможности его использования при урологических заболеваниях.
- Относительно препарата гентос научные публикации в англоязычных источниках вообще отсутствуют (хотя он производится в Европе), а найденные исследования, проведенные в России, не отвечают современным требованиям доказательности. Так, можно сделать вывод, что достоверных данных о его действии и эффективности практически нет.
- Исследования по препарату афала не соответствуют международным критериям доказательной медицины. Более того в доступной литературе отсутствуют научное обоснование для его использования и данные о тестировании биологического материала на безопасность.
- В то же время именно названные нами лекарственные средства наиболее активно и некорректно рекламируются по телевидению. Содержание рекламных роликов направлено не на информирование пациента, а на формирование у него определенных эмоциональных реакций негативизма и страха, что побуждает покупать именно этот препарат. На такие особенности рекламы в странах СНГ (в Европе такая реклама логично запрещена) уже неоднократно обращалось внимание. Так, директор Государственного фармакологического центра МЗ Украины В. Чумак в интервью газете «Дело» (24.10.2010) отметил: «Реклама простамола является претенциозной и неоднозначной. Простамол можно применять только на ранних стадиях заболевания, но он никак не лечит. Получается, что в рекламе безосновательно объединили в единый комплекс две патологии — простатит и аденому простаты. Эти два заболевания имеют различия как по причинам возникновения и течения, так и по характерным для них осложнениям. Препарат в соответствии с инструкцией не лечит патологию, а облегчает симптомы. Но об этом в рекламе почему-то ни слова».

Таким образом, проведенный нами обзор показал, что проанализированные препараты не входят в перечень средств, рекомендованных для ле-

чения ДГПЖ, в связи с недостаточным объемом и продолжительностью проведенных исследований (пермиксон) или отсутствием таковых (простамол уно, витапрост, гентос, афала). Вместе с тем массированная реклама этих препаратов часто является недостоверной и вводит в обман телезрителей, стимулируя приобретение препаратов без консультации врача.

### Литература

1. Lepor H. et al. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia // Urology, 1998, 51: 892-900.
2. Palacio et al. Long-term study to assess the efficacy of tamsulosin in the control of symptoms and complications developed in patients with symptomatic BPH (OmnicControl Study): first-year follow-up report // Arch. Esp. Urol., 2004, 57, 4: 451-460.
3. Schulman C.C. et al. Tamsulosin: 3-year long-term efficacy and safety in patients with LUTS/BPO // Eur Urol, 1999; 36: 609-620.
4. Narayan P. et al. Long-term safety and efficacy of tamsulosin for the treatment of LUTS/BPH // Reviews in urology, 2005, vol. 7, suppl. 4, 42, P. 48.
5. McConnell J.D. et al. // N Eng J Med., 2003, 349: 2387-98.
6. Roehrborn C. et al. J Urol, 2008, 179: 616-21.
7. Fitzpatrick J.M. BJU Int, 2006, 97(Suppl 2): 3-6.
8. Lepor et al. NEJM, 1996, 335: 533-9.
9. Kirby SA et al. Urology, 2003, 61: 119-26.
10. [http://en.wikipedia.org/wiki/Saw\\_palmetto\\_extract](http://en.wikipedia.org/wiki/Saw_palmetto_extract).
11. Boyle P., Robertson C., Lowe F., et al. Meta-analysis of clinical trials of permixon in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia // Urology, 2000, 55(4): 533-539.
12. Avins A.L., Bent S. Saw palmetto and lower urinary tract symptoms: what is the latest evidence? // Curr Urol Rep, 2006, 7(4): 260-5.
13. Bent S., Kane C., Shinohara K., et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia // N Engl. J Med. – 2006 –2-9, 354(6):557-566.
14. Braeckman J., Denis L., de Leval J. et al. A double-blind, placebo-controlled study of the plant extract Serenoa repens in the treatment of benign hyperplasia of the prostate // Eur J Clin Res, 1997, 9: 247-259.
15. Suzuki M., Ito Y., Fujino T. et al. Pharmacological effects of saw palmetto extract in the lower urinary tract // Acta Pharmacologica Sinica, 2009, 30: 271–281.
16. Kaplan S.A., Volpe M.A., Te A.E. A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // J Urol, 2004, 171(1): 284-288.
17. TacklindJ., MacDonaldR., RutksI., WiltT.J. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia // Cochrane Database of Systematic Reviews (Online), 2009. <http://ukpmc.ac.uk/abstract/MED/19370565>.
18. Stephen Bent M.D., Christopher Kane, M.D., Katsu-to Shinohara Saw Palmetto for Benign Prostatic Hyperplasia / <http://journal.9med.net/qikan/article.php?id=220134>.
19. Sinescu I., Geavlete P., Multescu R. et al. Long-Term Efficacy of Serenoa repens Treatment in Patients

