

Содержание

УРОЛОГИЯ

Конгрес Європейської асоціації урологів у Парижі
В.І. Зайцев 5

Лечение и профилактика острой задержки
мочеиспускания у пациентов с доброкачественной
гиперплазией предстательной железы
Ю.П. Серняк, М.В. Криштопа, А.С. Фуксзон и др. 20

Терапевтические эффекты фитопрепарата
Уронефрон у больных хроническим пиелонефритом
в сочетании с мочекаменной болезнью
И.И. Топчий, Т.Д. Щербань, П.С. Семеновых 35

Метафілактика — перспективний шлях
до вирішення проблеми сечокам'яної хвороби
О.Б. Прийма, А.Б. Кульчинський, Г.Л. Кульчинська та ін. 40

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Туберкулез статевого органа у чоловіків
С.П. Пасечніков, М.В. Мітченко, С.В. Нашеда 9

Современные вопросы сексопатологии,
андрологии и медицинской психологии
Обзор конференции
И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, А.В. Книгавко 13

Чоловічий фактор
у патогенезі жіночого непліддя
А.М. Гаврилюк, В.В. Чоп'як, А.Й. Наконечний, М. Курпіш 42

Про вдосконалення надання
медичної допомоги особам, які потребують
зміни (корекції) статевої належності
Наказ МОЗ України від 03.02.2011 р. № 60 49

Эпигенетическая эпидемиология
ассоциированных с возрастом заболеваний
А.М. Вайсман 52

ОНКОЛОГИЯ

Опасности и осложнения
гормональной терапии рака простаты
А.С. Переверзев 24

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Проведения лапароскопической адrenaлектomie
з приводу пухлин наднирників
О.О. Підмурняк, С.А. Собчинський, В.В. Войцешин та ін. 32

ЮРИДИЧЕСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ

С.А. Кубанский 60

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Книжная полка 58

Дайджест 23

Анонсы мероприятий 8, 31, 41, 57, 59

Медичні журнали для лікаря-практика

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



Нейро News:
психоневрология
и нейрорепсихиатрия
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
Тел.: (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
arefyeva@id-zu.com

Ответственный секретарь

Алла Яворская

Медицинские редакторы

Ольга Жигунова
Марина Малей

Литературные редакторы

Алла Яворская
Елена Заболотная
Анастасия Классен

Дизайн/верстка

Елена Заболотная

Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

Отдел подписки
(044) 391-31-40
parubec@id.zu.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 14098-3069Р от 19.05.08

Подписано в печать 12.03.11
Заказ № 12/03
Печать — ООО «Издательский дом
«Аванпост-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

Бигер 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

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»

Рагченко 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

Конгрес Європейської асоціації урологів у Парижі

В.І. Зайцев, д.мед.н., професор кафедри хірургії та урології
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

24-28 лютого 2012 р. у Парижі проходив 27-й конгрес Європейської асоціації урологів (ЕАУ), який слід назвати першим зимовим конгресом ЕАУ, бо всі попередні проходили навесні. Можливо, тому що Париж за статистикою є найбільш популярним місцем для великих конгресів та симпозіумів і в несезонний період легше його організувати. Однак через це урологи втратили можливість милуватися весняним пробудженням такого гарного міста.

Українська урологія була представлена потужною делегацією, до складу якої увійшли головний уролог МОЗ України, професор С.П. Пасечніков, директор Інституту урології НАМН України С.О. Возіанов, а також низка провідних урологів України: професори І.М. Антонян, М.І. Бойко, І.І. Горпінченко, Ю.М. Гурженко, В.І. Зайцев, Ф.І. Костев, В.М. Лісовий, В.П. Стусь, М.І. Ухаль, О.М. Шуляк та ін.

Організація конгресу як завжди була на висоті. Чудовий та просторий конгрес-центр, з великою кількістю презентацій і секційних засідань. Тенденція останніх років щодо розширення кількості та якості тематичних курсів навчання (як теоретичних, так і з оволодіння конкретними практичними методиками), а також курсів з відеопрезентаціями конкретних операцій із сеансами «живої» хірургії набула подальшого розвитку.

Радикальних проривів на ниві урології за останній рік не відмічалось, однак постійний рух уперед був помітним у більшості її галузей. Усі учасники відмітили поступове збільшення останніми роками кількості стендів фірм-виробників різноманітного обладнання та інструментарію для забезпечення урологічних маніпуляцій і операцій. Усе більше уваги приділялось удосконаленню лапароскопічних та малоінвазивних методик. Серед них апаратура з використанням 3D-зображення (Karl Storz), HD гнучкі цистоскопи (Olympus), ендоскопічні камери зі змінним кутом від 0 до 70°,

удосконалені методики оперативних доступів — NOTES (коли використовується доступ інструментів через піхву) та LESS (використання тільки одного порта), які максимально зменшують кількість та величину операційних розтинів, що дає змогу отримати кращий косметичний ефект і знизити ризик кили.

Деякі фірми (Martin, Karl Storz) представили свої розробки методики біполярної трансуретральної резекції простати, що дозволяє проводити операції швидше та з меншою крововтратою. Увагу спеціалістів також привернули нікель-титанові уретральні стенти, вкриті спеціальною мембраною, яка запобігає не лише кальцифікації, а й зрощенню стента зі стінкою сечоводу. Ці стенти при введенні мають розмір 10 за Шар'єром, а після розправлення — 20. Особливості їхньої будови дозволяють залишати їх в сечоводі до 2-3 років, що важливо при стриктурах, онкозахворюваннях тощо.

Традиційно велика увага приділялася питанням діагностики та лікування раку простати (РП). Найбільш важливою новиною була публікація оновлених результатів дослідження European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) — європейської програми активного скринінгу РП, яка ведеться з 2001 р. у восьми країнах. У порівнянні з попередніми результатами 2009 р. зниження смертності від РП у групі активно скринюваних пацієнтів було ще більш вираженим і сягнуло при останньому аналізі 34%. Такі дані ще більше підсилюють необхідність активного виявлення РП і послаблюють позицію тих фахівців, які вважають, що велика частка випадків РП на ранніх стадіях не потребує лікування.

Радикальна простатектомія (відкрита чи лапароскопічна) досі залишається методом вибору лікування РП як єдина тактика, що дозволяє повністю видалити пухлину. Технічним аспектам її виконання та запобігання ускладненням було присвячено декілька практичних курсів і наукових



сесій. Методика операції останніми роками не зазнала принципових змін, однак розширилися показання до її проведення — визначені переваги радикальної простатектомії і у пацієнтів з РП зі стадією Т3, тоді як раніше цей метод не вважався оптимальним. Серед інших методів інвазивного лікування РП слід відмітити упровадження керованої за допомогою магнітно-резонансного зображення локальної лазерної абляції простати та використання методу TOOKAD (розробник Steba Biotech), при якому в ділянку пухлини вводиться спеціальний розчин, що приводить до обтурації судин та редукції пухлини. Однак обидва методи є експериментальними і не мають тривалого періоду спостереження.

Питанням діагностики та лікування РП був присвячений симпозиум компанії «Астеллас». На ньому обговорювались можливості лікування складних випадків гормонорезистентного РП (ГРРП). Останні дослідження показали, що хоча первинна чутливість пухлин сягає 80%, згодом абсолютна більшість їх стає гормонорезистентною. Сьогодні не існує ефективних методів лікування цього стану, і в даний час активно розробляються нові фармацевтичні препарати для лікування таких пацієнтів. Хоча певне місце залишається за традиційними лікарськими засобами (групи преднізолону, кетоконазолу, жіночих статевих гормонів), у багатьох випадках використання існуючих препаратів не забезпечує тривалого ефекту. Наведені на симпозиумі практичні випадки лікування ГРРП свідчать, що часто єдиним варіантом реальної допомоги пацієнтам є їх участь у клінічних дослідженнях нових препаратів, декілька з яких вже на теперішньому етапі показали обнадійливі результати. Одночасно з урологією одним з основних напрямків фармацевтичних розробок компанії «Астеллас» є онкологія. Сьогодні дана фармкомпанія представляє один із кращих агоністів гонадотропін-рилізінг гормону — Елігарт. У той же час у процесі розробки знаходиться низка нових препаратів, у т.ч. і для лікування ГРРП.

Серед нових лікарських засобів для лікування РП слід згадати кабазітаксел (з групи таксанів), сепулеуцел-Т (вакцина, що виробляється з дендритних клітин пацієнта та приводить до активації імунної відповіді при ГРРП) та ряд нових препаратів для лікування кісткових метастазів РП.

Декілька доповідей було присвячено біопсії простати. Було вказано, що симптоматична сечова інфекція зустрічається у 6% пацієнтів після біопсії, а 4% чоловіків потребують подальшої госпіталізації. Враховуючи досить велику розповсюдженість виконання біопсії простати, загальносвітовий рівень госпіталізації внаслідок її ускладнень оцінюється у 100 000 пацієнтів. Головним інфекційним агентом при цьому залишається *Escherichia coli*. Тому адекватну антибіотико-профілактику фторхінолонами слід розпочинати напередодні проведення біопсії. Хоча тривалість антибіотикопрофілактики є досі дискусійною, останні дослідження вказують на те, що одноразовий прийом антибіотика поступається в ефективності кількаденній профілактиці.

Для діагностики РП були запропоновані нові підходи. Так, все більше визнання отримує визначення в сечі простатспецифічного гена (PSA3). Він у 60-100 разів більш активно виділяється клітинами РП і є високоспецифічним (тест Progenesa). Забір сечі проводиться після масажу простати. Цікавою була доповідь, присвячена можливостям мультипараметричного магнітно-резонансного дослідження, яке дозволяє більш точно виявляти уражені раком ділянки простати.

Зроблено подальші кроки щодо пошуку нових прогностичних маркерів новоутворень нирки та сечового міхура. Серед них — експресія генів групи мікроРНК 200с, р53, р63 та ін. Були також опубліковані дані щодо підвищення ризику раку сечового міхура при інфікуванні вірусом папіломи людини (типи 16 та 18).

Традиційно велика увага приділялася питанням дисфункції нижніх сечових шляхів, з приводу чого було проведено декілька симпозиумів. Один з найбільш масових був організований компанією «Астеллас» і стосувався сучасних підходів до патогенезу та нових стратегій лікування симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) та гіперактивного сечового міхура (ГСМ). Було зазначено, що хоча б один СНСШ діагностується у 63% чоловіків та у 66% жінок; старше 40 років — у 73% чоловіків. Загальна кількість осіб чоловічої статі з діагнозом ГСМ сягає 7 млн, причому 80% із них не отримують адекватного лікування. Останні наукові дані підтверджують той факт, що велика кількість пацієнтів із СНСШ взагалі не лікуються або отримують неадекватне лікування. Так, у 65% чоловіків зі змішаними СНСШ останні спостерігаються і



через 3 міс після лікування, а 20-25% — скаржаться на дизурію, яка продовжує їх турбувати, незважаючи на проведення трансуретральної резекції простати. У цьому аспекті важливе значення має комплексна етіологія виникнення СНСШ, для якої характерними є не тільки структурні і функціональні зміни передміхурової залози, сечового міхура, але й наявність патологічних явищ в інших органах. Так, наприклад, порушення сечовипускання можуть виникати внаслідок серцево-судинних, нервових захворювань, гормональних порушень чи їх лікування.



Враховуючи таку поліетіологічність цієї патології, в усіх пацієнтів із СНСШ при первинному обстеженні слід визначити наявність патології вищеперерахованих систем і органів. Увага урологів при вивченні патогенезу ГСМ на даний момент переміщається від особливостей змін елементів нервової системи та м'язів до особливостей уротелію і його ролі у функціонуванні сечового міхура в нормі та при патології. Останні дослідження вказують на те, що уротелій є не тільки бар'єром, але й активною тканиною, яка має велике значення у функціонуванні сечового міхура за рахунок секреції медіаторів, таких як фактор росту нервів, простагландини, ацетилхолін, АТФ та ін. Його стан відіграє значну роль у функціонуванні сечового міхура, і ми повинні приділяти йому більше уваги для адекватного лікування СНСШ. Крім того, значна увага приділяється також β_3 -адренорецепторам стінки, що відповідають за її розслаблення.

На даному конгресі відзначалось, що препаратами першої лінії лікування СНСШ залишаються α -адреноблокатори. Подальший розвиток отримав напрямок комбінованого лікування — як правило, комбінації α -адреноблокаторів та препаратів іншого напрямку. Так, у випадку виражених симптомів накопичення варіантом лікування може бути використання М-холінолітиків (як монотерапія чи в комбінації з α -адреноблокаторами), а при значному збільшенні розмірів простати (понад 40 см³) за умови тривалого лікування (не менше року) — комбінація α -адреноблокаторів і блокаторів 5 α -редуктази. Новинкою фармацевтичного ринку в даному напрямку найближчим часом може стати комбінований препарат Омнік ОКАС + Везікар, дослідження якого успішно тривають.

Серед нових методів медикаментозного лікування ГСМ, що найбільш наближені до практичного застосування — використання β_3 -адреноміметиків, які сьогодні проходять клінічні випробування. Головним представником цієї перспективної групи є мірабегрон (виробництва компанії «Астеллас») як монопрепарат, так і у комбінації з уже відомим Везікаром. Клінічні дослідження 2-ї фази, у яких бере участь ряд центрів з України, підходять до завершення, і попередні їх результати дуже обнадійливі. Серед інших потенційно перспективних напрямків лікування цієї патології є використання відкривачів кальцієвих каналів, аналогів вітаміну D₃ та препаратів, які модулюють активність центральної нервової системи.

Важливість подальшої розробки питань діагностики та лікування СНСШ було підтверджено високою оцінкою спільної роботи голландських та німецьких учених з дослідження гіпоактивності детрузора — стану недооціненого та практично не вивченого. Ця робота отримала найбільш престижний грант з урології (від компанії «Астеллас») — 300 000 дол. США. Упевнений, що така вага фінансова підтримка буде стимулювати дослідників на подальші наукові здобутки.

Іншим цікавим повідомленням стало оголошення результатів дослідження африканських урологів, у якому було відкрито новий ефективний метод профілактики СНІДу. Однак, як це часто буває, реально він є старим і трохи забутим — операція циркумцизію. На підставі спостереження за 11 000 чоловіків протягом близько 10 років було зроблено висновок про зниження частоти інфікування вірусом СНІДу «обрізаних» чоловіків на 60%! Не так часто в медицині з'являються такі прості та ефективні методи профілактики захворювань.

Цікаві новинки зустрічаються також у галузі навчання урологів. Цьогоріч можна було побачити найбільшу кількість різноманітних тренажерів операцій та маніпуляцій як реальних, так і віртуальних. Одразу декілька розробників запропонували спеціальні програми з 3D-симуляторами анатомії та різних операцій. Одна німецька компанія навіть розробила програму для iPad, яка дозволяє за допомогою даного гаджету та певних маркерів керувати такими операціями, як перкутанна нефростомія.



Цього року було презентовано щойно створену базу знань ЄАУ. Її мета — надання допомоги всім урологам в доступі до найновіших протоколів ЄАУ, публікацій, курсів навчання, а надалі — і до відеоматеріалів бібліотеки ЄАУ. Даний сайт (www.eauknowledgebase.org) зовсім недавно запущено, і його вдосконалення триває. І це, на мою думку, є надзвичайно важливим для всіх фахівців-урологів.

Як завжди, чималу площу займала виставка фармакологічної продукції та медичного обладнання різних фармкомпаній. Цього року, як вже відмічалося вище, було представлено більше фірм, що виготовляють інструментарій та апаратуру для урологічних втручань.

Слід пам'ятати, що Франція — країна, яка зробила значний внесок в історію урології, і на конгресі достатньо уваги приділялося саме відомим особистостям минулого, таким як Шар'єр, Альбарран, Гюйон та ін. Одним з найбільш видатних урологів минулого, ім'я якого ми досі згадуємо чи не щодня, був Joseph-Frederic-Benoit Charriere (1803-1876), автор шкали Шар'єра (французької шкали). Він народився у Швейцарії, але ще в дитинстві переїхав до Парижа, де відкрив власну справу з виготовлення різноманітних інструментів у тісній співпраці з видатним хірургом Guillaume Dupuytren. Шар'єр був одним з найвидатніших інструментальників свого часу і виготовляв прилади для літотрипсії, гемостатичні затискачі та ін. Шкала Шар'єра була впроваджена ним 1842 р. і вперше анонсована широкому загалу на індустріальній ви-

ставці у 1849 р. Метою її впровадження була уніфікація виробництва та практичного використання різноманітних катетерів, провідників і бужів, які виготовлялись різними фірмами та використовувались на той час у хірургії.

Інший видатний уролог Альбарран (Joaquin Maria Albarran y Dominguez, 1860-1912) прожив важке життя і помер у досить молодому віці від туберкульозу, яким заразився при розтині видаленої у пацієнта нирки. Він народився на Кубі і в 9-річному віці залишився сиротою. Згодом був усиновлений іспанським хірургом і переїхав до Барселони. Альбарран був надзвичайно талановитим студентом і отримав медичну ліцензію у 17 (!!!) років, після чого переїхав до Парижа. Він був першим у Франції, хто виконав перинеальну простатектомію, він же вдосконалив процес катетеризації сечоводу, запропонувавши «підйомник Альбаррана» для цистоскопа (1897), яким ми користуємось досі. Він також був обраний першим президентом Міжнародної асоціації урологів 1909 р., а у 1912 р. — номінований на Нобелівську премію.

А загалом під час роботи цього чудового конгресу, який проходив у прекрасному місті, не раз згадувалася сакраментальна фраза: «Увидеть Париж и умереть»... На щастя, цей вислів тепер має лише історичне значення, і сподіваємося ще довго жити після конгресу, у тому числі завдяки позитивним емоціям від нього та тих людей, які оточували нас під час подорожі.

□

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Українська асоціація остеопорозу

Українська асоціація менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

Харківський національний медичний університет

Головне управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо до участі в роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю **«Остеопороз: від дитинства до старості»** педіатрів, ревматологів, терапевтів, ортопедів-травматологів, рентгенологів, геріатрів, неврологів, сімейних лікарів, що відбудеться **13-14 березня 2012 р.** в м. Харкові.

Друковані матеріали необхідно надсилати на e-mail: ostpor@yandex.ua або на адресу оргкомітету у м. Києві: вул. Вишгородська, 67, Інститут геронтології АМН України, 04114.

Матеріали конференції будуть опубліковані в журналі «Проблеми остеології» у вигляді оригінальних статей і тез.

Контактні телефони у Києві:

(044) 431-05-50; факс: (044) 430-41-74 — Балацька Наталія Іванівна.

Контактні телефони у Харкові:

- (057) 738-03-70 — Тетяна Володимирівна Фролова, кафедра пропедевтики педіатрії №1 Харківського національного медичного університету;
- 098-059-50-17 — Олена Володимирівна Атаманова;
- 067-738-28-73 — Олена Володимирівна Кононенко.

Оргкомітет

Туберкульоз статевих органів у чоловіків

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

М.В. Мітченко, к.мед.н., старший науковий співробітник; С.В. Нашеда, відділ запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України»

У світі туберкульозною бацилою вражено близько 1 млрд людей, і щорічно це захворювання вперше реєструється у 10 млн осіб. Абсолютна більшість випадків — це повторна активація інфекції, яка маніфестує через багато років після первинного враження. Майже у кожного шостого пацієнта з легенеvim туберкульозом розвиваються специфічні вогнища в інших органах. Серед позалегенових форм захворювання туберкульоз органів сечостатевої системи посідає перше місце (до 25%), і ризик його розвитку підвищується у хворих зі зниженим імунітетом, при незадовільних умовах проживання, поганому харчуванні [2].

Останніми роками частота позалегенового туберкульозу підвищилася у зв'язку з розповсюдженням СНІДу. У США цей показник становить 4-8% серед хворих на легеневий туберкульоз, а серед хворих на СНІД він зростає до 10-15%. ВООЗ відносить позалегеновий туберкульоз до СНІД-індикаторних захворювань [10].

Відомо, що за останнє десятиріччя в Україні захворюваність на легеневий туберкульоз зросла. Разом із тим показники урологічної допомоги населенню свідчать, що частота захворюваності на уротуберкульоз не змінюється і залишається на рівні 0,5 на 100 тис. чоловік (хоча в середині минулого десятиріччя відмічалось деяке зниження цього показника) [12].

Туберкульоз сечостатевої системи поділяють на туберкульоз сечової системи і статевий туберкульоз. Чоловіки частіше хворіють на поєднаний туберкульоз сечостатевих органів.

Частота поєднаного враження статевих органів і сечовивідних шляхів серед осіб чоловічої статі коливається в межах 11,1-79,3% [5]. Ізольоване ураження органів калитки (придатка яєчка, яєчка, сім'явиносної протоки) зустрічається в 30% випадків, а внутрішньотазових статевих органів (передміхурової залози, сім'яних міхурців) — в 15,6%. Поєднане ураження внутрішньотазових статевих органів та органів калитки виявляється в 54,4% хворих [6].