- with Mild and Moderate Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia // Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 2004, 7: 195-200.
20. Novara G., Galfano A., Gardi M. et al. Critical Review of Guidelines for BPH Diagnosis and Treatment Strategy // European urology suppl, 2006, 5: 418-429.
  21. Hutchison A., Farmer R., Verhamme K. et al. The Efficacy of Drugs for the Treatment of LUTS/BPH, a Study in 6 European Countries // European urology, 2007, 51: 207-216.
  22. Habib F.K., Wyllie M.G. Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of Serenoa repens extract: <http://www.nature.com/pcan/journal/v7/n3/full/4500746a.html#bib8>.
  23. Лопаткин Н.А., Камалов А.А. Отчет о клиническом испытании препарата «Витапрост», суппозитории ректальные, производства ОАО «Нижфарм», 2001: <http://medi.ru/doc/g2401101.htm>.
  24. Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Дорофеев С.Д., Ефремов Э.А. Открытое, сравнительное, рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата витапрост, таблетки (ОАО «Нижфарм», Россия) в комплексном лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом. – М., 2005: <http://medi.ru/doc/g2401301.htm>.
  25. Миллер А.М., Ярошенко В.П., Сорока П.В., Стажнев Э.Ю. Изучение эффективности применения препарата витапрост форте суппозитории ректальные, 100 мг производства ОАО «Нижфарм», у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, 2003: <http://medi.ru/doc/g2401303.htm>
  26. Журавлев В.Н., Баженов И.В., Журавлев О.В., Бурцев С.А. Отчет изучения эффективности применения препарата витапрост форте суппозитории ректальные, 100 мг производства ОАО «Нижфарм», у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, 2007: <http://medi.ru/doc/g2401305.htm>
  27. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Тедеев В.В., Носовицкий П.Б. Гентос в лечении хронического абактериального простатита, 2003.
  28. <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=20815>
  29. <http://www.afala.ru>
  30. [http://www.materiamedica.ru/catalogue/detail/?item\\_id=44](http://www.materiamedica.ru/catalogue/detail/?item_id=44)
  31. Schmaier A.H. Assembly, activation, and physiologic influence of the plasma kallikrein/kinin system // International Immunopharmacology, 2008, Vol. 8, Issue 2: 161-165.
  32. Lawrence M. et al. Kallikreins on Steroids: Structure, Function, and Hormonal Regulation of Prostate-Specific Antigen and the Extended Kallikrein Locus // Endocrine Reviews, 2010, 31: 407-446.
  33. Мартюшев-Поклад А.В., Савельева К.В., Качанова Ю.Л., Дугина М.В., Тарасов С.А., Эпштейн О.И., Сергеева С.А. Афала в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Врачебное Сословие. – 2006. – № 8.
  34. Савельева К.В. и соавт. Клиническое исследование эффективности и безопасности афала у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // БЭБИМ. – 2009. – С. 54-56.
  35. Абоян И.А., Абоян В.Э., Зиньковская О.В., Скнар В.А. Опыт применения препарата Афала у пациентов с диагнозом доброкачественная гиперплазия простаты // Поликлиника. – 2010. – № 3.
  36. Heidtmann H.-H., Nettelbeck D.M., Mingels A. et al. Generation of angiostatin-like fragments from plasminogen by prostate-specific antigen // British Journal of Cancer, 1999, 81(8): 1269-1273.
  37. Кульчавеня Е.В. Эффективность афала в комплексном лечении больных хроническим простатитом. Медицинский центр «Биовэр», Новосибирск // Врачебное сословие. – 2007. – № 5.
  38. Васильев Ю.В., Светлова Л.Н. Роль сверхмалых доз антител к простатспециальному антигену в лечении хронического везикулита // Лечащий врач. – 2008. – № 7.
  39. Неймарк А.И., Исаенко В.И., Яковец Я.В., Симашкевич А.В., Алиев Р.Т. Применение препарата Афала в урологической практике // Урология. – 2009. – № 3.
  40. <http://online.wsj.com/article/SB10001424052748703730804576319572448399628.html#ixzz1MQWkr4Kv>
  41. <http://medportal.ru/mednovosti/news/2008/11/26/prostamol/>
  42. <http://www.gzt.ru/topnews/business/-prostamol-uno-ne-lechit-ot-prostatita/210429.html>.

## ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

### Уважаемые коллеги!

Ассоциация сексологов и андрологов Украины приглашает вас принять участие в научно-практической конференции «Современные вопросы андрологии, сексопатологии и медицинской психологии», которая будет проходить 25 ноября 2011 г. в г. Харькове.

Одновременно состоится совещание областных сексопатологов. Организационный взнос для фирм-спонсоров в сумме 5000 грн про-

сим переслать на счет Ассоциации сексологов и андрологов Украины: р/с 26009014038776 в филии АТ «Укрэксимбанк» в Киеве, МФО 380333.

Заявки на доклады и материалы для публикации принимаются до 1 октября 2011 г. по электронной почте: [sexology@sexology.kiev.ua](mailto:sexology@sexology.kiev.ua) (профессору Горпинченко Игорю Ивановичу).

# Досвід лікування пацієнтів із гангреною Фурн'є

О.Б. Прийма, к.мед.н., доцент, Трускавецька міська лікарня



**С**татистичні та епідеміологічні дані свідчать про зростання в стаціонарах хірургічного профілю частки хворих із гнійно-септичними процесами м'яких тканин, яка на сьогодні становить 28,5% [1]. До таких належить і близкавична гангrena чоловічих статевих органів, що у загальній структурі хірургічної патології займає 0,09% [5].

Гангrena Фурн'є, гангренозна рожа калитки, некротичний фасційт, прогресуюча епіфасціальна гангrena тулуба – це далеко не повний перелік синонімів захворювання, яке як окрема нозологічна одиниця під назвою «спонтанна фульмінантна гангrena калитки» було виділено паризьким дерматовенерологом Жаном Альфредом Фурн'є в 1862 р. на основі спостереження ним за п'ятьма такими хворими. Є в літературі й інші ранні описи цієї недуги. Так, 1862 р. П. Добичин опублікував спостереження випадку *gangrena fulminans scrotalis*. А в 1865 р. І.В. Буяльський повідомив про успішне лікування пацієнта з гангреною калитки з повним оголенням яєчок та сім'яних канатиків. Проте вперше ідіопатичну швидко прогресуючу гангрену м'яких тканин чоловічих геніталій описав Baurienne в 1764 р. Ціково зазначити, що 1995 р. доктор Хіршман на патологоанатомічній конференції в Балтиморі повідомив результати свого дослідження, де припустив, що цар Ірод помер від гангрени калитки. Це ще раз засвідчує, що розглянуте захворювання не є новим, а відоме ще з давнини [7].

В інтернеті можна знайти лише близько 1600 посилань на гангрену Фурн'є. Під час наукового дослідження цього питання, що охоплює період з 1882 по 2009 р., серед літературних джерел нами було знайдено матеріали про лікування лише приблизно 1100 таких хворих. Причому у кожному джерелі описано від двох до десяти випадків. Для цього захворювання не характерна наявність ендемічних регіонів або сезонність. Проте воно більш поширене в Африці і дещо рідше зустрічається на території Євразії.

Етіологія цього захворювання до кінця не з'ясована, оскільки не виділено його специфічного збудника. В ексудаті з рані при розкритті гнійника при гангрені калитки висівали грампозитивну та грамнегативну флору та неклостридіальні анаероби.

Суттєвого значення у виникненні та прогресуванні гангрени Фурн'є надають супутнім фоновим захворюванням, серед яких – цукровий діабет, алкоголізм, ожиріння, парапроктит, злюкісні новоутворення прямої кишki, імунні порушення тощо. У пролікованих нами хворих з гангреною Фурн'є при ретельному ректальному обстеженні жодного разу не було виявлено ознак наявного гострого парапроктиту.