У самостійну нозологічну форму туберкульоз статевих органів виділили ще в ХІХ ст. після того, як Р. Лаеннек відкрив туберкульозні горбики і встановив специфічну природу захворювання.

Проблеми туберкульозу передміхурової залози були висвітлені нами у попередній публікації, що побачила світ у цьому виданні (Медицинские аспекты здоровья мужчины, 2011, № 2).

Туберкульоз прутня, туберкульозний уретрит і туберкульозний баланопостит зустрічаються рідко, а туберкульозний епидидимоорхіт є розповсюдженим захворюванням серед осіб чоловічої статі і посідає друге місце після туберкульозу сечових органів у структурі позалегенового туберкульозу. Так, серед чоловіків з уперше виявленим туберкульозом сечової системи туберкульоз однієї нирки встановлено в 43,3% випадків, двосторонній — у 12,2%; односторонній туберкульоз придатка яєчка — у 21,1% пацієнтів, двосторонній — у 10% [3]. У той же час існує думка, що туберкульоз придатка яєчка не буває ізольованим, а частіше поєднується з ураженням інших органів сечостатевої системи. Це пояснюється насамперед тим, що статеві органи чоловіка являють єдину систему і пов'язані між собою не тільки нервово-судинними та лімфатичними шляхами, але й загальними вивідними протоками. Запальний процес в органах сечостатевої системи чоловіка розповсюджується на сусідні органи і також уражає їх. Так, при односторонньому враженні яєчка туберкульоз передміхурової залози виявлено в 35,5% випадків, а при двосторонньому — в 100% [4].

Вік хворих на статевий туберкульоз коливається від 18 до 70 років, але більшість чоловіків хворіє у 20-50-річному віці, тобто в період найбільшої статевої активності. Ураження придатка правого яєчка зустрічається рідше (45%), ніж лівого (55%), а односторонній процес — частіше (77%), ніж двосторонній (23%) [3]. Збудником туберкульозу яєчка і його придатка, як і при інших локалізаціях, є *Mycobacterium tuberculosis*.

Патогенетичний механізм туберкульозу зовнішніх статевих органів полягає в наступному. У результаті інвазії мікобактерії туберкульозу в організм людини під впливом загальних і місцевих факторів, що зумовлюють генералізацію патологічного процесу, починається розвиток захворювання. Питання первинного чи вторинного ураження органів калитки на даний час залишається не повністю вивченим. Одні дослідники є прибічниками локалізації первинного вогнища в

зовнішніх статевих органах, інші — в передміхуровій залозі; треті вважають, що під час первинного інфікування туберкульозна інфекція поширюється по всьому організмі та тривалий час перебуває в латентному стані [4]. Ще більш дискусійним є питання щодо шляхів розповсюдження *M. tuberculosis* у статевій системі чоловіків. Виділяють п'ять шляхів проникнення туберкульозної інфекції у статеву систему чоловіка.

1. Екзогенний.
2. Гематогенний.
3. Лімфогенний.
4. Розповсюдження із сусідніх органів.
5. Розповсюдження із сечовидільної системи.

Кожний із указаних шляхів проникнення інфекції у придаток яєчка має своє обґрунтування і своїх прибічників. Однак на основі результатів останніх спостережень більшість авторів схиляються до теорії розповсюдження туберкульозного процесу лімфогенним шляхом і переважно з органів малого таза в органи калитки.

У ході вивчення стану регіонарної лімфатичної системи при туберкульозі чоловічих статевих органів із застосуванням методу лімфосканування у всіх хворих з активним процесом установлено участь цієї системи в розвитку специфічного запального процесу. Це проявляється в переважному депонуванні радіофармпрепарату у розташованих поруч із вогнищем запалення лімфатичних вузлах, а також уповільненні лімфотоку. Таким чином, найбільш частими шляхами потрапляння мікобактерій туберкульозу в статеву систему чоловіка є лімфогенний і гематогенний, другим — розповсюдження із сусідніх органів і з нирок [4].

У клінічній практиці застосовується класифікація туберкульозу чоловічих статевих органів, запропонована Б.М. Резніком [9].

1. Локалізація
 - А. Туберкульоз чоловічих статевих органів
 - Б. Туберкульоз сечовидільних і статевих органів (придаток яєчка, яєчко, сечівник, прутень).
2. Форма: продуктивна, деструктивна (абсцедування, нориця).
3. Фаза: загострення, ремісії.
4. Ступінь компенсації функцій організму
 - А. Компенсована форма
 - Б. Субкомпенсована
 - В. Декомпенсована.
5. Бацилярність: БК+, БК-.

І.С. Камишан запропонував класифікацію, що увійшла до діючого в Україні протоколу надання медичної допомоги хворим на уротуберкульоз [7].

1. Локалізація: туберкульоз придатка яєчка (придатка яєчка і яєчка).
2. Форма: горбова, кавернозна (блокована або дренажна каверна).
3. Перебіг: гострий, хронічний.
4. Стадія: інфільтрації, деструкції, розсмоктування, рубцювання, звапнення.

За МКБ 10-го перегляду (1993), обов'язково повинні включатися чіткі критерії підтвердження діагнозу:

- МБТ (+) — підтверджено бактеріологічно (сеча, гній з нориці, секрет передміхурової залози, еякулят); МБТ(–) — не підтверджено бактеріологічно; МБТ (0) — бактеріологічне дослідження не проводилося;
- ГІСТ (+) — підтверджено гістологічно; ГІСТ (–) — не підтверджено гістологічно; ГІСТ (0) — гістологічне дослідження не проводилося.

Патоморфологічні зміни у придатку яєчка є поліморфними і цілком залежать від перебігу захворювання (гострий чи хронічний). При гострому перебігу запального процесу спостерігаються явища ексудації та некрозу, весь придаток яєчка значно збільшений у розмірах, щільноеластичний, спаяний з яєчком, здебільшого не диференціюється. При зниженні ступеня інфільтрації можна виявити ураження переважно хвостової частини придатка яєчка. Прогресування патологічного процесу призводить до ураження всього придатка, а в певних випадках — яєчка і сім'яної протоки. Окремі туберкульозні горбики зливаються і утворюють інфільтрати, які надалі розпадаються з утворенням каверн з гнійно-некротичним умістом.

При хронічному перебігу захворювання поряд з вогнищами некрозу мікроскопічно відмічається розвиток дифузної туберкульозної гранулематозної тканини або продуктивних туберкульозних горбиків, що в основному складаються з епітеліоїдних клітин. Подібні зміни виявляють і після хіміотерапії протитуберкульозними препаратами у хворих на туберкульоз придатка яєчка з початковим гострим перебігом у стадії розсмоктування і неповного рубцювання.

У клінічній практиці відомо два варіанти перебігу туберкульозу придатка яєчка: гострий і хронічний. Гострий перебіг цього захворювання, що спостерігається приблизно у 80% пацієнтів, характеризується вираженою клінічною симптоматикою, значним збільшенням в об'ємі однієї половини калитки, супроводжується сильним болем і гіпертермією. У більшості випадків больовий синдром передую збільшенню калитки [4].

Патогенез гострої форми захворювання пов'язаний з гематогенним шляхом проникнення інфекції. Важливу роль у його перебігу відіграє ступінь сенсibilізації організму і вірулентність інфекції. Деякі дослідники вважають, що головними пусковими механізмами гострого початку туберкульозу придатка яєчка є наявність неспецифічної інфекції, на фоні якої розвивається туберкульозний процес, а також несприятливі чинники, в т.ч. місцеві (переохолодження, алкоголізм, травми зовнішніх статевих органів, порушення васкуляризації, хірургічні втручання). Підтвердженням цієї думки є позитивний ефект

від призначення в перші дні захворювання неспецифічних антибактеріальних засобів (значно знижується температура тіла, зменшується набряк калитки та вираженість больового синдрому). Свідченням ролі неспецифічної інфекції є і той факт, що з гнійних виділень яєчка в 75% випадків висівають умовно-патогенні мікроорганізми [4].

При пальпації яєчка та його придатка у пацієнтів із гострим початком захворювання в 30% випадків відмічається суцільний конгломерат. Спаяний з яєчком придаток вктує його і практично не диференціюється. Зазвичай у таких випадках сім'явиносна протока являє собою щільний і значно потовщений тяж, інколи він набуває чоткоподібної форми. Частота враження яєчка знаходиться в прямій залежності від часу існування туберкульозної інфекції в його придатку [8].

Інша форма туберкульозу придатка яєчка характеризується повільним, млявим, хронічним перебігом. Захворювання починається непомітно для чоловіка, придаток яєчка збільшується в розмірах без больового синдрому. Хронічний перебіг туберкульозного запалення придатка яєчка спостерігається приблизно у 20% хворих. У 22% пацієнтів як з гострим, так і з хронічним перебігом утворюються гнійні нориці калитки. Більшість чоловіків пред'являють лише локальні скарги. Отже, при туберкульозі придатка яєчка найбільш розповсюдженими є такі скарги: збільшення в об'ємі яєчка – 65%, біль у калитці – 45%, біль у ділянці пахвинного каналу – 33%, біль у промежині – 21%, дизурія – 15%, гемоспермія – 3%, загальна слабкість – 6% випадків [4].

Комплекс діагностичних заходів при туберкульозі придатка яєчка включає:

- збір анамнезу;
- візуальний огляд, пальпацію зовнішніх і внутрішніх статевих органів;
- загальноклінічні аналізи (крові, сечі, секрету передміхурової залози, еякуляту; мікроскопія сечі, секрету передміхурової залози і виділень із нориці на мікобактерії туберкульозу);
- бактеріологічні дослідження (посів сечі, секрету передміхурової залози, еякуляту, виділень із нориці калитки до призначення протитуберкульозних препаратів, посів на мікобактерії туберкульозу вмісту каверн і тканини придатка яєчка після операції).

Крім того, за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) досліджують на ДНК мікобактерій туберкульозу зразки крові, сечі, секрету передміхурової залози, еякуляту, операційного та аспіраційного матеріалу (з яєчок та їх придатків, передміхурової залози, сім'яних міхурців), отримані під сонографічним контролем. Проводять імунологічні дослідження, патоморфологічне вивчення пункційного і операційного матеріалу, туберкульозно-провокаційні проби, сонографічні, рентгенологічні дослідження (оглядова урографія, внутрішньовенна екскреторна урографія, уретро-

простатографія, везикулографія), комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію. Складність діагностики туберкульозного епідидиміту значною мірою залежить від перебігу захворювання. При гострому туберкульозному епідидиміті та за відсутності анамнестичних даних щодо туберкульозу практично неможливо диференціювати неспецифічний і специфічний процеси. І тільки через 2-3 тиж, коли патологічний процес набуває затяжного, хронічного перебігу, можна з більшою упевненістю встановити етіологічний фактор захворювання [3].

Для діагностики туберкульозу чоловічих статевих органів було розроблено факторний аналіз. За даними аналізу, найбільш значущими його проявами є: спаяність придатка яєчка з яєчком, розташування вогнища запалення в хвостовому відділі придатка яєчка, бугристість придатка яєчка. Вважається, що одним з найбільш достовірних факторів, які вказують на туберкульозну етіологію процесу, є наявність гнійної нориці на калитці. На жаль, наявність гнійної туберкульозної нориці свідчить про запущений процес з ураженням яєчка, придатка яєчка, шкіри калитки та внутрішніх статевих органів. У такому разі сумніви щодо туберкульозної етіології процесу не повинні виникати, і немає потреби у складних диференційно-діагностичних дослідженнях [4].

Раніше діагностика захворювань органів калитки базувалася на скаргах, огляді, пальпації та діафаноскопії. У наш час широко використовують ультразвукове дослідження, що дає змогу швидко та неінвазивно провести ехосканування і значно переважає за інформативністю решту методів досліджень, які використовувались раніше.

При ультразвуковому дослідженні оцінюються розміри, форма, чіткість контурів, ехоструктура яєчок і придатків. У хворих на туберкульозний епідидиміт при сонографії виявляють збільшені розміри придатка яєчка з неоднорідним розподілом ехосигналів. При ексудативній формі специфічного процесу ехогенність ураженої ділянки придатка яєчка знижена, при продуктивній формі – підвищена. При деструктивних формах специфічного запального процесу придаток яєчка візуалізується у вигляді об'ємного утворення з нерівним контуром і безформними вогнищами з розрідженням у центрі та гіперехогенними включеннями навколо цих вогнищ.

При туберкульозному запаленні органів калитки завжди спостерігається ураження придатка яєчка. Вогнищева неоднорідність яєчка зі зміненним придатком (при сонографії) більш характерна для пухлинного процесу. При неспецифічному запаленні переважає дифузне розповсюдження ехосигналів. Слід наголосити, що диференційно-діагностичними сонографічними проявами туберкульозного процесу є вогнищева неоднорідність паренхіми придатка яєчка і яєчка, а при деструктивних формах – сонографічна візуалізація каверн у них.

Однак підвищення ефективності діагностики може бути досягнуто тільки при раціональному поєднанні сонографії з іншими методами діагностики. З урахуванням цього виникає потреба в розробці швидких, високочутливих, специфічних методів діагностики мікобактеріальних інфекцій.

Одним із таких методів є ПЛР, в основі якої лежить багаторазове збільшення фрагмента ДНК, що є маркером даного виду мікроорганізму, каталізоване ферментом ДНК-полімеразою. Особливостями цього методу є наступні:

- швидке отримання результату — за 4-5 год;
- висока чутливість — поріг чутливості від 10 клітин в 1 мл досліджуваного матеріалу;
- висока достовірність. За даними різних авторів, коливається в межах 90-100% (мається на увазі захищеність аналізу від хибних результатів);
- суворі специфічність — тобто здатність діагносту виявляти збудника інфекції конкретного виду на фоні інших мікроорганізмів.

ПЛР-діагностиком виявляє мікобактерії туберкульозного комплексу: *M. tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*. За ступенем розповсюдженості найбільшу небезпеку становлять перші два, однак діагностичним завданням є виявлення будь-якого з представників комплексу.

Для збільшення вірогідності потрапляння мікобактерій у досліджуваний матеріал застосовують аспірацію безпосередньо з патологічного вогнища під сонографічним контролем.

Отже, аналіз отриманих матеріалів на наявність ДНК мікобактерій туберкульозу за допомогою ПЛР значно підвищує швидкість, точність, достовірність та специфічність встановлення діагнозу і полегшує диференційну діагностику у даній категорії хворих [4].

Незважаючи на велике розмаїття сучасних методів діагностики туберкульозу статевих органів у чоловіків, першочергове значення має бактеріологічне дослідження еякуляту, секрету передміхурової залози, сечі та гнійних виділень з нориці, яке проводиться до і після туберкулінової проби. Рівнозначними з цим дослідженням можна вважати лише результати гістологічного дослідження біоптату або операційного матеріалу. Проте при обстеженні хворих на туберкульоз статевої системи слід використовувати всі доступні методи діагностики з подальшою комплексною оцінкою результатів.

Для отримання високих показників у лікуванні туберкульозу чоловічих статевих органів дуже важливими є своєчасна діагностика і початок антимікобактеріальної терапії на ранніх етапах. Позитивний результат можна отримати досить швидко, якщо лікування починається на стадії інфільтрації. У такому разі можливе швидке розсмоктування інфільтрату [1].

Однією з головних умов є стаціонарне лікування хворих на туберкульоз статевих органів. Осо-

бливостями консервативної терапії туберкульозу придатків яєчок є комбінована терапія. Найбільш виражений ефект мають наступні комбінації:

- ізоніазид — стрептоміцин — рифампіцин;
- ізоніазид — рифампіцин — етамбутол;
- ізоніазид — стрептоміцин — етамбутол.

Вибір комбінації туберкулостатиків для кожного конкретного випадку базується на основі результатів комплексу проведених досліджень.

Однак, на жаль, у більшості випадків проведення тільки консервативного лікування є недостатнім. Тому в основному призначають комбіновану терапію. Вона включає використання протитуберкульозних препаратів на початковому етапі, наступне оперативне втручання і подальший прийом протитуберкульозних препаратів у післяопераційному періоді. Рішення про необхідність оперативного лікування у вперше виявлених хворих приймається лише після проведення терапії протитуберкульозними препаратами протягом не менше 2 міс.

Обсяг хірургічного втручання визначається індивідуально на операційному столі з урахуванням анатомічних змін у статевих органах. Здебільшого виконують органовидаляючі операції (епідидимектомію, епідидимектомію з резекцією частини яєчка, двосторонню епідидимектомію, орхіектомію, двосторонню орхіектомію). Органозберігаючі операції (резекція яєчка, кавернектомія яєчка) виконують у незначній кількості хворих. Домінування органовидаляючих втручань пов'язане з пізнім зверненням пацієнтів, які мають розповсюджений специфічний патологічний процес в органі з утворенням каверн. Крім того, на результати лікування впливають такі фактори, як адекватність антимікобактеріальної терапії, регулярність прийому препаратів, тяжкість перебігу туберкульозного процесу, житлові та матеріальні умови хворого, його добробут, харчування, кліматичні особливості, психологічні чинники, догляд за ним [11].

Сьогодні актуальним є раннє виявлення хворих на туберкульоз сечостатевої системи. Відповідна настороженість лікаря по відношенню до пацієнтів з груп ризику на туберкульоз є основною умовою своєчасної діагностики.

До групи ризику належать:

- хворі з активним перебігом хронічного неспецифічного запалення;
- особи, контактні за туберкульозом (з вогнищ туберкульозної інфекції);
- пацієнти, які перебувають на диспансерному обліку в протитуберкульозному диспансері з приводу туберкульозу іншої локалізації.

Отже, лише раннє виявлення чоловіків, хворих на туберкульоз сечостатевої системи, їх своєчасне направлення до спеціалізованих закладів і правильно призначене лікування приводять до одужання і повної реабілітації.

Список літератури у кількості 12 джерел знаходиться в редакції журналу

Современные вопросы сексопатологии, андрологии и медицинской психологии

В ноябре 2011 г. в Харькове проходила научно-практическая конференция «Современные вопросы сексопатологии, андрологии и медицинской психологии». Мероприятие было посвящено памяти д.мед.н., профессора, заслуженного деятеля науки и техники Украины В.В. Кришталю, а также 25-летию кафедры сексологии и медицинской психологии Харьковской медицинской академии последипломного образования. С целью обмена опытом и знаниями в этих областях медицины были приглашены специалисты со всех регионов страны. Особый интерес аудитории вызвало обсуждение тактики лечения пациентов с симптомами нижних мочевых путей и эректильной дисфункцией, микст-инфекциями уrogenитального тракта и экскреторно-токсическим бесплодием, а также с синдромом преждевременной эякуляции.



Доклад на тему «Лечение пациентов с симптомами нижних мочевых путей и эректильной дисфункцией» представил д.мед.н., профессор, генеральный директор Украинского института сексологии и андрологии, руководитель клиники сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» И.И. Горпинченко.

Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) чаще всего ассоциируются с клиническими проявлениями доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и наблюдаются у каждого четвертого мужчины старше 40 лет (Milsom I., Abrams P. et al., 2001). Наряду с урологической симптоматикой (никтурия, истончение струи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря) у таких пациентов часто имеются жалобы на расстройство сексуальной функции: снижение либидо, ослабление адекватных эрекций, уменьшение оргастических ощущений и др. Наиболее распространенным симптомом у этой категории больных является эректильная дисфункция (ЭД) — состояние, характеризующееся как невозможность достижения и/или поддержания эрекции, достаточной для проведения полноценного полового акта.

СНМП являются важным фактором риска возникновения сексуальной дисфункции, в т.ч. ЭД, независимо от возраста и сопутствующей кардиоваскулярной патологии (Braun M.H., 2003; McVary K., 2006).

Многочисленными исследованиями доказана взаимосвязь ЭД и СНМП. Так, результаты одного из них свидетельствуют о том, что из 1271 пациента в возрасте старше 45 лет 90% мужчин связывали возникновение ЭД с СНМП (McVary K., 2006).

В международном исследовании популяции мужчин ($n = 12\,815$) в возрасте 50–80 лет с использованием опросника The Danish Prostatic Symptom Score (DAN-PSS) также установлена взаимосвязь СНМП и ЭД. Так, если при легкой степени СНМП расстройства эрекции имели место у 40% мужчин, то при СНМП средней тяжести — уже у 65%, а при тяжелой степени — у 80%.

Анализ результатов этих исследований позволяет сделать следующие выводы.

1. Установлена широкая распространенность СНМП и ЭД среди мужчин пожилого возраста.
2. Имеется стойкая связь между наиболее тяжелыми формами СНМП и ЭД.
3. Отмечено выраженное влияние этих патологий на качество жизни пациентов.
4. Существует предположение о наличии общих этиологических и патогенетических механизмов СНМП и ЭД (табл. 1).