Перебіг цієї недуги супроводжується розвитком ендотоксемії та вторинного імунодефіциту. Також гангрена Фурн'є може виникнути за наявності мікро травм та тромбозу дрібних судин калитки і промежини, що призводить до прогресування процесу. Ось чому мікротромбоз судин, вторинний імунодефіцит, високовірulentна флора є ключовими моментами патогенезу цього захворювання [2, 8].

Клінічними проявами гангрени Фурн'є є збільшення розмірів калитки та статевого члена, а також почорніння, що є ознакою некрозу. Іноді спостерігається затримка сечі, гіпертермія з пропасницею. Надалі внаслідок ендотоксичного шоку з'являються такі симптоми, як гіповолемія, гіпотенія, тахікардія, холодний липкий піт, загальна слабкість. Пізня госпіталізація (3-7-й день процесу) та виражений ендотоксикоз, аж до розвитку шоку, спричиняють поліорганну недостатність, яка і є здебільшого основною причиною смерті таких хворих. При гангрені Фурн'є спостерігається скупчення газу у підшкірній клітковині, яке пальпаторно виявляється крепітацією, що пояснюється участю анаеробної мікрофлори у патологічному процесі.

За даними літератури, летальність у випадку цієї хвороби при відповідному фаховому лікуванні становить 4-75%. Парадоксально, але за умови існування декількох поколінь антибіотиків та антибактеріальних препаратів, що застосовуються для лікування гнійних захворювань м'яких тканин, летальність при тяжких формах гангрени Фурн'є залишається набагато вищою (30-80%) у порівнянні з аналогічними показниками в доантибіотиковий період (26,7-40%) [3, 5].

У лікуванні таких хворих застосовують етапну антибактеріальну, дезагрегантну, імунотерапію, інфузійну терапію. Безперечно, що наведені дані

шодо смертності при тяжкій формі хвороби Фурн'є у даний час свідчать про недостатнє дослідження цієї патології як в плані її патогенезу, так і лікування. Більше того, висока смертність при гангрені Фурн'є внаслідок поліорганної недостатності спонукає шукати нові шляхи терапії цього захворювання. Це стосується як хірургічних методів лікування, так і корекції стану хворого при ендотоксикозі. А якщо згадати, що в літературі питанням інтенсивної інфузійної терапії при хворобі Фурн'є приділяється обмаль уваги, то наш скромний досвід лікування таких пацієнтів заслуговує принаймні на ознайомлення [4, 6].

Щодо рекомендацій про об'єм і час проведення оперативних втручань у хворих на гангрену Фурн'є існує ряд суперечностей. Так, деякі автори дотримуються консервативної тактики з виконанням некректомії лише після формування демаркаційної лінії [3]. Проте більшість фахівців [1, 4, 7] рекомендують раннє ургентне оперативне втручання з подальшим проведенням етапних некректомій. Пластичні операції для відновлення калитки і шкіри статевого члена так само по-різному оцінюються хірургами. Так, І.В. Люлько (1998) рекомендує при виконанні первинної хірургічної обробки рани формувати клапті зі здорових тканин, з'єднуючи їх провізорними швами, та надалі проводити етапну санацію рани. Це суперечить основним законам лікування гнійної рани. Більшість хірургів виконують пластичні втручання після очищення ран і за наявності в них стиглих грануляцій.

### Матеріали і методи дослідження

За період 1994-2011 рр. у Трускавецькій міській лікарні перебувало на лікуванні десять пацієнтів чоловічої статі з гангреною Фурн'є. Ще двоє хворих (чоловік та жінка) з цим захворюванням були оглянуті спеціалістами даного закладу в інших лікувальних установах у консультативному порядку. Щодо розповсюдження процесу, то згідно з класифікацією Т.Д. Датуашвілі та А.Я. Пилипенко (1988), у більшості пацієнтів спостерігався його II-III тип, з переважуванням III типу. Усіх хворих госпіталізовано до стаціонару протягом 1-3-ї доби процесу. Основний контингент хворих становили чоловіки віком 45-85 років. Ступінь тяжкості захворювання оцінювали за показником індексу тяжкості Фурн'є (ІТФ), запропонованим Laor et al. Ним передбачається визначення життєво важливих функцій за лабораторними показниками, що були зібрани при госпіталізації, та результатами фізикальних досліджень. Середня тривалість лікування хворих у стаціонарі становила 1,5 міс.

Усі десять пацієнтів за клінічним перебігом захворювання були розподілені на дві групи. До першої групи увійшли шестero хворих зі середнім ступенем тяжкості процесу, які звернулися у першу добу захворювання з ураженням калитки і статевого члена; до другої – четверо хворих з тяжким перебігом процесу, що поширювався на калитку, статевий член, промежину і нижні відділи черевної стінки. У двох чоловіків із другої групи виявлено іноперабельний

рак ампули прямої кишki, у одного – цукровий діабет тяжкого ступеня. Хворі другої групи померли протягом 3-6 тиж з моменту захворювання на фоні наростаючої поліорганної недостатності.

### Результати та їх обговорення

У пацієнтів першої групи ІТФ становив 6-10 (в середньому 8,7), у другій групі – 12-14. Ці дані відповідають показникам Fournier's Gangrene Severity Index (FGSI), хоча, на думку ряду авторів, цей показник не має суттєвого прогностичного значення [2, 5]. Оперативне лікування усім хворим виконували в першу добу після госпіталізації. У ході оперативного втручання виконували лампасні розрізи уражених тканин, після чого провели ретельну та повну етапну некректомію. У трьох (30%) чоловіків етапно була виконана двобічна орхофунікулоектомія, а ще у двох – накладена надлобкова епіцистостома. В одного хворого виконали етапну резекцію статевого члена з приводу некрозу. Гістологічним дослідженням видаленої тканини (яєчок) підтверджено наявність некрозу.

Наши дані щодо ушкодження некротичним процесом яєчок і кавернозних тіл статевого члена свідчать, що гангрена Фурн'є, по суті, являє собою епіфасціт з ураженням структур, що розташовані глибше (яєчок, кавернозних тіл, м'язів тазового дна).

Загальний стан хворих на момент госпіталізації був тяжким, і тому вони потрапили до палати інтенсивної терапії. У 70% пацієнтів відмічалася виражена гіпотензія аж до 40/20 мм рт. ст., що вимагало застосування заходів інтенсивної інфузійної терапії за життєвими показниками. Інфузійна терапія передбачала внутрішньовенне введення кристалоїдних та колоїдних розчинів об'ємом 2,5-4 л/доб і більше. З цією метою застосовували реосорблакт, реополіглюкін, стабізол, рефортан, декстрани, альвецин, гепасол, сорблакт, HAES-steril, латрен.

В обов'язковому порядку для корекції реологічних властивостей мікроциркуляторного русла застосовували фраксипарин по 0,3 мл двічі на добу підшкірно. Для дезагрегантної та ангіопротекторної терапії призначали дипіридамол та пентоксифілін внутрішньовенно, детралекс чи флебодію.

З метою корекції закислення рідких середовищ організму хворого застосовували 4% розчин соди внутрішньовенно через день (до 4-5 разів на курс лікування). Інфузійну терапію проводили тривало, упродовж 3 тиж. З метою імунотерапії застосовували тималін, імуномакс, імунал, антистафілококову плазму, антистафілококовий гамаглобулін, альбумін, метилурацикл. У двох хворих була використана протигангренозна полівалентна сироватка (150 000 МО) з довінним введенням за Безредко, що мало виражений позитивний ефект. Вважаємо, що при тяжкому перебігу процесу використання протигангренозної сироватки є необхідним.

Щодо антибіотикотерапії, то її застосовували протягом трьох тижнів, змінюючи антибіотики та антибактеріальні препарати кожні 7 днів.

Спочатку використовували метрогіл (100 мл тричі на добу внутрішньовенно) в комплексі з заноцином (100 мл двічі на добу). Надалі застосовували ципринол (10 мл на фізіологічному розчині двічі на добу) в комплексі з кларитроміцином (500 мг двічі на добу). Пізніше призначали фторхінолони у таблетованій формі та інші макроліди.

Поліорганна недостатність розвивалась у всіх хворих. При цьому ураження двох органів спостерігалось у п'яти хворих, трьох органів – у трьох пацієнтів, чотирьох органів – у двох. В одного хворого відмічали легеневу, серцеву, ниркову та печінкову недостатність, парез кишечника та токсичну енцефалопатію, які успішно піддалися лікуванню.

Після формування демаркаційної лінії, у разі відсутності ділянок некрозу в рані та при наявності зрілих грануляцій виконували пластичні операції по відновленню калитки та шкіри статевого члена не раніше 3 тиж від початку процесу (рис.).