При назначении терапии пациентам с СНМП при ДГПЖ необходимо учитывать, какое влияние она оказывает на сексуальную функцию. Лечение таких больных может заключаться в хирургических вмешательствах, консервативной терапии, динамическом наблюдении. Относительно влияния на сексуальную функцию предпочтительной, безусловно, является консервативная терапия СНМП/ДГПЖ, поскольку она в меньшей степени усугубляет сексуальные расстройства, в т.ч. и ЭД, по сравнению с хирургическими методами. При выборе консервативного подхода лечения чаще всего используют α_1 -адреноблокаторы (тамсулозин) или ингибиторы 5 α -редуктазы (финастерид, дутастерид).

Наиболее выраженные неблагоприятные эффекты ингибиторов 5 α -редуктазы связаны именно с сексуальной функцией и включают снижение либидо, развитие ЭД и (реже) нарушение эякуляции, например ретроградную эякуляцию, отсутствие эякуляции или уменьшение объема выброса семени. При этом дутастерид и финастерид имеют сходный профиль безопасности. Так, по данным клинических исследований, при приеме дутастерида или финастерида частота возникновения импотенции составляет 7 и 8% соответственно, снижения либидо — 5 и 6%, нарушений эякуляции и гинекомастии — примерно по 1%.

Таблица 1. Механизмы патогенеза ДГПЖ (СНМП) и ЭД

ЭД	ДГПЖ (СНМП)
<i>Возрастное снижение уровня свободного тестостерона</i>	
Уменьшение эротизирующего действия тестостерона на нервные центры (начиная от коры головного мозга до спинальных половых центров и эндотелия кавернозных тел)	Снижение тонуса мускулатуры, обеспечивающей мочеиспускание
<i>Повышение уровня эстрогенов</i>	
Угнетение продукции тестостерона, снижение тонуса центров, обеспечивающих эрекцию	Стромальная гиперплазия предстательной железы (пусковой механизм ДГПЖ); снижение уровня дигидротестостерона; уменьшение апоптоза; усиление пролиферации
<i>Вследствие гипоандрогении и гиперэстрогении происходит компенсаторное повышение уровня лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов</i>	
Не приводит к повышению концентрации тестостерона в связи с морфофункциональными нарушениями половых желез	Разрастание парауретральных желез
<i>Проявление патологического климакса (частичный андрогенный дефицит)</i>	
Сексуальные расстройства, которые проявляются изменением либидо (снижение, усиление, извращение), ослаблением адекватных эрекций, исчезновением спонтанных эрекций, увеличением длительности полового акта вплоть до анэякуляторного феномена, уменьшением оргастических ощущений, снижением сексуальной активности	Соматический признак климакса – ДГПЖ
<i>Гипертонус симпатической нервной системы</i>	
Спазм сосудов, обеспечивающих эрекцию полового члена	Ирритативные симптомы нарушения мочеиспускания (учащение позывов, императивные позывы к мочеиспусканию)
<i>Повышение активности факторов роста эпителия и фибробластов при снижении уровня трансформирующего фактора роста</i>	
Усиление возрастных морфофункциональных нарушений предстательной железы	Гиперплазия стромы и эпителия предстательной железы
<i>Дисбаланс системы апоптоза</i>	
Снижение функциональной активности яичек и уменьшение продукции тестостерона, в т.ч. свободного	Увеличение жизнеспособности стромальных клеток и снижение активности эпителия простаты
<i>Повышение активности ароматазы (фермента, отвечающего за метаболизм эстрогенов)</i>	
Усиление гиперэстрогении, уменьшение выделения эндотелиальными клетками NO	Нарушение андрогенно-эстрогенного равновесия, которое приводит к гиперплазии простаты, снижению тонуса детрузора
<i>Воспалительный процесс в предстательной железе</i>	
Ускорение эякуляции Снижение сексуальной активности Синдром ожидания неудачи Снижение уровня тестостерона	Токсическое действие на ткань предстательной железы, гипоксия детрузора

Продолжение таблицы

ЭД	ДГПЖ (СНМП)
<i>Возрастное повышение активности α_{1A}/α_{1D}-адренорецепторов</i>	
Спазм сосудов, обеспечивающих эрекцию	Инфравезикальная обструкция
<i>Эндотелиальная дисфункция</i>	
Дисфункция кавернозного эпителия	Клеточная пролиферация, снижение кровотока, гипоксия предстательной железы и детрузора
<i>Метаболический синдром (ожирение, гипертония, гипергликемия, дислипидемия)</i>	
Предикторы ЭД	Факторы риска СНМП
<i>Повышение активности Rho-киназы, снижение регуляции рецепторов эндотелина В</i>	
Уменьшение кровотока в кавернозных телах полового члена	Гипоксия предстательной железы и детрузора
<i>Простатический и пенильный склероз</i>	
Снижение кровотока в половом члене, атрофия эндотелия кавернозных тел	Склеротические изменения в предстательной железе
<i>Полиморфизм гена G894T эндотелиальной NO-синтазы</i>	
Причина ЭД	Причина ДГПЖ (СНМП)

Результаты нескольких исследований по применению α -адреноблокаторов свидетельствуют о их благоприятном влиянии на сексуальную функцию. У больных с ЭД и СНМП, принимающих тамсулозин, отмечено улучшение эректильной функции и уменьшение выраженности СНМП (Seo K.K., 1999).

Экспериментальные исследования действия тамсулозина на ткань кавернозных тел (Seo K.K., 1999) показали, что:

- тамсулозин является в 100 раз более активным по сравнению с другими антагонистами α_1 -адренорецепторов (празозином, доксазолином, теразозином) относительно расслабления гладкомышечной ткани кавернозных тел;
- сокращение гладкомышечных элементов пещеристых тел находится под управляющим воздействием преимущественно α_{1A} - и α_{1D} -адренорецепторов, нежели α_{1B} -адренорецепторов.

К. Hofner (1999) сообщил о благоприятном влиянии тамсулозина в дозе 0,4 мг на половую функцию у пациентов с СНМП.

Кроме того, проводились исследования по комбинированному использованию тамсулозина и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). Так, в ходе одного из них было установлено, что если прием тамсулозина улучшает показатели International Prostate Symptom Score (IPSS) на 16%, а одного из ингибиторов ФДЭ-5 – на 17%, то сочетание этих препаратов в терапии па-

циентов с СНМП и ЭД уменьшает урологическую симптоматику на 24%.

В другом исследовании сообщалось, что по показателю International Index of Erectile Function (IIEF) прием тамсулозина улучшает эректильную функцию на 17%, ингибитора ФДЭ-5 – на 50%, а их комбинированное применение – на 59%.

Таким образом, при выборе терапии лицам с СНМП и сопутствующей ЭД необходимо учитывать, что ингибиторы 5 α -редуктазы отрицательно влияют на сексуальную функцию, а α -адреноблокаторы, напротив, – в целом положительно, но при этом могут вызвать ретроградную эякуляцию. Комбинацию α -адреноблокаторов и ингибиторов ФДЭ-5 можно использовать у пациентов с СНМП и сопутствующей ЭД.

В завершение докладчик обобщил тактику лечения СНМП и ЭД:

- монотерапия α_1 -адреноблокаторами приводит к быстрому ослаблению СНМП и является эффективной при низком риске прогрессирования заболевания;
- α_1 -адреноблокаторы + ингибиторы 5 α -редуктазы уменьшают СНМП и предупреждают развитие осложнений при высоком риске прогрессирования патологии;
- α_1 -адреноблокаторы + М-холинолитики ослабляют как СНМП, так и симптомы гиперактивности мочевого пузыря;
- комбинация тамсулозина и ингибиторов ФДЭ-5 эффективно устраняет СНМП и симптомы ЭД.



Ю.Н. Гурженко, д.мед.н. отдела сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», профессор кафедры урологии НМАПО им. П.Л. Шупика, выступил с докладом «Современный взгляд на проблему эректильной дисфункции».

По определению ВОЗ (1994), под сексуальным здоровьем для каждого человека независимо от возраста подразумевается благополучие в проявлении своей сексуальности, предотвращение нежелательной беременности, профилактика инфекций, передающихся половым путем (ИППП), и СПИДа, а также свобода от насилия в половых отношениях. Это комплекс соматических, эмоциональных, интеллектуальных и социальных аспектов полового существования личности, позитивно обогащающих ее, повышающих коммуникабельность и способность человека к любви (Горпинченко И.И.).

Патологии мочеполовой системы включают:

- расстройства полового влечения;
- ЭД;
- снижение качества оргазма;
- преждевременную эякуляцию;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- бесплодие.

Особенности сексуальности мужчин:

- для мужчин физические характеристики более значимы, чем для женщин, независимо от того, состоят ли они в браке или это просто свидание, или случайный секс;
- им больше импонирует идея случайного секса;
- с большей легкостью меняют половых партнеров;
- чаще мастурбируют;
- мужчины более искренни во время полового акта.

Особенности сексуальности женщин:

- не сосредотачивают внимание на сексуальных отношениях как на цели;
- имеют меньшее число половых партнеров по сравнению с мужчинами;
- женщины менее склонны к сексуальным фантазиям и не так откровенны в них;
- выделяют значимость прелюдии в половых отношениях.

Стандарты лечения пациентов с ЭД (Американская урологическая ассоциация, 1996; Европейская ассоциация урологов, 2001).

1. Первая линия терапии:

- психотерапия;
- медикаментозное пероральное лечение;
- применение вакуум-констрикторных устройств.

2. Вторая линия терапии:

- интракавернозные инъекции (простагландин E_1 в качестве монотерапии или в комбинации с фентоламином, вазоинтестинальным полипептидом, папаверином);
 - интрауретральная терапия (простагландин E_1).
3. Третья линия терапии: имплантация протезов полового члена (пластические или надувные).

Наряду с этим большое значение имеет здоровый образ жизни: соблюдение режима труда и отдыха, сокращение до минимума психоэмоциональных нагрузок, полноценный сон, ликвидация вредных привычек, регулярная половая жизнь.

Основные группы препаратов для медикаментозного лечения ЭД:

- ингибиторы ФДЭ-5;
- гормональные лекарственные средства;
- вещества, влияющие на микроциркуляцию и сосудистый тонус половых органов;
- препараты, стимулирующие центральную и периферическую нервную систему;
- метаболиты и ферменты, микроэлементы, регулирующие обмен веществ;
- фитотерапевтические препараты;
- системная энзимотерапия;
- ноотропы;
- комбинированное медикаментозное лечение.

Ю.Н. Гурженко представил вниманию слушателей еще один доклад, в котором осветил аспекты комплексного лечения микст-инфекций уrogenитального тракта и экскреторно-токсического бесплодия.

Воспалительные заболевания мочеполовых органов, обусловленные патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, продолжают оставаться серьезной проблемой в связи с возможностью развития тяжелых осложнений, связанных с репродуктивной функцией. Характерной особенностью этиологии воспалительной патологии нижнего отдела уrogenитального тракта в последние годы является превалирование микст-инфекций (более чем в 67% случаев). Монокультуры аэробных и анаэробных микроорганизмов удается получить крайне редко, значительно чаще выделяются различные по составу микробные ассоциации. Общими характеристиками течения микст-инфекций уrogenитального тракта являются высокая контагиозность, склонность к хронизации процесса, отсутствие стойкого иммунитета, возможность рецидива заболевания.

Факторы, повышающие частоту воспалительных заболеваний органов малого таза:

- экономическая нестабильность;
- миграция населения;
- либерализация половых отношений при недостаточном уровне половой культуры;
- раннее начало половой жизни;
- проблема одиночества (особенно выраженная в экономически развитых странах).

Микроорганизмы, которые чаще всего могут быть обнаружены в урогенитальном тракте:

- классические: *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasmaspp.*, *Ureaplasmaspp.*, вирусная инфекция (вирус простого герпеса, цитомегаловирус);
- грамотрицательные бактерии: *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*;
- грамположительные бактерии: *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*;
- анаэробы: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*;
- возбудители урогенитальных микозов: *Candida spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Torulopsis glabrata*.

Зачастую у пациентов выявляют такие возбудители инфекций мочеполовых органов, как *E. coli* (65%), *Candida spp.* (11%), *Klebsiella* (10%), *P. aeruginosa* (6%), *S. aureus* (2%).

Нарушения репродуктивной функции у этой категории больных в основном проявляются экскреторно-токсическим бесплодием, которое в 40-60% случаев обусловлено ИППП. Его развитие связывают с:

- влиянием токсинов бактерий и слизи;
- изменением рН эякулята в щелочную сторону;
- изменением метаболизма тестостерона в предстательной железе;
- нарушением продукции гонадотропинов;
- аутоиммунизацией;
- снижением уровня лимонной кислоты и фруктозы;
- нарушением ферментного и изоферментного спектра эякулята.

Экскреторно-токсическое бесплодие возникает на почве хронического воспаления внутренних половых органов. При этом степень гормональных и сперматологических нарушений зависит от длительности и тяжести воспалительного процесса.

На практике применяют трехэтапное лечение экскреторно-токсического бесплодия.

I этап предполагает проведение 1-2 курсов комплексного противовоспалительного лечения хронического простатита, эпидидимита, орхита, везикулита, дифферентита, уретрита, т.е. заболеваний, явившихся причиной патоспермии. Это лечение включает:

- этиотропную терапию;
- иммунокорригирующую терапию в соответствии с антибиотикограммой и результатами обследования на наличие вирусной, грибковой и другой инфекции;
- назначение препаратов, улучшающих дезинтоксикационную функцию печени: метионин, цистеин, липокаин, эссенциале, витамины А, Е, В, С, РР;

- энзимотерапию (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, лидаза, гиалуронидаза, ронидаза, биозим, вобэнзим);
- использование биологических стимуляторов (плазмол, алоэ, простатилен, препараты плаценты и др.);
- физиотерапию, улучшающую обменно-энергетические процессы в тканях гениталий.

II этап лечения заключается в стимуляции подвижности сперматозоидов и предусматривает назначение витаминотерапии, незаменимых аминокислот, биостимуляторов, в т.ч. препаратов плаценты. При наличии олигозооспермии I-II степени к терапии подключают комплекс для улучшения гормонопоза и усиления метаболических функций печени. Кроме того, пациентам показана гормоноредуцированная терапия (анаболики или оротат калия). При экскреторно-токсическом бесплодии с олигозооспермией III-IV степени назначают стимулирующую гормонотерапию андрогенами или гонадотропинами короткими курсами.

III этап — это санаторно-курортное лечение (парафин, озокерит, грязи, минеральные воды). По показаниям третий этап может быть вторым.

Эффективность вышеуказанной терапии определяется по улучшению показателей спермограммы пациентов и составляет 40-70%.

Докладчик представил слушателям алгоритм лечения урогенитальных инфекций, применяемый на базе ГУ «Институт урологии НАМН Украины» и предполагающий назначение:

- антибиотика и антитрихомонадного средства по схеме (обязательное лечение полового партнера);
- иммуномодуляторов;
- гепатопротекторов;
- физиотерапии;
- местного лечения;
- сосудистых препаратов;
- антимикотиков.

Стандартом этиотропного лечения микстинфекций в Европе является назначение фторхинолонов вследствие двойного механизма их действия и обеспечения широкого спектра антибактериальной активности (относительно бактериальных и внутриклеточных возбудителей), а также макролидов как наиболее безопасной группы антибактериальных препаратов.



А.В. Книгавко, к.мед.н., Харьковский областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шاپовала выступил с докладом «Современные методы лечения пациентов с синдромом преждевременной эякуляции».

Синдром преждевременной эякуляции (СПЭ) (МКБ-10 F52.4) — стойкое (более чем в 50% случаев) наступление оргазма и

эякуляции у мужчины до наступления его у женщины, что доставляет одному или обоим партнерам чувство психологического и/или сексуального неудовлетворения (Masters W.H., Johnson V.E.).

Почти каждый мужчина на протяжении жизни испытывает преждевременную (ускоренную) эякуляцию (Kinsey A., 1950). СПЭ — достаточно распространенное заболевание, которым страдают от 25 до 40% мужчин. Эта патология вследствие неудовлетворенности пары в сексуальной жизни часто становится физиологической причиной разводов (до 50%), даже опережая ЭД.

Согласно ряду исследований, эякуляция и оргазм у молодого здорового мужчины при контакте с новой партнершей, как правило, возникают через 2,5–3 мин от начала полового акта, в то время как женщине для достижения оргазма необходимо 7–10 мин. При совместной жизни время до наступления оргазма у мужчины и женщины зачастую синхронизируется (эффект Кулиджа). В устойчивой паре среднее внутривлагалищное латентное время эякуляции составляет около 6,5 мин (5–10 мин). Неизменное значение этого показателя (< 2 мин) и недостижение женщиной оргазма свидетельствуют о СПЭ.

Истинный СПЭ имеет следующие причины.

Психологические факторы. К ним относятся различные формы неврозов, повышенная тревожность, мнительность, высокая возбудимость центральной нервной системы.

Нейрофизиологические причины:

1. Повышенная возбудимость спинномозговых центров регуляции эякуляции у лиц с сильной половой конституцией, а также на фоне некоторых заболеваний периферической нервной системы.

2. Патологическая импульсация со стороны рефлекторных зон половых органов:

- головки полового члена. Гиперестезия этой зоны возникает при хроническом баланопостите, короткой или рубцово-деформированной уздечке крайней плоти, врожденной гиперестезии головки, фимозе, а также у мужчин с длинной и узкой крайней плотью;
- зоны простатовезикулярного комплекса, а точнее семенного бугорка и прилегающей слизистой оболочки задней уретры. Гиперестезия этой зоны обусловлена хроническим задним уретритом, колликулитом, простатитом, везикулитом.

3. Патологическая импульсация из подкорковых половых центров. При нарушениях на этом уровне, помимо ускоренной эякуляции, обязательно присутствует характерная сопутствующая симптоматика:

- эмоциональные нарушения (астения, невроз, депрессия, истерия);
- вегетативные нарушения (нейроциркуляторная дистония, кардиалгия, синдром абдоми-

нальной боли, респираторный синдром, расстройство тазовых функций, сенестопатии в области половых органов и другие вегетативные дисфункции);

- сочетание расстройств эякуляции с ЭД, половой астенией, снижением либидо.

4. Патологическая импульсация из коры головного мозга. Наличие прямых связей между корой головного мозга и спинномозговыми центрами является предпосылкой к их прямому взаимодействию. В данном случае формируется явный патологический условно-рефлекторный процесс без каких-либо признаков расстройств эмоциональной сферы и вегетативных функций. Наиболее показательным нарушением является органическое первичное поражение высших корковых центров регуляции уrogenитальных автоматизмов — синдром парацентральных долек (энурез, частое мочеиспускание, ранняя первая эякуляция, патологические поллюции, ускоренная эякуляция даже при повторном половом акте).

Гормональные причины. Ранее считалось, что преждевременная эякуляция может быть обусловлена недостаточностью мужских половых гормонов (тестостерона), поэтому в таких случаях применялась даже заместительная терапия. Однако в настоящее время доказано, что уровень тестостерона у пациентов, страдающих СПЭ, не отличается от такового у мужчин с нормальной длительностью полового акта.

Причиной СПЭ может быть гиперпролактинемия. Гиперсекреция пролактина в гипофизе связана с недостаточностью ингибирующих факторов его секреции, которые вырабатываются в гипоталамусе. Механизм развития ускоренной эякуляции при гиперпролактинемии до конца не ясен. Возможно, основанием для развития синдрома является изменение чувствительности рецепторов андрогенов в андрогенчувствительных тканях, в т.ч. и в нервной ткани. Причиной СПЭ при гиперпролактинемии может быть снижение порога возбудимости нервных клеток всех уровней регуляции половой функции на обычные половые стимулы.

Факторы риска СПЭ:

1. Физиологические:

- тип половой конституции;
- время после последнего полового контакта;
- усталость, чувствительность половых органов и поза при половом контакте;
- тревожность, неуверенность, небольшой сексуальный опыт.

2. Патологические:

- воспалительные заболевания мужских половых органов (ИППП);
- патологическая чувствительность;
- прием лекарственных препаратов, употребление наркотиков;
- психическая и неврологическая патология.

Таблица 2. Показатели эффективности лечения СПЭ в исследуемых группах

Группы	Метод терапии	К-во пациентов, n	Эффективность лечения, n (%)
Первая	Антибактериальная, противовоспалительная	43	38 (88,3%)
Вторая	Местно анестезирующая, поведенческая	33	29 (87,8%)
Третья	Использование ингибиторов обратного захвата серотонина	32	28 (81,3%)
Четвертая	Хирургические вмешательства	44	42 (95,4%)

Цель исследования, проведенного на базе андрологического отделения Харьковского областного клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала при участии 152 пациентов с СПЭ, состояла в выработке алгоритма их лечения в зависимости от степени тяжести и этиологии заболевания.

Диагностика больных предусматривала:

- сбор сексуального анамнеза (у мужчины и женщины);
- оценку вегетативной функции и психоневрологического состояния (определение тревожности по шкале Спилбергера – Ханина и скрытой депрессии по шкале Гамильтона);
- УЗИ органов мочеполовой системы;
- анализы на выявление ИППП;
- обследование на предмет местной патологии, повышающей чувствительность головки (баланопостит, короткая уздечка).

Первую группу составили 43 пациента с простатитом инфекционной этиологии, из них 35 с простатовезикулитом и уретропростатитом и 8 с баланопоститом. В этой группе проведено комплексное лечение инфекционно-воспалительных заболеваний. Пяти больным хроническим простатовезикулитом и с обструкцией на уровне семявыбрасывающих протоков, сочетающейся с бесплодием и аспермией, выполнена их трансуретральная катетеризация с последующим тушеванием семенного холмика 2% раствором колларгола.

Во вторую группу вошли 33 пациента с легкими формами СПЭ преимущественно психической природы или с местной гиперестезией.

В этой группе применяли:

- местно анестезирующие презервативы, гели, спреи;
- поведенческие мероприятия (позы с широко разведенными ногами женщины, предварительные ласки партнерши, метод «сжимания» по Мастерсу – Джонсон, техника «старт-стоп»);
- латексные кольца;
- ингибитор ФДЭ-5 тадалафил 10 мг у 8 молодых пациентов с СПЭ психической этиологии.

В третью группу были включены 32 пациента с патологической импульсацией подкорковых

структур и психическими формами СПЭ средней степени тяжести. У таких мужчин, как правило, наблюдались признаки депрессии и/или вегетативной дисфункции. Им были назначены ингибиторы обратного захвата серотонина сертралин, венлафаксин, пароксетин в течение 6-8 мес.

Четвертую группу составили 44 пациента со среднетяжелыми и тяжелыми формами СПЭ, гиперестезией головки при отсутствии признаков вегетативной и психоневрологической дисфункции. Этой категории исследуемых выполнялось хирургическое лечение:

- френулотомия 12 пациентам с короткой или рубцово-измененной уздечкой;
- циркумцизия 8 пациентам с фимозом, хроническим баланопоститом, избыточно длинной крайней плотью;
- селективная нейротомия (рассечение нервов, идущих в фасции Бака к уздечке, по латеральным сторонам полового члена) 14 мужчинам;
- введение под уздечку геля гиалуроновой кислоты (со сроком рассасывания до 9 мес) 10 пациентам с СПЭ средней степени тяжести.

Результаты лечения по группам пациентов приведены в таблице 2.

Таким образом, использование вышеуказанного алгоритма позволяет добиться высоких результатов (81-95%) в лечении СПЭ. При наличии инфекционно-воспалительных процессов в головке полового члена и простатовезикулярном комплексе показано комплексное антибактериальное и противовоспалительное лечение данных инфекций; при легкой степени СПЭ без инфекций и неврологических расстройств – местно анестезирующая и поведенческая терапия; при наличии вегетативной и/или психоневрологической дисфункции – использование ингибиторов обратного захвата серотонина (в течение 6-8 мес). В случае среднетяжелой и тяжелой степени СПЭ при отсутствии неврологических факторов и вегетативной дисфункции рекомендовано раннее хирургическое лечение (селективная нейротомия, френулотомия, циркумцизия) и введение геля гиалуроновой кислоты под уздечку.

Подготовила Марина Малей

Лечение и профилактика острой задержки мочеиспускания у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы

Ю.П. Серняк, М.В. Криштопа, А.С. Фуксзон, Ю.В. Рощин,

А.С. Литвинов, С.В. Ткаченко, кафедра урологии ФИПО

Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького

Острая задержка мочеиспускания (ОЗМ) — одно из наиболее грозных осложнений доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) у мужчин пожилого возраста. По данным проведенного опроса, вероятность развития именно этого осложнения больше всего пугает пациентов и является наиболее частой причиной обращения к урологу. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что риск развития ОЗМ повышается в 3–4 раза при увеличении объема простаты $> 40 \text{ см}^3$ и повышении уровня простатспецифического антигена $> 1,4 \text{ нг/мл}$ [3]. По данным различных опросников (International Prostate Symptom Score, опросник Американской урологической ассоциации, модифицированная шкала симптомов Boyarsky) [4], повышение риска возникновения ОЗМ также связывают с увеличением возраста пациента и выраженности у него симптомов нижних мочевых путей (СНМП). Вероятность развития ОЗМ у лиц старше 70 лет в 8 раз выше, чем у 40-летних [3]. Около трети трансуретральных резекций простаты выполняются вследствие развития у мужчин ОЗМ. Наиболее частые при-

чины возникновения ОЗМ приведены в таблице 1 (Choong S., Emberton M., 1999).

Тактика лечения таких пациентов целиком зависит от вероятности восстановления самостоятельного мочеиспускания. Основным лечебным мероприятием, применяющимся для разрешения ОЗМ, является катетеризация мочевого пузыря (МП) — быстрый и эффективный способ эвакуации мочи. Согласно данным, опубликованным в British Journal of Urology, такой тактики придерживаются 98% опрошенных урологов Великобритании [9]. При этом длительность дренирования прямо пропорциональна вероятности восстановления самостоятельного мочеиспускания. Последняя повышается в 1,4 раза при пролонгации этого периода с 1 до 7 сут [7]. Следует отметить, что обратной стороной длительной катетеризации является риск присоединения уретральной инфекции и развития уретрита [10]. Если после удаления катетера самостоятельное мочеиспускание не восстановилось, пациенту предлагают различные виды оперативных вмешательств: от эпицистостомии и троакарной цистостомии до простатэктомии и трансуретральной резекции простаты. Большими

Таблица 1. Основные причины возникновения ОЗМ у мужчин

Причина	Частота возникновения (%)
ДГПЖ	53,0
Запоры	7,5
Рак предстательной железы	7,0
Стриктура уретры	3,5
Сгустки крови в мочевом пузыре (тампонада)	3,0
Неврологические заболевания	2,0
Послеоперационная ОЗМ	2,0
Камни в мочевых путях	2,0
Действие лекарственных препаратов	2,0
Инфекционно-воспалительные заболевания	2,0
Иные причины, в т.ч. неустановленные	16,0

многоцентровыми исследованиями доказано, что мужчины, перенесшие операции на предстательной железе на фоне ОЗМ, имеют повышенный риск развития интра- и послеоперационных осложнений по сравнению с пациентами, которым такие же операции выполнялись только по поводу СНМП [1]. Риск летального исхода при операции, выполненной на фоне ОЗМ, повышается в 3,3 раза, а необходимость гемотрансфузии — в 2,5 [7]. Около 60% пациентов, оперированных в связи с ОЗМ, испытывают те или иные проблемы с мочеиспусканием даже через год после операции [1]. Сравнительная характеристика различных способов ликвидации ОЗМ у пациентов с ДГПЖ приведена в таблице 2 (Choong S., Emberton M., 1999).

Многолетний опыт применения α -адреноблокаторов у урологических больных, помимо эффективности и безопасности симптоматического лечения нарушений мочеиспускания вследствие ДГПЖ, показал, что у таких пациентов ОЗМ практически не отмечается на фоне длительного приема препаратов этой группы (Lukacs B., 1998). Более того, профилактическое назначение α -адреноблокаторов за 5 дней до и в течение 3 дней после хирургических вмешательств у больных ДГПЖ, оперированных на других органах, позволило снизить риск развития ОЗМ в послеоперационном периоде до 2,7% против 19% в контрольной группе [5].

Исследованиями последних лет доказано, что использование α -адреноблокаторов может повысить вероятность восстановления самостоятельного мочеиспускания у больных ДГПЖ с впервые возникшей ОЗМ после удаления уретрального катетера и уменьшить необходимость выполнения в дальнейшем хирургического вмешательства [7-13, 18, 19]. Так, 70,5% опрошенных урологов начинают терапию α -адреноблокаторами непосредственно в день установки уретрального катетера [9].

Материалы и методы исследования

В настоящее время на кафедре урологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького накоплен достаточно большой опыт медикаментозного лечения ОЗМ с использованием α -адреноблокаторов, в частности препарата Омник ОКАС (тамсулозин), на фоне кратковременного (3-7 сут) дренирования МП уретральным катетером.

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 280 пациентов в возрасте 48-89 лет (средний возраст 67,3 года), поступивших в приемное отделение с диагнозом ОЗМ на фоне ДГПЖ с февраля 2007 по декабрь 2010 г. Всем больным в день поступления было произведено дренирование МП уретральным катетером (в среднем на 5,7 дня) и назначен препарат Омник ОКАС в дозе 400 мкг 1 раз в сутки. ОКАС (OCAS — oral controlled absorption system, пероральная система контролируемого всасывания) — уникальная технология доставки лекарственного средства, которая обеспечивает непрерывное высвобождение активного вещества по всему желудочно-кишечному тракту. Эта система позволяет свести к минимуму риск развития побочных эффектов, связанных с резким (пикообразным) повышением концентрации препарата в крови.

Средний объем МП до катетеризации составлял 1045 ± 97 мл (от 300 до 1430 мл). При этом у 16 пациентов он остался неизвестным, поскольку дренирование МП катетером Фолея было выполнено на амбулаторном приеме урологом без указания объема эвакуированной мочи. В исследование были включены только те пациенты, у которых ОЗМ возникла в течение предшествующих суток и катетеризацию МП производили не более одного раза. Среднее время от начала заболевания до момента возникновения ОЗМ — $2,4 \pm 0,4$ года (от 1 до 7 лет). Ультразвуковое исследование

Таблица 2. Способы ликвидации ОЗМ у больных ДГПЖ

Мероприятие	Результаты
Троакарная цистостомия	Снижает риск возможного развития инфекционно-воспалительных осложнений, формирования стриктуры уретры и позволяет осуществлять попытки восстановления самостоятельного мочеиспускания без удаления катетера
Интермиттирующая катетеризация	Позволяет ликвидировать ОЗМ без выполнения оперативного вмешательства у 23% больных ДГПЖ. Эффективность снижается у больных старше 75 лет, при емкости МП > 1000 мл и внутрипузырном давлении до 35 см вод. ст.
Установка постоянного уретрального катетера	Повышает вероятность восстановления самостоятельного мочеиспускания, которое наблюдается после: • однократной катетеризации в 44% • катетеризации в течение 2 дней в 51% • катетеризации в течение 7 дней в 62% случаев
Хирургическое лечение	На фоне ОЗМ хирургическое вмешательство сопровождается: • риском развития интраоперационных осложнений (относительный риск по сравнению с плановым оперативным вмешательством составляет 1,8) • необходимостью переливания крови (2,5) • послеоперационными осложнениями (1,6) • летальным исходом (3,3)

предстательной железы выполнено всем пациентам. Средний объем простаты составил $73,8 \pm 19 \text{ см}^3$ (от 45 до 211 см^3).

С целью профилактики развития уретрита в период нахождения в мочеиспускательном канале катетера Фолея пациентам проводили антибактериальную терапию. Для этого наиболее часто использовали фторхинолоны и цефалоспорины.

Результаты исследования и их обсуждение

В зависимости от эффективности консервативной терапии ОЗМ все участники исследования были распределены на три группы. В первую группу вошли 82 (29,2%) пациента с полностью восстановившимся мочеиспусканием. Их медикаментозное лечение было продолжено в амбулаторных условиях. Вторую группу составили 36 (12,9%) мужчин, у которых самостоятельное мочеиспускание восстановилось, но его качество не позволило рекомендовать им амбулаторное лечение. В связи с этим после необходимого дообследования им было проведено оперативное вмешательство на предстательной железе. Третья группа включала 162 (57,9%) пациента, у которых после удаления уретрального катетера самостоятельное мочеиспускание не восстановилось. У больных этой группы произвели экстренное оперативное вмешательство на предстательной железе.

В общей сложности самостоятельное мочеиспускание после удаления уретрального катетера восстановилось у 118 (42,1%) из 280 лиц. При этом у 82 (29,2%) мужчин качество мочеиспускания оказалось достаточно хорошим, чтобы рекомендовать им продолжение медикаментозной терапии α -адреноблокаторами в амбулаторных условиях. Еще у 36 (12,9%) пациентов после удаления катетера, несмотря на восстановившееся мочеиспускание, сохранялись выраженные СНМП и количество остаточной мочи превышало 150–200 мл, что не позволило назначить им амбулаторное лечение. Таким образом, после необходимого дообследования и исключения рака простаты пациентам была проведена трансуретральная резекция простаты или открытая простатэктомия. Несмотря на то, что назначенное лечение не избавило больных от необходимости операции, оно позволило провести полный цикл обследований и перевести операцию из разряда экстренной в плановую.

Согласно данным литературы, процент пациентов с восстановившимся мочеиспусканием на фоне терапии α -адреноблокаторами и дренирования МП уретральным катетером в разных исследованиях не одинаков. S.A. McNeill (2001), V. Kumar et al. (2000) добились успеха при назначении вышеуказанного лечения у 55% больных [10, 13]. В статье S.A. McNeill, опубликованной в 2004 г., говорится о восстановившемся мочеиспускании у 61,9% лиц [14]. В ходе нашего исследования удалось достичь восстановления мочеиспускания лишь у

42,1% мужчин. Вероятно, более низкие показатели эффективности лечения обусловлены тем, что у обследованных нами пациентов объемы предстательной железы и МП на момент дренирования уретральным катетером были несколько больше, чем у участников европейских исследований. Так, согласно результатам исследования H.L. Kim (2001), объем эвакуированной при катетеризации мочи составлял всего 790 мл. В этом исследовании приводится максимальный процент положительных результатов из всех анализированных нами публикаций – у 88% пациентов восстановилось произвольное мочеиспускание [12].

Таким образом, сама идея профилактики возникновения ОЗМ путем назначения длительных курсов терапии α -адреноблокаторами является, на наш взгляд, очень перспективной и нуждается в дальнейших исследованиях. Подобных исследований немного, но их данные представляются весьма многообещающими. Так, P. Narayan и H. Tunuguntla сообщают о 6-летнем опыте успешного применения оригинального тамсулозина (Омник®) у 109 больных ДГПЖ. Важно отметить, что 80,7% участников исследования были полностью удовлетворены эффективностью лечения. Помимо стабилизации достигнутых за первый год терапии эффектов и хорошей переносимости препарата, интересным представляется крайне низкая частота развития ОЗМ на фоне лечения – в 1,8% случаев за 6 лет. Тем более примечательно, что в течение последних 2 лет лечения эпизоды ОЗМ не регистрировались ни у одного из пациентов [20]. Возможность консервативного разрешения столь актуального вопроса экстренной урологии, как ОЗМ, открывает перспективы для сокращения числа показаний к травматичной и социально дезадаптирующей операции по надлобковой деривации мочи, для минимизации ошибок дежурной службы, улучшения диагностики рака предстательной железы и избавления части больных от необходимости оперативного вмешательства.

Выводы

- Полученные нами данные о высокой эффективности сочетания терапии α_1 -адреноблокаторами (Омник ОКАС) с дренированием нижних мочевых путей с целью консервативного купирования впервые возникшей ОЗМ позволяют рекомендовать эту лечебную тактику к широкому применению.
- Дальнейшее наблюдение за этой группой пациентов дает возможность выполнять плановое хирургическое лечение с более низким риском развития осложнений.
- Продолжение лечения α -адреноблокаторами (тамсулозином) после успешного разрешения ОЗМ у больных ДГПЖ может быть эффективным и нуждается в дальнейших исследованиях.

Литература

1. Loh S.Y., Chin C.M. A demographic profile of patients undergoing transurethral resection of the prostate for benign prostate hyperplasia and presenting in acute urinary retention. *BJU Int* 2002; 89(6): 531-33.
2. Лоран О.Б., Вишневский Е.Л., Вишневский А.Е. Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты α -адреноблокаторами. Монография. — М., 1998.
3. Marberger M.J., Andersen J.T., Nickel J.C. et al. Prostate Volume and Serum Prostate-Specific Antigen as Predictors of Acute Urinary Retention. *Eur Urol* 2000; 38:563-68.
4. Giovannucci E., Meiz J. Stampfer J. Chiro Kawachi. Incidence rates and risk factors for acute urinary retention: the Health professionals follow-up study. *J Urology* 1998; 159(5):103.
5. Пытель Ю.А., Винаров А.З. Этиология и патогенез гиперплазии предстательной железы // В кн. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / Под ред. Н.А. Лопаткина. — М., 1997. — С. 19-32.
6. Shapiro E., Hartanto V., Lepor H. Quantifying the smooth muscle content of prostate using double-immunochemical staining and color assisted image analysis. *J Urol* 1992; 147: 1167-70.
7. Choong S., Emberton M. Acute urinary retention. *BJU International* 2000; 85:186-201.
8. McNeill S.A. The role of alpha-blockers in the management of acute urinary retention caused by benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2004; 45(3):325-32.
9. Manikandan R., Srirangam S.J., O'Reilly P.H. et al. Management of acute urinary retention secondary to benign prostatic hyperplasia in the UK: a national survey. *BJU Int* 2004; 93 (1): 84-88.
10. McNeill S.A. Does acute urinary retention respond to alpha-blockers alone? *Eur Urol* 2001; 9(suppl 6): 7-12.
11. Перепанова Т.С., Камалов А.А., Синюхин В.Н. и др. Доксазолин (кардура) при острой задержке мочеиспускания, обусловленной доброкачественной гиперплазией простаты // Урология. — 2001. — № 2. — С. 16-18.
12. Kim H.L., Kim J.C., Benson D.A. et al. Results of treatment with tamsulosin in men with acute urinary retention. *Tech Urol* 2001; 7(4): 256-60.
13. Kumar V., Marr C., Bhuvangiri A. et al. A prospective study of conservatively managed acute urinary retention: prostate size matters. *BJU Int* 2000; 86(7): 816-19.
14. McNeill S.A., Hargreave T.B. Members of the Alfaur Study Group. Alfuzosin once daily facilitates return to voiding in patients in acute urinary retention. *J Urol* 2004; 171(6 Pt 1): 2316-20.
15. Kawakami J., Nickel J.C. Acute urinary retention and surgery for benign prostatic hyperplasia: the patient's perspective. *Can J Urol* 1999; 6(3): 819-22.
16. Jacobsen S.J., Jacobson D.J., Girman C.J. et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997; 158(2): 481-87.
17. Суханов С.В. Острая задержка мочеиспускания: тактика действий в стационаре // *Consilium Medicum*. — 2005. — Т. 07. — № 7. — С. 18-23.
18. Patel R., Fiske J., Lepor H. Tamsulosin reduces the incidence of acute urinary retention following early removal of the urinary catheter after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2003; 62 (2): 287-291.
19. Khastgir J., Khan A., Speakman M. Acute urinary retention: medical management and the identification of risk factors for prevention. *Nature Clinical Practice Urology* 2007; 4: 422-31.
20. Narayan P., Tunuguntla H. Long-Term Efficacy and Safety of Tamsulosin for Benign Prostatic Hyperplasia *Rev Urol* 2005; 7(Suppl. 4): S42-S48.

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Витамин Е не защищает от рака простаты и может повысить риск возникновения этой патологии

Первоначальные результаты исследования (The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial [SELECT]), проводимого с целью определения долгосрочного эффекта от применения витамина Е и селена на риск развития рака простаты (РП) у относительно здоровых людей, не показали снижения такового. Более того, данные обновленного анализа, опубликованные в октябре 2011 г. в Журнале Американской медицинской ассоциации (JAMA), свидетельствуют о том, что мужчины, которые принимали витамин Е в дозе 400 МЕ/сут, были подвержены значительному повышению риска РП (на 17%) в сравнении с теми, кто получал плацебо.

Предпосылкой для проведения исследования SELECT явились предположения о том, что применение добавок, содержащих селен и витамин Е, может способствовать снижению риска развития РП. В нем приняли участие 35 533 здоровых мужчин из 427 исследовательских центров США, Канады, Пуэрто-Рико на протяжении 2001-2004 гг.

Критериями включения в исследование были: уровень простатспецифического антигена (ПСА) не более 4,0 нг/мл, отсутствие подозрений на РП при проведении пальцевого ректального исследования, возраст старше 50 лет (для представителей негроидной расы) или старше 55

лет (для всех остальных). В первичный анализ были включены 34 887 мужчин, которых рандомизировали на четыре группы по принципу назначаемого лечения: 8752 пациента получали селен (200 мкг/сут с L-селенометионином), 8737 — витамин Е (400 МЕ/сут α -токоферола ацетат), 8702 — обе указанные добавки, 8696 — плацебо. После 5,56 года наблюдения было отмечено 473 случая РП в группе пациентов, принимавших витамин Е (отношение рисков [ОР] 1,13); 432 — в группе селена (ОР 1,04); 437 — в группе селена с витамином Е (ОР 1,05) и 416 — в группе плацебо (ОР 1,0).

По сравнению с группой плацебо, абсолютное повышение риска РП на 1000 человеко-лет составило 1,6 для витамина Е, 0,8 для селена и 0,4 для их комбинации.

Результаты исследования SELECT показали, что уровень обнаружения РП был выше во всех группах пациентов, получавших активную терапию, чем в группе плацебо, однако только в группе витамина Е он достиг статистической значимости (ОР 1,17; $p = 0,008$).