**Рисунок. Вид калитки і статевого члена після пластики з приводу гангреди Фурн'є у віддалені терміні**

Пластичні втручання було проведено у п'яти пацієнтів. У трьох з них сформовано калитку із залишків тканин останньої. У двох виконано двохетапну пластику за А. Такачем з використанням шкіри стегна та попередньою пересадкою яєчок під шкіру стегна. В одного хворого, який відмовився від проведення пластики, через три місяці відбулося самостійне відновлення шкіри на уражених ділянках калитки та пеніса і формування калитки.

## Висновки

- Гангrena Фурн'є – гострий некроз тканин статевого члена та калитки, що супроводжується ендотоксикозом та поліорганною недостатністю.
- Мікротромбоз судин калитки, імунодефіцит та високовірулентна флора – основні ланки патогенезу гангреди Фурн'є.
- Хворі на гангрену Фурн'є підлягають обов'язковому лікуванню в палатах інтенсивної терапії чи реанімаційному відділенні.
- При гангрені Фурн'є показано застосування «ступінчастої» етапної антибактеріальної терапії.
- При гангрені Фурн'є інфузійна терапія повинна тривати 2-3 тиж.

- Через виражений вторинний імунодефіцит хворим на гангрену Фурн'є показана імуномодулююча терапія. У тяжких випадках застосовують довенне введення протигангренозної полівалентної сироватки.
- У 3/4 хворих гангrena Фурн'є супроводжується вираженим ендотоксикозом, аж до ендотоксичного шоку, з розвитком поліорганної недостатності.
- У досліджених нами пацієнтів із цим захворюванням тяжкого і середнього ступеня тяжкості летальність становила 40%.
- При гангрені Фурн'є вражаються не тільки поверхнева фасція, шкіра та підшкірні структури, а й структури, що розташовані глибше.
- Оперативне втручання в об'ємі первинної хірургічної обробки рани та некректомії слід виконувати ургентно, одразу після проведення інтенсивної інфузійної терапії, тобто не пізніше ніж через 4-6 год з моменту госпіталізації.
- Пластичні операції у хворих на гангрену Фурн'є необхідно виконувати не раніше ніж на 21-шу добу від початку захворювання.
- Тканини калитки мають значно виражені репаративні властивості. Про це свідчить спостережуваний нами випадок самостійного відновлення шкіри на уражених ділянках калитки та пеніса з подальшим формуванням калитки у пацієнта, який відмовився від проведення пластичної операції.

## Література

1. Алиев С.А. Болезнь Фурнье в практике хирурга / Алиев С.А., Рафиев С.Ф., Рафиев Ф.С., Алиев Э.С // Хирургия. – 2008. – № 11. – С. 58-63.
2. Єфименко Н.А. Гангrena Фурн'є / Єфименко Н.А., Привольнєв В.В. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т.10, № 1. – С. 34-42.
3. Люлько І.В. Гангrena Фурн'є, як окремий прояв некротичного фасциліту (проблеми патогенезу та хірургічного лікування) / Люлько І.В., Косульников С.О., Тарнопольський С.О., Кравченко К.В. // Урологія. – 1998. – № 4. – С. 23-27.
4. Строй О.О. Гангrena Фурн'є – наш досвід лікування / Строй О.О., Дмитрієнко В.В., Мицак Ю.О., Гордійчук А.М., Строй Д.О. // Урологія. – 2004. – № 3. – С. 79-82.
5. Тимберлатов В.М. Гангrena Фурнье / Тимберлатов В.М., Хасанов А.Г., Тимберлатов М.В. // Хирургия. – 2009. – № 3. – С. 26-28.
6. Трофименко С.П. Гангrena Фурн'є / Трофименко С.П., Васильчик О.В., Криклий Л.П., Яковенко Ю.В. // Український журнал хірургії. – 2011. – № 6 (15). – С. 118-121.
7. Norton K.S. Management of Fournier's gangrene: an eleven year retrospective analysis of yearly recognition, diagnosis and treatment / Norton K.S., Johnson L.W., Perry T. et. al // Am Surg. – 2002; 68: 8: 709-713.
8. Tuncel A. Fournier's gangrene: three years of experience with 20 patients and validit fornier's gangrene severity index score / Tuncel A., Aydin O., Tekdogan U. et. al. // European Urology. – 2006; 50: 4: 838-843.