По мнению авторов, хотя причина повышенного риска РП, отмеченного при применении витамина Е, до конца не ясна, следует помнить о том, что используемые в исследовании дозы витамина Е были намного выше, чем получаемые с продуктами питания.

R. Nelson, *Vitamin E Supplements May Raise the Risk for Prostate Cancer*, *JAMA*. 2011;306:1549-1556.

Опасности и осложнения гормональной терапии рака простаты



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

Рак предстательной железы (РПЖ), частота которого составляет 26% от всех новообразований у мужчин, является наиболее распространенным раковым заболеванием и по уровню смертности занимает третье место, уступая раку легких и кишечника. С увеличением продолжительности жизни число больных РПЖ прогрессивно возрастает, а их средний возраст составляет 69 лет, что характерно для большинства раковых заболеваний.

На протяжении более 70 лет, т.е. с тех пор как C. Huggins et al. (1941) доказали возможность лечения метастатического РПЖ путем кастрации либо введения эстрогенов, антиандрогенная терапия повсеместно получила широкое распространение. Использование гормонального воздействия в настоящее время практикуется не только при диссеминированных формах РПЖ, но и в качестве дополнительного метода при проведении радикальной простатэктомии или лучевой терапии. Помимо лечения метастатических форм РПЖ, имеется еще многочисленный ряд показаний, при которых проводят системную андроген-депривационную терапию (АДТ). В частности, пациентам назначают неoadъювантное лечение с использованием антиандрогенов при биохимическом рецидиве, определяемом как новое повышение уровня простатспецифического антигена (ПСА) после ранее проведенной терапии с лечебной целью. Кроме того, приобретает популярность гормональная терапия (ГТ) как метод лечения локальных форм РПЖ. В одной из публикаций отмечено, что в США из 2 млн мужчин с данным диагнозом приблизительно 600 тыс. (30%) получают АДТ [1]. В связи с этим особо актуальной является оценка токсичности депривационной терапии во время и после ее применения.

Нередко проведение гормонального лечения сопряжено с трудностями, обусловленными неоднородностью раковых клеток простаты. В некоторых опухолях присутствуют различные популяции с неодинаковыми морфологическими и

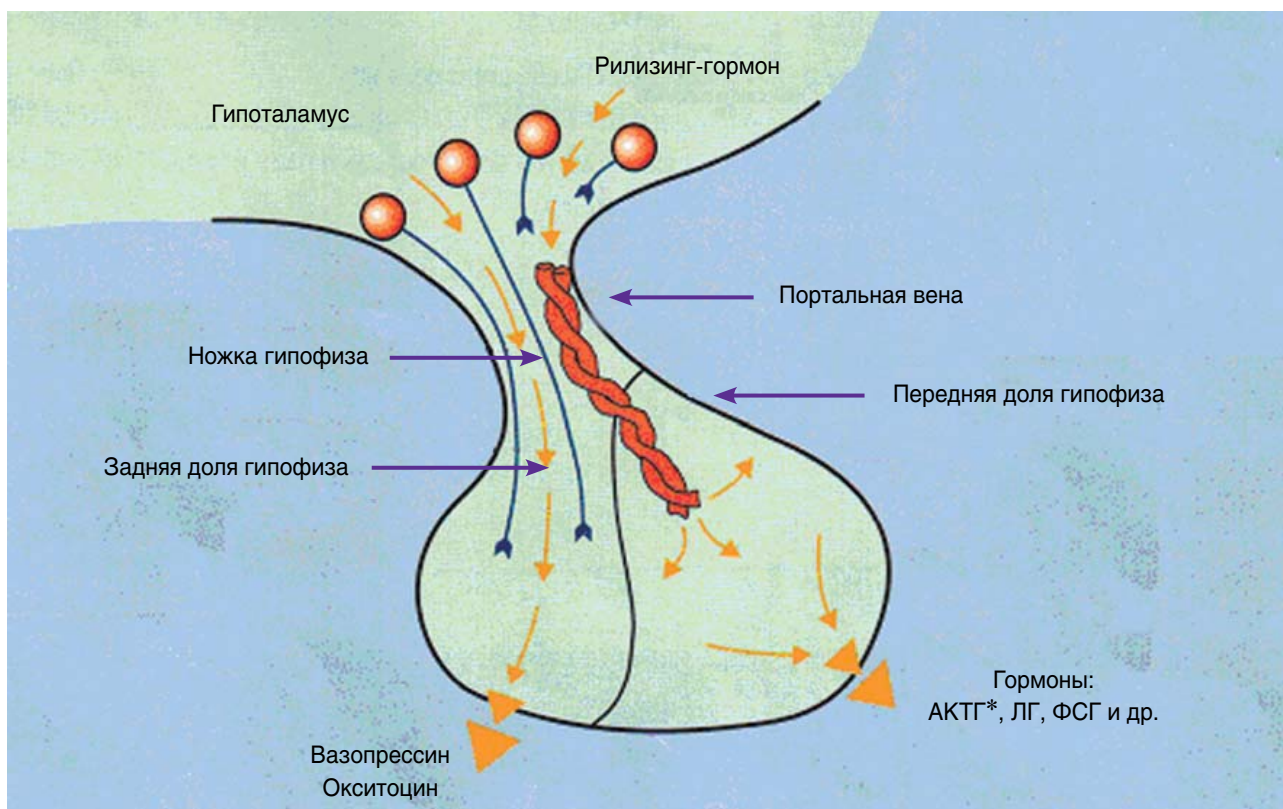
функциональными характеристиками. Поэтому практическое значение имеет выявление случайных подпопуляций клеток с классическими видами аденокарциномы, соприкасающихся со смешанными клетками с нейроэндокринной дифференциацией. Архитектура клеток низкодифференцированного рака и таких, которые действительно представляют переход от простатической интраэпителиальной неоплазии к дифференцированному раку, отличается выраженным полиморфизмом. При этом трудно достичь одинаковой эффективности ГТ в отношении всей гаммы гетерогенных раковых клеток, тем более в условиях запущенного заболевания, в частности при наличии метастазов.

Эффект такого лечения направлен в первую очередь на то, чтобы лишить раковые клетки питательного субстрата, каковым является тестостерон или его более мощный метаболит — дигидротестостерон (ДГТ).

Участие андрогенов в регуляции роста РПЖ обеспечивается эндокринными и паракринными механизмами, в которых задействованы гипоталамус, гипофиз, яички и надпочечники (рис. 1, 2).

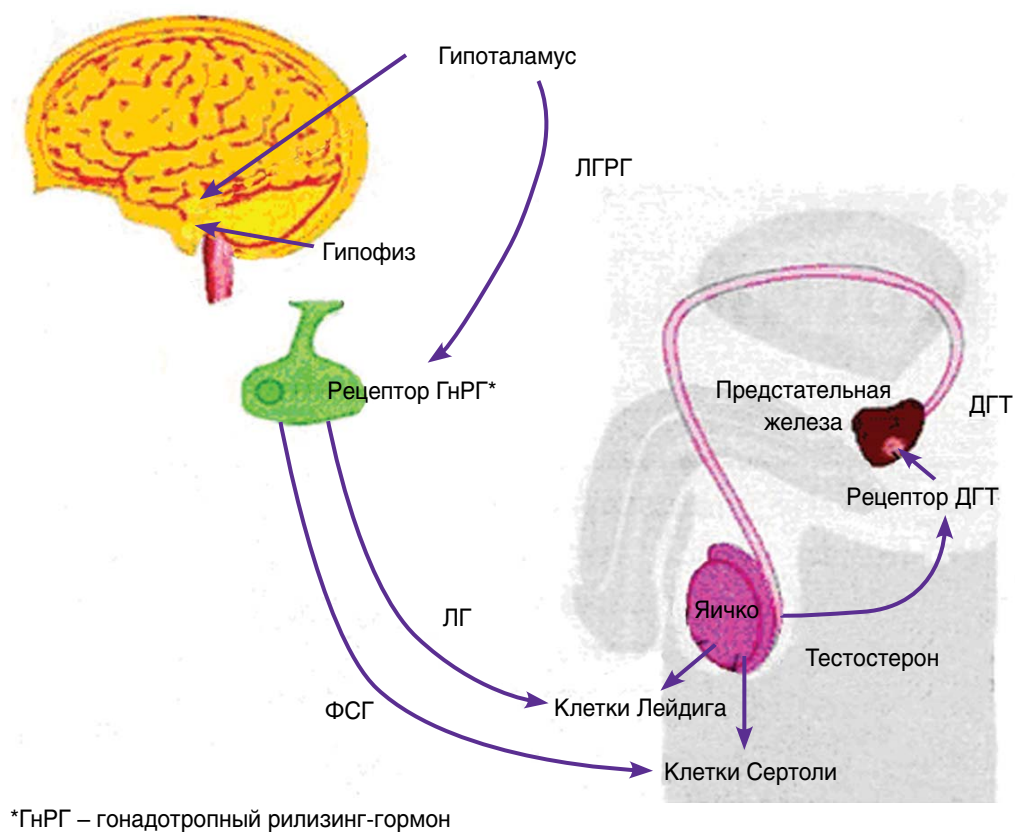
В этой связи современные схемы лечения предусматривают воздействие на все звенья сложной гормональной цепи. Эндокринная ось начинается в гипоталамусе, где декапептидный лютеинизирующий гормон релизинг-гормон (ЛГРГ), который является ключевым регулятором репродуктивного процесса, секретируется в пульсирующем режиме и переносится по гипоталамо-гипофизарному кровотоку к его первичному очагу действия в гипофизе. В нем синтезируются фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны, последний из которых стимулирует клетки Лейдига, продуцирующие тестостерон.

Основная направленность ГТ состоит в подавлении продукции тестостерона клетками Лейдига в яичках. С этой целью используется как хирургическая кастрация, так и многочисленная группа медикаментозных средств, среди которых



*АКТГ – аденокортикотропный гормон

Рис. 1. Функциональная схема гипоталамо-гипофизарной активности



*ГнРГ – гонадотропный рилизинг-гормон

Рис. 2. Производство тестостерона под влиянием ЛГРГ и ЛГ

превалируют два класса — аналоги и антагонисты ЛГРГ и антиандрогены.

С самого начала применения АДТ при раке простаты стало очевидным, что вмешательство в сложную систему гормональной регуляции организма негативно влияет на многие его функции. Иными словами, как нет розы без шипов, так и не бывает лекарств без побочных эффектов. Оценивая любой из вариантов лечения с использованием андрогенной депривации, необходимо указать на возможность возникновения осложнений. В литературе имеется мало сведений об осложнениях и побочных эффектах длительного гормонального лечения метастатического РПЖ, на долю которого в Украине приходится до 80%.

ГТ замедляет прогрессирующий рост опухоли, предотвращает развитие тяжелых осложнений заболевания, эффективно уменьшает его клинические проявления. Как было отмечено ранее, основная лечебная цель АДТ — лишать опухолевые клетки питательного субстрата, каковым является тестостерон. Однако его подавление не проходит бесследно, поскольку этот гормон обеспечивает физиологическое функционирование важнейших систем организма (рис. 3).

Следует сказать, что АДТ по частоте применения является вторым методом (после хирургической операции) лечения клинически местно распространенного РПЖ. В отношении же метастатического РПЖ андрогенная депривация является первостепенной и используется в целях:

- уменьшения опухолевой массы предстательной железы;
- эффективного снижения интенсивности или остановки метастазирования;
- минимизации риска смертельных осложнений РПЖ;

- паллиативной терапии симптомов заболевания у больных с прогрессирующим метастазированием.

Поскольку андрогены играют важнейшую роль в физиологической активности многих функций организма, гормональная депривация сопровождается возникновением множества побочных эффектов (схема).

Рассмотрим ряд наиболее частых неблагоприятных событий, возникающих при АДТ у пациентов с раком простаты. В литературе последних лет наиболее часто сообщается о повышении частоты осложнений и смертности, обусловленных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [2-5]. Так, обсуждению этой актуальной проблемы и условий развития метаболического синдрома был посвящен ряд заседаний 26-го конгресса Европейской ассоциации урологов (2010).

О неблагоприятных последствиях и серьезных осложнениях при использовании эстрогенов известно давно. Мысль о том, что ГТ синэстролом с последующим развитием инфаркта миокарда унесла больше жизней, чем сам рак простаты, была подтверждена многими авторами. В одном из крупных исследований последних лет, которое включало 73 196 мужчин с диагнозом локализованного или локально-распространенного РПЖ, доказано значительное повышение риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и сахарного диабета 2-го типа у лиц, получавших аналоги ЛГРГ [2]. Отмечено, что у мужчин, получавших АДТ не менее года, риск нового ССЗ был на 20% выше в сравнении с теми, кто не подвергался воздействию антиандрогенной терапии в любом виде. Кроме того, показатели сердечно-сосудистой летальности статистически достоверно не отличаются в группах немедленной и отсроченной АДТ [6].

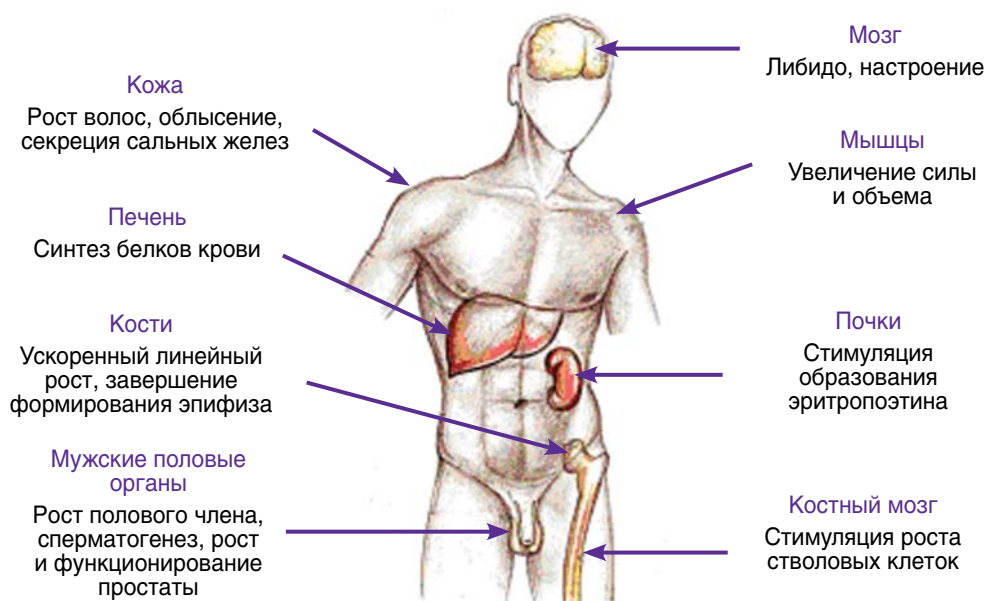
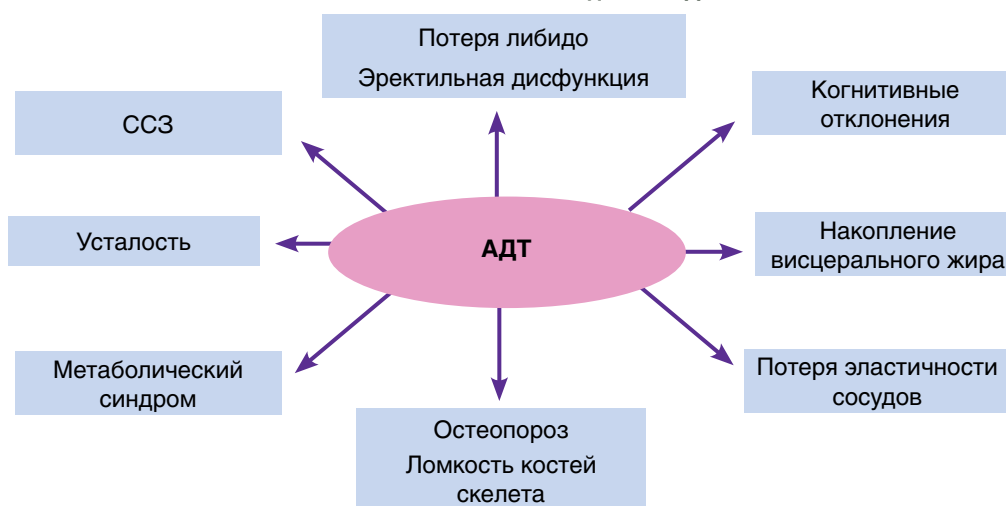


Рис. 3. Роль тестостерона в организме мужчины

Схема. Осложнения вследствие АДТ



Имеются сообщения о том, что применение неoadъювантной или адъювантной АДТ связано с более высоким уровнем смертности от сердечно-сосудистой патологии [4]. В исследовании с участием 4890 пациентов с локализованным РПЖ, из которых 1015 – получали АДТ, зафиксирован 131 летальный исход от ССЗ. Более высокий риск смерти от кардиоваскулярной патологии наблюдался в популяции мужчин, подвергшихся радикальной простатэктомии с последующей ГТ.

Объединенный анализ результатов трех рандомизированных контролируемых исследований с участием 1372 пациентов с/без немедленной АДТ по поводу РПЖ высокой степени риска показал, что длительное проведение такого лечения статистически достоверно ассоциировано с более ранним возникновением инфаркта миокарда со смертельным исходом [7].

Имеющиеся литературные данные и многочисленные собственные наблюдения свидетельствуют, что даже кратковременный (до 6 мес) прием гормональных препаратов может быть связан с повышенной частотой сердечно-сосудистых осложнений. Однако не удается выявить минимальный показатель продолжительности воздействия АДТ, при котором могут возникнуть неблагоприятные события. В то же время любое увеличение длительности АДТ примерно на 25% повышает риск летального исхода от сердечно-сосудистой патологии.

При распространенных формах РПЖ применяют два варианта паллиативного лечения – медикаментозную кастрацию или хирургическую орхидэктомию. Для большинства пациентов более предпочтителен первый вариант с использованием агонистов ГнРГ. Наиболее популярны и широко применяемы препараты – золадекс, диферелин, элигард – эффективно подавляют сывороточный уровень тестостерона, что в свою очередь тормозит рост опухоли. В частности, при использовании гозерелина (золадекса) на протяжении 12 мес у 88% больных уровень тестостерона снижается до 50 нг/дл [8].

Однако первоначальным ответом на терапию агонистами ЛГРГ является временное повышение концентрации тестостерона, известное как тестостероновая «вспышка» или «цветение» опухоли, которое может привести к обострению симптомов и отрицательно повлиять на выживаемость. Препараты этой группы действуют путем связывания с рецепторами ГнРГ гипофиза, и первоначальной реакцией является стимуляция выброса ЛГ с немедленным повышением уровня тестостерона в сыворотке крови («вспышка»). Концентрация ЛГ может повышаться в 10 раз, а тестостерона – примерно в 2 раза, причем это становится очевидным на протяжении 2-3 дней после первой инъекции агониста и может продолжаться от 10 до 20 дней. В свою очередь повышение уровня тестостерона сопровождается повышением концентрации ПСА – маркера роста опухоли [9].

Тестостероновые «вспышки», т.е. повышение содержания этого гормона с ниже до выше кастрационного уровня, регистрируют у 4-63% пациентов, получающих инъекции агониста ЛГРГ. В среднем частота «вспышки» составляет 11% и клинически менее распространена у больных локальным РПЖ. У многих пациентов с метастазами тестостероновая «вспышка» сопровождается как ухудшением клинических симптомов, так и внезапным летальным исходом. Причинами смерти являются сердечно-сосудистые события, компрессия спинного мозга, легочная эмболия и остановка дыхания. В период «вспышки» тестостерона опухоль простаты увеличивается, о чем свидетельствуют повышение уровня кислой фосфатазы, концентрации ПСА и ухудшение клинических симптомов.

Применение АДТ ассоциируется с высокой частотой возникновения таких осложнений, как потеря либидо и развитие импотенции. РПЖ наиболее часто диагностируют у пожилых мужчин в возрасте 60-80 лет, когда уже около 50% из них отмечают выраженное снижение эректильной способности. Учитывая данную ситуацию,

необходимо предупреждать пациента, ведущего активную половую жизнь, что гормональное лечение может усугубить половую недостаточность.

Хорошо известно, что сексуальная стабильность для представителей сильного пола является неотъемлемым достоинством и важным критерием качества жизни. Определенно можно утверждать, что нормальная половая функция для подавляющего большинства мужчин составляет смысл всей жизни. Неоднократно приходится убеждаться в том, что неурядицы и проблемы в сексуальной сфере иногда чреваты трагическими суицидальными исходами.

Ведущим звеном в развитии эректильной дисфункции при проведении АДТ является синдром недостаточности тестостерона. Поскольку антиандрогенная (медикаментозная) терапия приводит к снижению его концентрации до посткастрационного уровня, то наличие эректильной дисфункции представляется прямым следствием проводимого лечения.

На вопрос, является ли начало гормонального лечения РПЖ окончанием сексуальной активности, можно ответить положительно. К примеру, в исследовании Ch. J. Di Blasio et al. (2008) с участием 395 пациентов, которым проводили медикаментозную антиандрогенную терапию, лишь десять из них сообщили о нормальном либидо. Таким образом, сохранившаяся сексуальная жизнь при гормональном лечении является скорее исключением, чем правилом. В этом отношении использование бикалутамида в качестве монотерапии при локально распространенном РПЖ может быть оправданным. В адъювантном режиме прием касодекса в дозе 150 мг при местно распространенном РПЖ более предпочтителен, поскольку у таких пациентов сохраняется физическая активность, отсутствуют приливы жара, стабилизируется минеральная плотность костной ткани и отмечается низкая частота импотенции. Указанные преимущества обуславливают значительное снижение риска прогрессирования заболевания в среднем на 5,3 года [14].

Однако существует и другая сторона этой проблемы. Так, многим мужчинам можно помочь устранить или уменьшить проявления сексуальной недостаточности, если учитывать этот аспект при проведении антиандрогенной терапии. Причиной такого осложнения является непонимание пациентом особенностей течения сексуальных расстройств из-за табуирования этого интимного вопроса либо его нежелания обсуждать эту щекотливую тему. Число страдающих расстройствами эрекции значительно больше, чем упоминается в литературных источниках. Детальные клинические сведения должны охватывать этот важнейший аспект качества жизни, поскольку выраженность эректильной дисфункции зависит от индивидуальных особенностей больного, его предпочтений в выборе терапии.

При успешном онкологическом лечении (уменьшение опухолевой массы, остановка метастазирования, редукция симптомов) значительно снижается уровень тестостерона, что оказывает высокую нагрузку на организм. Так, уменьшение мышечной массы, перераспределение жировой ткани, развитие метаболического синдрома с инсулинорезистентностью вызывают сахарный диабет. Кроме того, возможно развитие гинекомастии, усиление или появление сердечно-сосудистой симптоматики, которые в свою очередь приводят к самоизоляции, умеренным когнитивным расстройствам, депрессии и, наконец, к снижению сексуального влечения.

Лишь немногие мужчины при длительной АДТ сохраняют сексуальный интерес, что определяется их возрастом, сексуальной активностью до лечения, интеллектом, физическим состоянием, изначальным уровнем тестостерона и еще рядом других факторов. Тот факт, что у отдельных пациентов либидо остается нормальным, свидетельствует о том, что не все обусловлено низким уровнем тестостерона. Не последнюю роль в поддержании либидо играет женщина, ее умение оказать возбуждающее сексуальное воздействие. Поэтому среди условий, положительно влияющих на сохранение интимных отношений, следует выделить возраст пациента, привлекательность его партнерши, обоюдную нежность и гармонию супружеской пары, стремление снять напряженность в семейных отношениях.

На современном этапе развития медицины использование ряда ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (левитры, виагры, джантивы и др.) способствует поддержанию эрекции. По сведениям отдельных пациентов, важную вспомогательную роль играет импаза. Такие широко рекламируемые виды лечения эректильной дисфункции, как применение вакуумных устройств или имплантация протезов, у данной категории больных используются редко.

Следует отметить, что сохранение сексуальной активности при проведении гормональнодепривационной терапии должно быть важнейшей составляющей врачебной практики.

Среди осложнений антиандрогенного лечения РПЖ у пациентов нередко отмечается развитие гинекомастии – увеличение, уплотнение и болезненность грудных желез. Необходимо сказать, что данный побочный эффект часто встречается во время лечения как аналогами ЛГРГ, так и антиандрогенами. Прежде увеличение грудных желез было неизбежным при применении синэстрола, а поскольку отмечается тенденция к более широкому использованию АДТ, проблема гинекомастии становится все актуальнее.

Гинекомастия у подвергшихся гормональному лечению больных оказывает выраженное негативное влияние на физическое и психологическое состояние; у многих снижается самооценка,

отмечается психологическая стагнация. Качество жизни таких мужчин заметно снижается. Наряду с болезненностью возникает эмоциональное неприятие неожиданно возникшего факта, компрометирующего мужской образ. Появление гинекомастии у пациента с редуцированным качеством жизни из-за наличия РПЖ и проводимой ГТ значительно усугубляет уже произошедшие изменения в жизни (рис. 4).



Рис. 4. Свисающие грудные железы у мужчины после ГТ

Важнейшим фактором в патогенезе развития гинекомастии является повышенный коэффициент соотношения эстрогены/андрогены. Клинически у пациентов с РПЖ гинекомастия часто развивается после АДТ путем орхидэктомии, фармакологической интервенции или системной терапии эстрогенами. Полагаем, что в развитии этого заболевания немаловажную роль играет гипогонадизм, который имеет высокую распространенность в популяции стареющих мужчин. В.Е. Simon et al. (1973) предложили классификацию гинекомастии в зависимости от степени увеличения грудных желез [10].

- Тип 1 — незначительное увеличение грудных желез без выраженного свисания кожи.
- Тип 2а — умеренное увеличение грудных желез без чрезмерного свисания кожи.
- Тип 2б — выраженное увеличение грудных желез с незначительным свисанием кожи.
- Тип 3 — увеличение грудных желез с отвисанием кожи, напоминающее женскую грудь.

Эффективным в профилактике гинекомастии является дотерапевтическое облучение грудных желез в дозе 15–20 Гр на протяжении 1–3 сеансов.

Вместе с тем разработаны методы хирургического удаления грудных желез с последующей пластической реконструкцией [11].

При проведении ГТ уязвимой является костная система организма, поражения которой представлены остеопорозом и переломами. Кости с возрастом подвергаются выраженной резорбции, и этот процесс усиливается воздействием данного лечения. Поэтому на развитие остеопороза, кроме возрастных причин и гипогонадизма, выраженное влияние оказывает длительно прово-

димая обременительная ГТ. Так, использование аналогов ЛГРГ сопровождается относительным повышением частоты клинических переломов на 21–45% [12]. Чем продолжительнее лечение, тем выше риск возможных переломов. Кроме того, возраст и сопутствующая патология ассоциированы с более высокой частотой переломов у пациентов с РПЖ. При применении АДТ повышается степень обновления костной ткани и снижается ее минеральная плотность, что повышает риск переломов [13]. В период проведения такого лечения плотность костной ткани бедра и позвоночного столба снижается приблизительно на 3% ежегодно. Спустя 48 нед после ГТ минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника уменьшается в среднем на 8,5% [15].

Неблагоприятные антиандрогенные последствия и возможности их лечения представляются важной проблемой, поскольку атрофия мышц, а также остеопороз с возможными вторичными проявлениями по типу костной боли и остеопоротических переломов являются значимыми осложнениями.

Предупредить или стабилизировать остеопороз у больных на фоне АДТ можно с помощью проведения комплексного лечения, которое включает:

- прием витамина D и препаратов кальция;
- отказ от курения, ограничение потребления алкоголя, поддержание нормального веса и выполнение регулярных физических упражнений;
- внутривенное введение бисфосфоната (золедроновой кислоты) в дозе 4 мг 1 раз в 3 мес; всего четыре капельных инъекции.

Предложенная схема лечения позволяет ингибировать остеокластическую резорбцию кости, что дает возможность упредить развитие данного заболевания у мужчин, а также снизить влияние множества факторов риска перелома костей.

Новым средством в профилактике остеопороза при проведении АДТ является прием препарата на основе моноклонального антитела — деносумаба. Он эффективно предотвращает возникновение скелетных осложнений, отсрочивая на 8–9 мес появление таких неблагоприятных последствий, как переломы, компрессия спинного мозга, операции и облучение.

Наиболее частыми осложнениями ГТ (40–80%) являются приливы жара. Изначальное утяжеление урологической симптоматики наблюдается при введении практически всех аналогов ЛГРГ, однако с различной интенсивностью и частотой. Приливы жара после лишения андрогенов являются результатом расстройств центральной регуляции гипоталамуса. В физиологических условиях за счет циркуляции андрогенов осуществляется центральный синтез эндорфинов с ингибирующим действием на основные центры терморегуляции. Последствия андрогенной супрессии проявляются в подавлении ингибирующих факторов, что ведет

Таблица. Профилактика и лечение наиболее частых побочных эффектов ГТ РПЖ

Основные побочные эффекты	Виды профилактики и/или лечения
Эректильная дисфункция	Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа Интракавернозные инъекции Имплантаты в половой член
Гинекомастия/гинекодиния	Облучение Мастэктомия Тамоксифен
Мышечная слабость	Физические упражнения Сбалансированное питание
Анемия	Трансфузия крови при симптоматической анемии
Редукция толщины костей	Физические упражнения Кальций + витамин D Бисфосфонаты, деносумаб при остеопорозе
Сердечно-сосудистые проявления	Активный контроль факторов риска и ранних симптомов, их лечение

к гиперпродукции центральных адренергических субстанций (таких как норадреналин) и последующей стимуляции терморегулирующих центров.

Новой субстанцией в лечении распространенного гормональнозависимого РПЖ является фирмагон (дегареликс) – антагонист ГнРГ. Рандомизированные исследования III фазы продемонстрировали преимущества дегареликса относительно скорости снижения уровня тестостерона до кастрационного (< 3 дней), показателя ПСА, а также отсутствие инициального повышения и колебаний концентрации андрогенов в процессе лечения по сравнению с агонистами ЛГРГ. Данные результаты позволяют судить о том, что терапия с использованием дегареликса способна отсрочить метастазирование в кости более чем на год в сравнении с агонистами ЛГРГ [16]. Риск ПСА-рецидива и смерти достоверно выше при применении лейпрорелина, чем дегареликса. При приеме последнего частота побочных явлений значительно ниже, нежели в группе агонистов, а отсутствие тестостероновых «вспышек», сопровождающихся приливами жара и усилением симптомов, ставит дегареликс в ряд предпочтительных антиандрогенных препаратов. Первым, хотя и ограниченным, опытом его клинических испытаний делятся российские урологи, отмечая его высокую безопасность и простоту применения [17].

Арсенал лекарственных средств для устранения осложнений ГТ РПЖ представлен в таблице.

Результаты многочисленных клинических наблюдений доказывают, что использование комбинированной андрогенной блокады с включением в схемы лечения прежде всего аналогов ЛГРГ часто сопровождается рядом тяжелых и опасных для жизни осложнений. Более того, большинство данных свидетельствует о том, что такой вид комбинированной терапии демонстрирует всего лишь небольшое преимущество выживаемости при повышенной токсичности.

Рядом крупных рандомизированных исследований доказано, что снижение уровня тестостерона и тотальная блокада андрогенных рецепторов, а также комбинированная антигормональная терапия менее эффективны, чем монотерапия. Эти данные явились веским аргументом в пользу активного использования антиандрогенов (прежде всего бикалутамида), испытания которых проводились в 70-80-х годах прошлого столетия.

Таким образом, оптимальный выбор ГТ метастатического РПЖ должен основываться на средствах и методах, способных оказывать минимальные побочные эффекты, которые реально возможно корректировать.

Список литературы в количестве 17 источников находится в редакции журнала

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Національна академія
наук України

ДУ «Інститут урології
НАМН Україна»

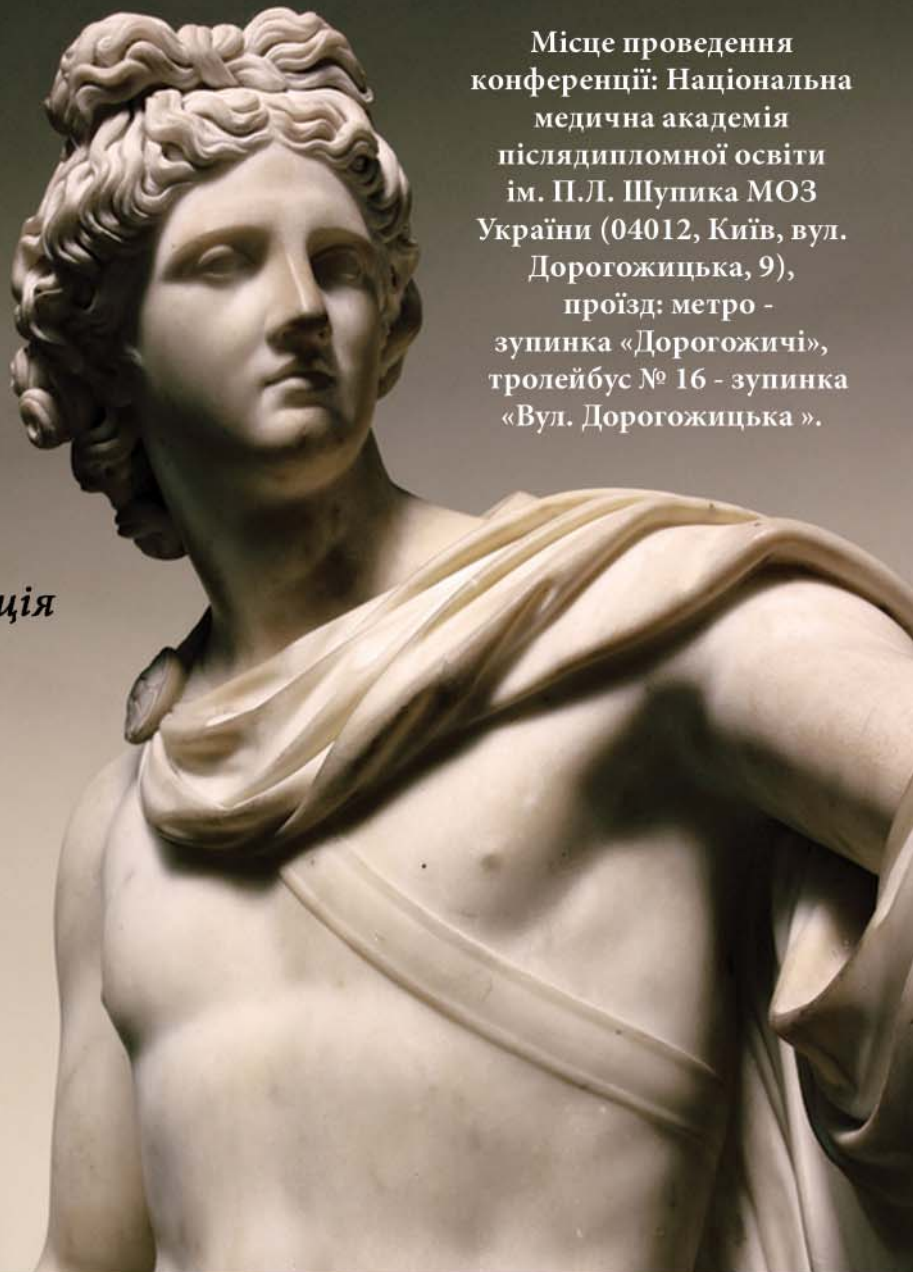
Національна медична
академія післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика

*Науково-практична конференція
з міжнародною участю*

«ІННОВАЦІЙНІ АСПЕКТИ ТЕХНОЛОГІЙ В УРОЛОГІЇ, СЕКСОЛОГІЇ ТА АНДРОЛОГІЇ»

22-23 березня 2012, м. Київ

Місце проведення
конференції: Національна
медична академія
післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика МОЗ
України (04012, Київ, вул.
Дорогожицька, 9),
проїзд: метро -
зупинка «Дорогожичі»,
тролейбус № 16 - зупинка
«Вул. Дорогожицька».



НАПРЯМКИ РОБОТИ КОНФЕРЕНЦІЇ:

- Онкоурологія. Рання діагностика раку яєчок і раку сечового міхура.
Рак нирки. Метастатичний рак простати. Маркери. Протоколи лікування.
- Ендоурології. Лапароскопічні технології.
- Аденома простати. Вапоризація.
- Нейроурології. Нейрогенний сечовий міхур. Етіологія.
Патогенетичні механізми. Діагностика. Сучасні підходи до лікування.
- Неспецифічні запальні захворювання сечостатевого шляху.
- Нефролітіаз.
- Еректильна дисфункція у чоловіків. Сучасні схеми лікування.
- Проблеми чоловічого репродуктивного здоров'я.

Інформаційний спонсор:
офіційне видання Асоціації сексологів і
андрологів України «Здоров'я чоловіка».



**Медицинские аспекты
здоровья мужчины**

Генеральний спонсор:
Астеллас



В рамках конференції буде працювати виставка медичної техніки, лікарських засобів,
лабораторних тестів, обладнання.

З питань участі в конференції: urology2012@yandex.ua

Проведення лапароскопічної адреналектомії з приводу пухлин наднирників

О.О. Підмурняк, С.А. Собчинський, В.В. Войцешин, К.С. Собчинський,
В.М. Монастирський, О.А. Алешко, В.В. Боюк, В.А. Добровольський
Хмельницька обласна лікарня

Наднирники — це складні за гістологічною будовою й гормональною функцією ендокринні залози, утворені двома різними в морфологічному та ембріологічному відношенні шарами: зовнішнім корковим і внутрішнім мозковим. Корою наднирників синтезуються різні стероїдні гормони: мінералокортикоїди, що беруть участь у регуляції сольового обміну (альдостерон, 18-оксикортикостерон, дезоксикортикостерон); глюкокортикоїди, що беруть участь у регуляції білкового та вуглеводного обміну (кортикостерон, кортизон, 11-дегідрокортикостерон, 11-дезоксикортизол); андростероїди, що зумовлюють розвиток вторинних статевих ознак за жіночим (фемінізація) або чоловічим (вірилізація) типом (естрогени, андрогени та прогестерон у невеликих кількостях). Внутрішнім мозковим шаром наднирників виробляються катехоламіни: дофамін, норадреналін й адреналін, які є нейромедіаторами, що передають нервові імпульси та впливають на обмінні процеси.

При розвитку пухлин наднирників ендокринна патологія проявляється ураженням того або іншого шару залоз, а також особливостями дії надлишкової концентрації гормонів.

Відповідно до класифікації, пухлини наднирників діляться на наступні.

- За локалізацією новоутворення становлять дві великі групи, що принципово відрізняються одна від одної, — пухлини кори наднирників і пухлини мозкової речовини наднирників:
- пухлини зовнішнього кортикального шару наднирників — альдостерома, кортикостерома, кортикоестрома, андростерома та змішані форми — спостерігаються досить рідко;
- із внутрішнього мозкового шару наднирників розвиваються пухлини хромафінної або нервової тканини — феохромоцитома (частіше) і гангліоневрома.
- Пухлини наднирників, що походять з мозкового й коркового шарів, можуть бути як доброякісними, так і злоякісними.

- Зустрічаються первинні злоякісні пухлини наднирників, що виходять із власних елементів органа, і вторинні, що метастазують з інших локалізацій.
- Крім того, первинні пухлини наднирників можуть бути гормонально неактивними (інциденталомі або клінічно «німі» пухлини) чи гормонально активними, що продукують в надлишку певний гормон цих залоз.

Гормонально неактивні новоутворення наднирників частіше є доброякісними (ліпома, фіброма, міома), з однаковою частотою розвиваються як у жінок, так і в чоловіків будь-яких вікових груп; зазвичай супроводжують перебіг ожиріння, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету. Рідше зустрічаються злоякісні гормонально неактивні пухлини наднирників (меланома, тератома, пірогенний рак).

Гормонально активними пухлинами коркового шару наднирників є альдостерома, андростерома, кортикоестрома й кортикостерома; мозкового шару — феохромоцитома. Найбільше клінічне значення мають пухлини наднирників, що секретують гормони.

Ще донедавна вважалося, що пухлини наднирників є патологією, яка рідко зустрічається і становить не більше 0,6% від усіх злоякісних пухлин. Однак сьогодні, завдяки широкому впровадженню в повсякденну клінічну практику таких неінвазивних, але досить інформативних методів діагностики, як УЗД, КТ, МРТ, різко підвищилася частота виявлення новоутворень у заочеревинному просторі. Так, за даними КТ і МРТ, частота виявлення пухлинних утворень розміром понад 0,5 см у наднирникових залозах становить 1-2%, за результатами аутопсії — 6% [4]. Звертає на себе увагу віковий склад контингенту з вищезгаданою патологією: осіб віком до 20 років реєструється до 25%, 21-40 років — 32%, 41-60 років — 28%; старше 60 років — 15%. Отже, дане захворювання частіше зустрічається у пацієнтів більш молодого віку [2].

Лікування аденом наднирника є хірургічним.

Показання до адреналектомії:

- гормонально активні пухлини;
- кортикальний рак або підозра на нього;
- розмір пухлини понад 3 см;
- ріст пухлини при динамічному спостереженні або поява гормональної активності.

Протипоказання:

- інвазивний рак наднирників;
- метастази в наднирник.

Слід зауважити, що наднирники традиційно відносять до «незручних» для хірургів органів, що зумовлено їх анатомічним розташуванням та вразливою паренхіматозною структурою залоз. Лише 1927 р. Ру і Мейо (Roux and Mayo) описали першу відкриту адреналектомію трансабдомінальним доступом, а 1992 р. Ганье (Gagner) з колегами сповістили про виконання перших лапароскопічних адреналектомій у пацієнтів зі синдромом Кушинга та феохромоцитомою [1]. Запропонований доступ швидко завоював багато прихильників, і через декілька років його визнали золотим стандартом у лікуванні практично всіх незлоякісних новоутворень наднирників [3, 5, 6].

Мета нашого дослідження полягала у напрацюванні власного досвіду при виборі методу діагностики та проведенні лапароскопічного лікування пухлин наднирників.

У період із січня 2010 по січень 2012 р. нами було прооперовано десять пацієнтів із пухлиною наднирника. У шести з них пухлина утворилася ліворуч, у чотирьох – праворуч.

Діагноз встановили на основі анамнезу, клінічних проявів: підвищення рівня артеріального тиску (АТ), гіпертонічні кризи, стрії на передній черевній стінці, одутлість обличчя, фемінізація у чоловіків, вірилізація у жінок; лабораторних змін: рівні альдостерону, калію, кортизолу сироватки крові, добового кортизолу та адреналіну сечі. Використовували інструментальні методи дослідження: УЗД, КТ, МРТ. При спіральній КТ органів заочеревинного простору в ділянці наднирника було визначено гіподенсивне неоднорідне утворення (23-10 одиниць Хаунсфілда) з відносно чітким контуром.

Під час хірургічного лікування застосовували трансперитонеальну адреналектомію.

При виконанні трансперитонеальної адреналектомії пацієнта укладають у модифіковане положення на бік, 20-30° по вертикалі. При ліво-сторонній адреналектомії уздовж реберного краю розташовують три порти. Первинний порт 10 мм локалізували на два пальці нижче реберного краю за середньоключичною лінією. Вторинні порти установили відразу під реберним краєм. Порт 5 мм локалізували медіально й краніально, саме латерально від прямого м'яза живота; порт 10 мм розташували латерально та каудально від первинного порту. За допомогою двоокису вуглецю через голку Вереша створили пневмоперитонеум. Початковим етапом була мобілізація ободової кишки розсіченням парієнтальної очеревини за лінією Тольда уздовж ободової кишки. Цей латеральний розріз здійснюють вгору уздовж селезінки, так що вона звільняється та під дією власної ваги падає в наднирникову ямку. Ліва наднирникова вена зазвичай спускається по нижньому медіальному боці наднирника до лівої ниркової вени. Після того як наднирникова вена була ідентифікована, наклали стандартні лапароскопічні скобки – дві проксимально, одну дистально – і вена розсікається. Потім із використанням коагуляції виділили весь наднирник та видалили його. Установили страховий дренаж 6 Ch через латеральний порт. Тривалість оперативного втручання в середньому становила 75 хв, інтраопераційна крововтрата – 150 мл. Гістологічне дослідження виконано у Хмельницькому державному патологоанатомічному центрі України.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті патологоанатомічного дослідження в наднирниках у трьох випадках спостерігалася світлоклітинна (спонгіоцитарна) аденома кори наднирника (альдостерома), у двох – кортикостерома, у трьох – феохромоцитома, у двох – адреналектомію без гормональної активності (табл. 1-3).

Таблиця 1. Розподіл хворих в залежності від нозології, статі, віку, місцезнаходження, діаметра пухлини

Показник		Негормональні пухлини	Альдостерома	Феохромоцитома	Кортикостерома
Загальна к-сть	10	2	3	3	2
Чоловіків	4 (40%)	1	1	2	0
Жінок	6 (60%)	1	2	1	2
Середній вік, роки	47 (± 8)	49	45	51	42
Діаметр пухлини, см	3,9	3,8	4,4	4,2	3,5
Правостороння пухлина	4 (40%)	1	1	2	0
Лівостороння пухлина	6 (60%)	1	2	1	2

Таблиця 2. Лабораторні показники та інтраопераційні характеристики пацієнтів з альдостеромою

	До операції	Після операції	Тривалість операції, хв	Інтраопераційна крововтрата, мл	Ліжко-дні
Альдостерома			93,3	150	4,7
Альдостерон сироватки, пмоль/л	480 (171-1126)	50,5 (1-587)			
K ⁺ сироватки, ммоль/л	2,9 (1,2-4,5)	4,1 (3,3-4,7)			
Систолічний АТ, мм рт. ст.	160 (140-220)	130 (112-150)			
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	100 (90-120)	80 (64-100)			

Таблиця 3. Лабораторні показники та інтраопераційні характеристики хворих з кортикостеромою та феохромоцитомою

	До операції	Після операції	Тривалість операції, хв	Інтраопераційна крововтрата, мл	Ліжко-дні
Синдром Кушинга (кортикостерома)			85,5	120	4,3
Кортизол сироватки, нмоль/л	560,1 (339,4-1012,6)	135,2 (27,6-389,0)			
Добовий кортизол сечі, нмоль	630 (106-2000)	47 (1-154)			
Систолічний АТ, мм рт. ст.	140 (120-180)	130 (120-150)			
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	80 (80-110)	80 (80-110)			
Феохромоцитома			110,5	180	6,7
Добовий адреналін сечі, нмоль	112,4 (74,2-305,6)	9,3 (4,1-23,3)			
Систолічний АТ, мм рт. ст.	140 (120-180)	130 (120-150)			
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	90 (80-110)	80 (80-110)			

Післяопераційний період проходив без ускладнень. На 3-тю добу було видалено страховий дренаж, на 4-6-ту добу пацієнтів у задовільному стані виписали додому. Їм було рекомендовано продовжити антибактеріальну терапію протягом 3 діб, спостереження в ендокринолога, контроль рівня АТ, повторне проведення аналізу крові на альдостерон, ренін, калій.

Висновки

- Сучасна медична наука переконливо демонструє можливість ефективної клініко-лабораторної та інструментальної діагностики ендокринних причин артеріальної гіпертензії, в основі яких лежать гормонально активні пухлини.
- Новітня технологія хірургічного лікування, насамперед лапароскопічні методи адреналектомії, дає змогу швидко й безпечно вилікувати хворих.
- Переваги лапароскопічного методу полягають у скороченні строку одужання, зниженні частоти ускладнень, зменшенні терміну перебування у стаціонарі та витрат на лікування, а також у поліпшенні загального самопочуття після операції та якості життя пацієнтів.

Література

1. Грубнік В.В., Ільяшенко В.В., Полтавець С.В. Порівняння досвіду виконання ендоскопічних і відкритих адреналектомій // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2004. – № 4(9). – С. 46-48.
2. Кваченюк А.М., Комісаренко І.В., Рибаків С.І., Коваленко К.В. Тактика ведення хворих з пухлинами наднирникових залоз // Матеріали VII з'їзду ендокринологів України. – Київ, 15-18 травня 2007 р. – С. 102.
3. Махортова Г.Г. Выбор оперативного доступа и результаты хирургического лечения больных с опухолями надпочечников // Международный эндокринологический журнал. – 2008. – № 5(17). – С. 234-239.
4. Черенько С.М. Артериальная гипертензия и опухоли надпочечников // 100 избранных лекций по эндокринологии. Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. – Х., 2009. – С. 925-933.
5. Bergamini G., Borelli A., Lassing R., Manca G., Presenti L., Borelli D. Videolaparoscopic adrenalectomy in Conn syndrome. Analysis of 39 case observations. Chir.2003 Jun-Jul; 24(6-7):221-4.
6. Guazzoni G., Cestari A., Montorsi F. et al. Laparoscopic treatment of adrenal diseases: 10 years on. BJU Int.2004 Jan; 93(2): 221-7.

Терапевтические эффекты фитопрепарата Уронефрон у больных хроническим пиелонефритом в сочетании с мочекаменной болезнью

И.И. Топчий, д.мед.н., профессор, руководитель отдела нефрологии

Т.Д. Щербань, П.С. Семеновых, к.мед.н., ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины»

Хронический пиелонефрит — одно из наиболее распространенных нефрологических заболеваний, частота которого составляет 8 случаев на 1000 человек. Среди патологий почек и мочевыводящих путей на долю пиелонефрита приходится до половины всех случаев. В структуре воспалительных заболеваний мочеполовой системы он составляет 65-70% наряду с такими болезнями, как простатит, гломерулонефрит и почечная недостаточность [4, 8]. Как правило, хронический пиелонефрит возникает на фоне интеркуррентной патологии. В частности, развитию заболевания способствуют факторы, нарушающие пассаж мочи по верхним мочевым путям. Наиболее существенным из них является камнеобразование в почках. Хронический пиелонефрит сопутствует уролитиазу у значительного числа больных. В то же время у части пациентов с уролитиазом пиелонефрит является патогенетическим фактором камнеобразования. Установить, является ли пиелонефрит причиной камнеобразования или следствием его, практически невозможно. Латентное течение хронического пиелонефрита периодически переходит в активную фазу почти у 2/3 больных. Следует отметить, что у большинства пациентов мочекаменная болезнь (МКБ) и пиелонефрит выявляются в наиболее трудоспособном возрасте — в 30-50 лет [1, 4, 8]. В связи с этим особое значение приобретает поиск эффективных методов лечения и профилактики данного коморбидного состояния.

В настоящее время наблюдается явное повышение интереса к возможностям фитотерапии, т.е. лечению лекарственными средствами растительного происхождения. Фитотерапия имеет давнюю историю. Так, первые упоминания о ней относятся к XXVII в. до н.э. и пришли к нам из древнего Китая. На сегодняшний день эффективность применения лекарственных растений доказана не только опытным путем, но и с помощью научно обоснованных методов. Достижения современной медицины позволяют использовать их

потенциал в полном объеме. Появилась возможность получать экстракты, в состав которых входят определенные действующие вещества в точно подобранных пропорциях. Это обеспечивается благодаря тщательному возделыванию культур и применению специальных методов изготовления лекарственных средств. Изучение мира растений позволяет создавать фитопрепараты, наиболее полно отвечающие потребностям современной медицины. Сегодня фитотерапия особенно привлекательна, так как многими исследованиями доказано, что экстракты лекарственных растений по эффективности ни в чем не уступают химически синтезированным веществам, а часто даже превосходят их [1-3].

В лечении патологии мочевыводящих путей фитотерапия занимает особое место. Преимущества качественных растительных препаратов очевидны — отсутствие осложнений и нежелательных побочных действий, возможность применения некоторых из них в течение длительного времени [3, 5]. Современные растительные препараты производятся с применением высоких технологий и проходят многоступенчатый контроль качества.

Одним из комбинированных фитопрепаратов нового поколения является Уронефрон (ОАО «Фармак»). В состав Уронефрона входит девять натуральных растительных компонентов: шелуха лука, корень пырея, листья березы, семена пажитника, корень петрушки, трава золотарника, хвоща полевого, горца птичьего, корни любистка. Данный фитокомплекс обладает противовоспалительным, мочегонным, спазмолитическим и антимикробным свойствами [9], которые патогенетически оправдывают использование Уронефрона в комплексной терапии хронического пиелонефрита на фоне МКБ.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности фитопрепарата Уронефрон при лечении больных хроническим пиелонефритом в сочетании с МКБ.

Материалы и методы исследования

Основу настоящего исследования составили результаты лечения 64 пациентов с обострением хронического пиелонефрита на фоне МКБ в возрасте от 22 до 63 лет (в среднем 41,6 года). Среди них были 33 женщины и 31 мужчина. При поступлении в стационар всем пациентам проводили комплексное обследование с учетом жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного статуса, результатов стандартных лабораторных и инструментальных исследований, а также УЗИ почек. Больных хроническим пиелонефритом и МКБ, нуждающихся в лечении в условиях хирургического урологического отделения (полная обструкция мочеточника, гидронефроз, эмпиема почки), в исследование не включали.

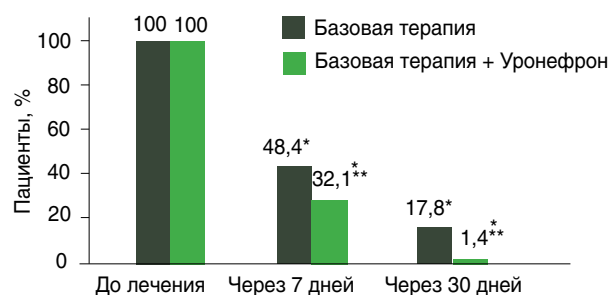
В зависимости от получаемой терапии пациентов распределили на две группы. В первую группу вошли 30 человек, которым назначали базовую терапию в виде стандартного этиотропного антибактериального лечения в течение 2 нед. Базовая терапия включала прием ципрофлоксацина перорально в дозе 250 мг 2 раза в день в течение 2 нед. Больным второй группы (34 пациента) дополнительно к антибактериальной терапии назначали Уронефрон внутрь по 30 капель 3 раза в день в период активного инфекционного процесса и затем профилактически в течение месяца. При наличии показаний участники обеих групп получали симптоматическое лечение в виде спазмолитических и обезболивающих препаратов, как правило, в течение 2-3 дней.

Эффективность Уронефрона оценивали после окончания курса лечения по следующим критериям: отсутствие бактериурии, лейкоцитурии, уменьшение камнеобразования, а также переносимость препарата. Стойкость ремиссии определяли через 3 мес после окончания курса лечения.

Статистическую обработку проводили с помощью компьютерных программ SPSS 13, Microsoft Excel. Вычисляли среднюю арифметическую $\bar{x}$ и статистическую ошибку средней арифметической $S_{\bar{x}}$. Для определения расхождений между группами применяли методы непараметрической статистики: для связанных выборок (динамика лечения) использовали критерий Вилкоксона, для несвязанных – критерий Манна – Уитни. Статистическую значимость различий между выборочными долями (выраженными в процентах) оценивали с помощью критерия Фишера. Достоверными считали расхождения при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Как показали результаты исследования, у пациентов с хроническим пиелонефритом и МКБ применение Уронефрона в дозе 30 капель 3 раза в день способствовало более быстрому уменьшению лейкоцитурии по сравнению с базовой терапией (рис. 1).



*Различие достоверно по сравнению с показателями до лечения; $p < 0,05$.

**Разница между группами достоверна; $p < 0,05$.

Рис. 1. Динамика уменьшения лейкоцитурии у пациентов с хроническим пиелонефритом и МКБ

Так, через неделю лечения в первой группе (базовая терапия) показатель экскреции лейкоцитов с мочой нормализовался только у 51,6% больных, в то время как на фоне приема Уронефрона – у 67,9%. Через 30 дней лечения практически у всех лиц, принимавших Уронефрон, количество лейкоцитов в моче соответствовало норме, в то время как 17,8% пациентов первой группы так и не достигли ремиссии (рис. 1).

Такой выраженный противовоспалительный эффект Уронефрона в основном обусловлен никотиновой кислотой, которая содержится в листьях березы и луковой шелухе, входящих в состав препарата. Никотиновая кислота блокирует неспецифическую активацию комплемента и липоксигеназы с последующим угнетением синтеза лейкотриенов, а также способствует расширению мелких сосудов, улучшению почечного кровотока, оказывает антикоагулянтное действие [7, 9, 10]. Кроме того, семена пажитника и трава золотарника в составе Уронефрона обладают антимикробным действием [6, 7]. По-видимому, именно противовоспалительные и антибактериальные свойства Уронефрона способствуют более быстрому уменьшению выраженности воспалительных процессов в лоханках почек у больных хроническим пиелонефритом и МКБ, что подтверждается уменьшением лейкоцитурии у обследованных. Кроме того, в группе пациентов, получавших Уронефрон, сроки приема симптоматических противовоспалительных и обезболивающих препаратов были значительно меньше.

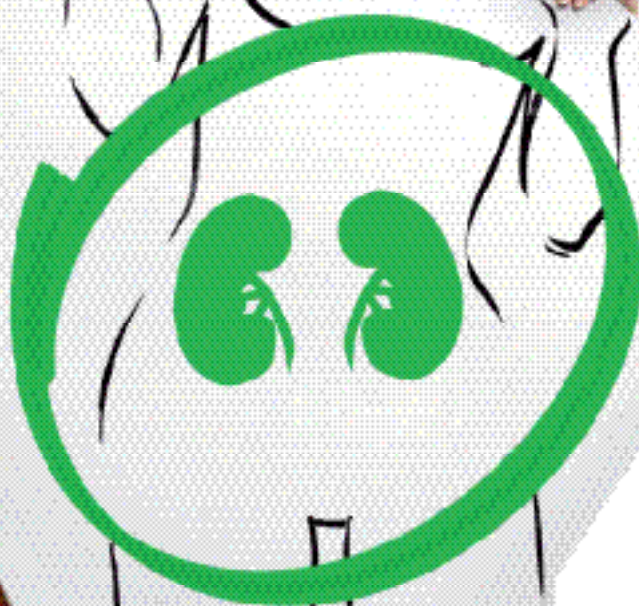
Для оценки антимикробного действия Уронефрона исследовали динамику уменьшения бактериурии. Полученные результаты отражены на рисунке 2.

При первичном обследовании у всех участников исследования имела место бактериурия. В процессе лечения количество пациентов с бактериурией значительно уменьшилось в обеих исследуемых группах. Однако дополнительное назначение Уронефрона во второй группе способствовало устранению бактериурии у большего числа лиц по сравнению с первой группой (базовая терапия).

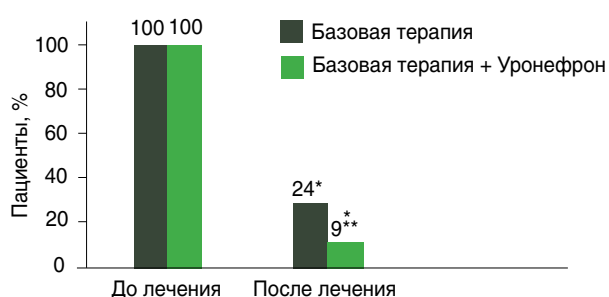
УРОНЕФРОН®

ПРОСТЕ РІШЕННЯ
КАМ'ЯНОЇ
ПРОБЛЕМИ!

- ✓ Сечокам'яна хвороба
- ✓ Хронічний цистит
- ✓ Хронічний пієлонефрит
- ✓ Хронічний уретрит



Уронефрон® – комбінований препарат рослинного походження, що застосовується в комплексному лікуванні інфекційних і запальних захворювань сечовидільної системи, що супроводжують сечокам'яну хворобу.



*Различие достоверно по сравнению с показателями до лечения; $p < 0,05$.

**Разница между группами достоверна; $p < 0,05$.

Рис. 2. Уменьшение бактериурии у пациентов с хроническим пиелонефритом и МКБ в процессе лечения

Полученные нами данные подтверждают антимикробное действие Уронефрона. Как уже говорилось выше, все лекарственные растения, которые входят в состав данного препарата, содержат вещества, обладающие антимикробным спектром действия: фенолкарболовые кислоты влияют на бактериальный белок, эфирные масла разрушают цитоплазматическую мембрану бактерий и снижают активность аэробного дыхания, флавоны и флавоноиды способны связываться с белками клеточной стенки и разрушать клеточные мембраны бактерий.

Диуретический эффект препарата препятствует адгезии микроорганизмов. Кроме того, улучшение кровоснабжения почек и лоханок под влиянием флавоноидов, эфирных масел и никотиновой кислоты, содержащихся в компонентах Уронефрона, приводит к повышению концентрации антибактериальных препаратов в паренхиме почек и моче, что повышает эффективность антибактериальной терапии [9, 11].

Результаты анализа показателей протеинурии через 1 мес от начала лечения представлены в таблице.

Нами было установлено, что применение Уронефрона способствовало более выраженному снижению экскреции белка с мочой у больных второй группы по сравнению с базовой терапией (первая группа).

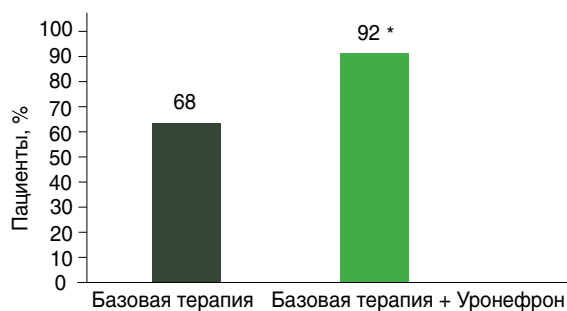
Кроме того, выявлено, что доля пациентов, у которых отмечалось снижение протеинурии при применении Уронефрона, составляет 94,3%.

В то же время базовая терапия способствовала снижению протеинурии только в 74,4% случаев (табл.).

Следует отметить, что протеинурия является важным фактором прогрессирования поражения почек у лиц с различной нефрологической патологией. Потеря белка при почечных заболеваниях обусловлена повреждением базальной мембраны клубочков, повышением проницаемости гломерулярного фильтра почек и воспалительным экссудатом из мочевых путей. По-видимому, более эффективное снижение протеинурии под воздействием Уронефрона связано с его противовоспалительными свойствами. Кроме того, входящие в состав препарата флавоноиды могут способствовать улучшению кровообращения в почке и стабилизации мембран клубочков, тем самым снижая экскрецию белка с мочой [3, 7, 11].

Наличие конкрементов в почках вызывает повреждение стенок почечных лоханок и мочеточников, способствует развитию микрогематурии у больных МКБ. В группе пациентов, получавших Уронефрон, мы наблюдали существенное снижение микрогематурии (на 68,8%) по сравнению с показателями до лечения. У лиц, получавших базовую терапию, таких изменений не выявлено. Очевидно, эффективность препарата Уронефрон связана с его компонентами, которые обладают ранозаживляющими и кровоостанавливающими свойствами.

Данные об эффективности терапии по критерию «стойкость ремиссии» представлены на рисунке 3.



*Разница между группами достоверна; $p < 0,05$.

Рис. 3. Процентное соотношение больных хроническим пиелонефритом и МКБ по критерию «стойкость ремиссии» в зависимости от проводимой терапии

Таблица. Динамика протеинурии у пациентов с хроническим пиелонефритом в сочетании с МКБ

Показатель	Базовая терапия (первая группа)	Базовая терапия + Уронефрон (вторая группа)
Уровень протеинурии до лечения, мг/л	136,2 ± 9,8	138,8 ± 10,1
Уровень протеинурии после лечения, мг/л	74,3 ± 6,6 *	33,9 ± 4,5 **
Доля больных со снижением уровня протеинурии, %	74,4 *	94,3 **

* Различие достоверно по сравнению с показателями до лечения; $p < 0,05$.

** Разница между группами достоверна; $p < 0,05$.

Так, за трехмесячный период наблюдения процент больных, не имевших обострений пиелонефрита, был существенно выше в группе Уронефрона по сравнению с базовой терапией и составил 92 и 68% соответственно. Приведенные данные свидетельствуют о достоверном снижении частоты рецидивов у пациентов, принимавших Уронефрон в виде профилактического лечения, по сравнению с больными, получавшими базовую терапию.

При повторном УЗИ в группе пациентов, которым назначали Уронефрон, через 1 мес от начала лечения конкременты в лоханках почек в 33,4% случаев не были обнаружены, что свидетельствует о достаточно быстром и мощном литолитическом действии препарата. Базовая терапия не сопровождалась достоверными изменениями эхоскопической картины почек в динамике лечения. Следует отметить, что растительные компоненты, входящие в состав препарата Уронефрон, содержат производные флавоноидов, инозит, сапонины и силикаты. Последние усиливают выведение мочевой кислоты при уратных отложениях в почках. Уронефрон предотвращает кристаллизацию минеральных компонентов в мочевыводящих путях, благоприятно влияет на сохранение равновесия между коллоидами и кристаллоидами мочи. Сапонины, которые входят в состав препарата, уменьшают поверхностное натяжение, образуют защитные коллоиды и эмульгируют патогенные компоненты мочи, а также предотвращают образование песка и камней в почках [7, 9].

Результаты клинических исследований показали хорошую терапевтическую безопасность и переносимость Уронефрона у всех пациентов. Побочных действий и аллергических реакций за время наблюдения не выявлено. Также не отмечено отрицательных эффектов, которые можно было бы объяснить сочетанием приема Уронефрона и антибактериальных препаратов. Более того, дополнительное назначение Уронефрона усиливало антимикробное действие базовой терапии.

Таким образом, применение Уронефрона в комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом на фоне МКБ способствует более быстрому и эффективному уменьшению воспалительных процессов в лоханках почек и снижению бактериурии по сравнению с традиционной терапией. Полученные результаты позволяют высоко оценить положительное действие препарата Уронефрон относительно уменьшения камнеобразования у больных хроническим пиелонефритом и МКБ.

Выводы

Комбинированный препарат растительного происхождения Уронефрон оказывает комплексное воздействие на мочевыводящую систему у пациентов с хроническим пиелонефритом в соче-

тании с МКБ, которое проявляется выраженными противовоспалительным, спазмолитическим, антимикробным и литолитическим эффектами.

Применение препарата Уронефрон в составе комплексной терапии позволяет улучшить результаты лечения, добиться более раннего и выраженного терапевтического эффекта, а также способствует длительному сохранению ремиссии у больных хроническим пиелонефритом в сочетании с МКБ.

Уронефрон можно рекомендовать для лечения и профилактики обострений хронического пиелонефрита на фоне МКБ.

Литература

1. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Философова Е.В. Современные аспекты медикаментозного лечения больных мочекаменной болезнью // РМЖ. — 2004. — Т.12, № 8. — С. 22-25.
2. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Григорян В.А. и соавт. Применение растительного препарата Канефрона Н у больных с хроническим циститом и мочекаменной болезнью // Урология. — 2005. — № 4. — С. 29-33.
3. Иванов Д.Д., Назаренко В.И., Кушнirenко С.В. и соавт. Фитотерапия метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа: возможности фитониринга // Здоров'я України. — 2005. — № 17. — С. 46-47.
4. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Берников Е.В., Охриц В.Е. Хронический пиелонефрит: особенности диагностики и лечения в амбулаторной практике // Consilium Medicum. — № 5. — 2011. — С. 29-32.
5. Мухин Н.А., Шилов Е.М., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. — Литтерра, 2006. — 896 с.
6. Никула Т.Д., Мойсеенко В.О., Палиенко І.А. Немедикаментозні методи лікування в нефрології // Мистецтво лікування. — 2004. — № 2. — С. 26-29.
7. Потехин Н.П. Фитотерапия в нефрологической и урологической практике // Новая аптека. — 2010. — № 12. — С. 26-28.
8. Синякова Л.А., Косова И.В. Профилактика рецидивов инфекций мочевых путей // Урология. — 2009. — № 2. — С. 32-34.
9. Компендиум 2010 — лекарственные препараты (2010). — Киев: МОРИОН, 2010.
10. Cho K.H., Kim H.J., Kamanna V.S., Vaziri N.D. Niacin improves renal lipid metabolism and slows progression in chronic kidney disease // Biochim Biophys Acta. — 2010. — Vol. 1800(1). — P. 6-15.
11. Yokozawa T., Dong E., Kawai Y., Gemba M. Protective effect of some flavonoids on the renal cellular membrane // Exp. Toxic. Pathol. — 2009. — V. 51. — P. 9-14.



Метафілактика — перспективний шлях до вирішення проблеми сечокам'яної хвороби

О.Б. Прийма, к.мед.н., доцент; А.Б. Кульчинський, головний лікар; Г.Л. Кульчинська, Я.В. Фецяк, В.І. Чуба, Трускавецька міська лікарня, приватний центр літотрипсії

Сьогодні не викликає сумніву той факт, що технологічний прогрес та «завоювання» цивілізації призводять до погіршення екологічної ситуації. Це впливає на організм людини, зумовлюючи порушення гомеостазу внаслідок розладів у ньому. Забруднені ксенобіотиками та радіацією продукти, незбалансоване харчування є стресорними чинниками. Усе це призводить до змін функціонального стану органів і систем, у т.ч. сечовидільної. В організмі накопичуються шлаки, продукти незавершеного обміну речовин чи нормальні метаболіти у підвищених концентраціях, що слугують субстратом для утворення конгломератів макролітів у сечовивідних шляхах. Усе вищезазначене свідчить про актуальність проблеми сечокам'яної хвороби. Так, показник щорічної захворюваності на нефролітіаз у світі становить 0,5-5,3% і постійно зростає. На сечокам'яну хворобу страждає 3-5% населення планети. Більше того, рецидив каменеутворення після відходження конкременту чи його видалення із сечовидільних шляхів становить 15-45%, а частота повторного розвитку коралоподібного нефролітіазу протягом п'яти років — 50%, внаслідок відсутності адекватної терапії, незважаючи на існування новітніх методик лікування [2, 4].

Сечокам'яну хворобу виявляють у пацієнтів будь-якого віку, але найчастіше саме у працездатних чоловіків 30-55 років. Конкременти більш часто утворюються в осіб чоловічої статі, але при цьому в них рідше порівняно з жінками зустрічаються найтяжчі форми коралоподібного нефролітіазу, коли камінь займає всю порожнисту систему нирки і в запущених випадках має вигляд її зліпка.

Комплекс лікувальних заходів у хворих на сечокам'яну хворобу передбачає: видалення конкременту із санацією сечовидільних шляхів (при оперативному втручанні), нормалізацію метаболічних порушень і вторинну профілактику нефролітіазу. Видалення чи самостійний вихід конкременту як перший та важливий етап лікування здійснюється за допомогою одного з методів: консервативного, оперативного чи дистанційної літотрипсії. Консервативний метод застосовують у пацієнтів із тенденцією до самостійного відхо-

дження конкрементів. Це досить поширене явище і у структурі захворюваності на сечокам'яну хворобу становить 20-30% випадків. Таке лікування передбачає призначення питного режиму, вібраційної терапії, теренкурів, ампліпульс-терапії, а також висхідного та низхідного літолізу. Дистанційна літотрипсія показана близько 75% хворих на уролітіаз. У 2-5% пацієнтів діагностують тяжкі форми нефролітіазу (коралоподібний), аномалії розвитку та стриктури сечовидільних шляхів, гнійні ускладнення сечокам'яної хвороби [1, 4].

Корекція метаболізму, навіть з урахуванням хімічного складу конкрементів, є складною, довготривалою і, на жаль, поки що малоефективною через те, що мало хто з хворих дотримується призначеного лікування. Цей підхід включає застосування цитратних сумішей при уратному нефролітіазі, препаратів марени красильної при фосфатному нефролітіазі, а також дотримання дієти, збалансованої відповідно до хімічного складу солей, які превалюють у сечі пацієнта із сечокам'яною хворобою.

Метафілактика — це заходи щодо вторинного запобігання каменеутворенню, тобто виникненню рецидиву. Вона охоплює широке поле діяльності в оздоровленні таких хворих. Традиційне лікування в санаторії у строки, віддалені від виходу чи екстракції конкременту із сечовидільної системи, проводиться уже декілька десятиліть. Для цього слугують такі відомі санаторно-курортні заклади, як Трускавець, Східниця, П'ятигорськ, Єсентуки та ін.

Мета дослідження полягала у визначенні оптимальних строків метафілактики нефролітіазу у пацієнтів після оперативного видалення каменя, дистанційної літотрипсії чи самостійного його відходження із сечовидільних шляхів.

Матеріали і методи дослідження

Для аналізу було виокремлено дві групи пацієнтів із сечокам'яною хворобою, які були активно проліковані за період із 1995 по 2010 р. в санаторно-курортних закладах Трускавця.

До першої групи увійшли 269 хворих (місцеві жителі та відпочиваючі), котрим виконано оперативне видалення конкременту із сечовидільних шляхів в урологічному відділенні Трускавецької

міської лікарні. При цьому нефропієлолітотомію було проведено 65 пацієнтам, уретеролітотомію – 93, цистолітотомію – 78, видалення конкрементів вищої частини уретри – 33 особам.

За останні 15 років відбулося вдосконалення терапії таких пацієнтів із використанням малоінвазивних методів. Зокрема, у Трускавецькій міській лікарні застосовується дистанційна літотрипсія (екстракорпоральна ударнохвильова літотрипсія, ЕУХЛ), що дало змогу за цей період значно знизити частоту оперативних втручань у хворих на сечокам'яну хворобу.

Другу групу становили 5483 особи, у яких для дезінтеграції і видалення конкрементів із сечовидільних шляхів застосовували ЕУХЛ в умовах кабінету літотрипсії ЗАТ «Трускавецькурорт» і приватного кабінету літотрипсії на базі Трускавецької міської лікарні за період 1997-2010 рр. Із них у 1897 хворих були виявлені конкременти нирки, у 2947 – сечоводу, у 639 – сечового міхура.

В основу наших досліджень було покладено застосування лікувальної слабо мінералізованої води «Нафтуся» у пацієнтів обох груп. Її призначали питним курсом протягом трьох тижнів під час і після відходження фрагментів конкременту у хворих, що перенесли ЕУХЛ, та на другу добу після оперативного втручання з приводу уролітіазу (коли починав функціонувати кишечник).

Як відомо, мінеральна вода «Нафтуся» має діуретичний ефект. Крім цього, результати досліджень та випробувань лабораторії експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України у Трускавці свідчать про протизапальний, імуномодуючий вплив води «Нафтуся» на організм людей і тварин [3].

Результати дослідження та їх обговорення

У ході дослідження було проаналізовано дані щодо частоти рецидиву каменеутворення у обстежених осіб за період від 3 до 15 років після проведення ЕУХЛ чи оперативного втручання.

Необхідно зазначити, що в першій групі рецидив захворювання спостерігався у 80 (13,5%) пацієнтів, причому найчастіше він виникав протягом 5-8 років після видалення конкременту. У другій групі рецидивний нефролітіаз виявили у 520 (9,5%) хворих.

Указані показники є значно кращими від описаних у літературних джерелах, що подані у статті. У дослідженні не наведено даних стосовно лікування пацієнтів із коралоподібним нефролітіазом, оскільки активна робота з такими хворими на базі нашої лікарні не проводилася.

Висновки

Лікувальна вода «Нафтуся» – це ефективний засіб метафілактики сечокам'яної хвороби.

Призначення «Нафтуси» дає змогу значно знизити частоту рецидиву каменеутворення у хворих на уролітіаз.

Нами вперше запропоновано і застосовано лікувальну воду «Нафтуся» на найбільш ранніх строках після елімінації сечових конкрементів.

Література

1. Аксентійчук Б.І., Фецяк Я.В., Прийма О.Б., Кретчак Р.І. Наш 5-річний досвід використання амбулаторної екстракорпоральної літотрипсії та метафілактики сечового літогенезу лікувальною водою «Нафтуся» при санаторно-курортному лікуванні в Трускавці // Тези доп. Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання урології». – Чернівці, 2003.
2. Дзеранов Н.К. Лечение мочекаменной болезни: реалии сегодняшнего дня // Здоров'я України XXI століття. – 2006. – № 4. – С. 38-39.
3. Івасівка С.В. Біологічно активні речовини води «Нафтуся», їх генез та механізми фізіологічної дії. – К.: Наукова думка, 1997. – 111 с.
4. Люлько А.В., Баранник С.І., Постолов Ю.М. Дистанционная литотрипсия. – Днепропетровск: АП ДКТ, 1997. – 208 с.

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Научно-практическая конференция сексологов, андрологов и урологов Украины
«Фармакотерапия в сексологии, андрологии и урологии»

состоится 20-21 сентября 2012 г. в г. Киеве.

Заявки на доклады и материалы для публикации принимаются до 1 июня 2012 г. по электронной почте: sexology@sexology.kiev.ua (профессору Горпинченко Игорю Ивановичу).

Ассоциация сексологов и андрологов Украины
Евро-Азиатская ассоциация сексологов

Чоловічий фактор у патогенезі жіночого неплоддя

А.М. Гаврилюк, к.б.н., доцент кафедри клінічної імунології та алергології

В.В. Чоп'як, д.мед.н., професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології

А.І. Наконечний, д.мед.н., професор кафедри дитячої хірургії

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

М. Курпіш, професор, завідувач відділу імунобіології репродукції та стовбурових клітин Інституту генетики людини Польської академії наук, м. Познань, Польща

На сьогоднішній день близько 10-15% подружніх пар є неплодними. Неплоддя – це нездатність до запліднення після 12 міс статевого співжиття без застосування методів контрацепції. Розрізняють первинне (у разі неспроможності до запліднення) і вторинне (якщо вагітність не доношується) неплоддя. Термін «субфертильність» вживають як синонім неплоддя. Стосовно чоловічого фактора подружнього неплоддя існують різні точки зору. Так, на його частку припадає від 40 до 60% усіх випадків неплоддя [33].

У літературі дуже мало інформації щодо причин первинного неплоддя, натомість проблема невиношування є добре вивченою. До факторів, асоційованих із викиднями, належать генетичні, ендокринні, автоімунні, анатомічні, тромбофілічні та інфекційні. Вони зустрічаються найчастіше, залежать від віку матері та її популяційної приналежності, але при цьому їхня роль підтверджується лише у 50-60% випадків. Приблизно у половини вагітних діагностують ідіопатичні звичні викидні [8, 11].

У жінок концепція репродуктивних невдач, пов'язаних із «проблемним» партнером, загалом не є новою. Ще двадцять років тому (1981) Astin опублікував статтю про «фатальну» роль чоловіка у розвитку прееклампсії/еклампсії у жінки. Однак, на жаль, дослідження цього питання і в Україні, і за кордоном проводяться непослідовно, їх результати здебільшого є контрверсійними і тому рідко беруться до уваги широким загалом акушерів-гінекологів, з якими найчастіше контактують жінки з неплодних пар. Вашій увазі пропонується робота, що має за мету узагальнити доступні у сучасній літературі матеріали про чоловічий фактор у репродуктивних проблемах жінок.

Порушення запліднення жінки: роль чоловіка

Процес запліднення однаковою мірою залежить від якості як яйцеклітини, так і сперматозоїда. Вирішальне значення має своєчасне ретельне обстеження еякуляту чоловіка. При цьому необхідно

з'ясувати, чи виробляються у нього сперматозоїди взагалі, якщо так, то якими є їх характеристики. Подамо основні фактори, які впливають на ці процеси.

Інфекції TORCH-комплексу

Дана група причин вважається найбільш поширеною. Популяція наших сучасників постійно перебуває під впливом екзогенних та ендогенних імуносупресивних факторів, внаслідок чого рідко хто із дорослих репродуктивного віку не має набутого імунодефіциту. Інфекції TORCH-комплексу найчастіше розвиваються саме у таких імунологічно скомпрометованих пацієнтів, крім того вони додатково поглиблюють імунодефіцит.

Ці мікроорганізми впливають на фертильність, спричиняючи непрохідність сім'явивідних протоків і маткових труб, втрату вагітності, справляють суттєвий вплив на перинатальну смертність. *Chlamydia*, *Mycoplasma* та *Ureaplasma spp.* однаковою мірою негативно діють на фертильність як жінок, так і чоловіків [5]. Збудники *Chlamydia spp.* можуть призвести до неплоддя викликаючи атрофію яєчок, епідидиміт, орхіт, обструкцію сім'явивідних протоків. Вони здатні виступати як тригер утворення антиспермальних антитіл у чоловіків [24]. Існують дані, що продукція антиспермальних антитіл і супутнє імунне неплоддя посилюються у *Ureaplasma*-позитивних пацієнтів. Більше того, ці інфекції можуть спричинити зміни кількості сперматозоїдів, параметрів їх рухливості, густини сперми. Це відбувається тому, що дані захворювання викликають збільшення кількості вільних кисневих радикалів, що в свою чергу пошкоджує структуру сперматозоїдів, ослаблює їх здатність до капацитації і запліднення ооцитів. Інфекції TORCH-комплексу, особливо зі збудником *Chlamydia*, підвищують імовірність лейкоцитоспермії. Відомо, що *Chlamydia*, *Mycoplasma* та *Ureaplasma*-асоційовані інфекції є причиною невдалих спроб запліднення *in vitro* (IVF) [18].

Chlamydia trachomatis – бактерія, яка у більшості випадків викликає порушення репродуктивної функції людини. За даними ВООЗ, нею

інфіковано близько 90 млн людей у світі. Результати вивчення впливу цієї інфекції на чоловічу репродуктивну систему є суперечливими. Дослідження *in vitro* показали, що експозиція сперматозоїдів до аліментарних тілець хламідій призводила до передчасної смерті сперматозоїдів від апоптозу. Такі ж результати отримані при дослідженнях *in vivo*. Ця інфекція спричиняла підвищення рівня фрагментації ДНК у сперматозоїдах. Таким чином, можна впевнено говорити про участь цього мікроорганізму в патогенезі чоловічого непліддя. Рекомендується визначати наявність ДНК хламідій за допомогою полімеразної ланцюгової реакції у сечі. Цей метод має велику діагностичну цінність, що пояснюється відсутністю інвазії в організм для забору біологічного матеріалу. У неплідних пар еякулят досліджують згідно із встановленим протоколом, і ми переконалися, що оптимальним є визначення наявності хламідій у цих зразках [13]. При обстеженні чоловіків із непліддям в анамнезі більше чотирьох років вищезгадані мікроорганізми були виявлені лише у таких біологічних рідинах: тільки в сечі – у 20% пацієнтів, а тільки в сім'яній рідині – у 66% [14]. Проведення ранньої діагностики і терапії може запобігти розвитку ускладнень. Однак результати досліджень показали, що немає статистично достовірної відмінності між плідними та неплідними парами в тому, скільки часу тривав вплив цих інфекцій на параметри сперматозоїдів та виникнення непліддя. Збудники цієї інфекції здебільшого були виявлені у плідних пар. Неплідні пари, які проходили курс обстежень, швидше їх виявляли і лікували [18].

Нині доведено, що генітальний герпес, який викликається вірусом простого герпесу 1-го та 2-го типів, впливає на внутрішньоутробний розвиток плода, хоча даних щодо ролі герпесвірусів у порушенні функції як жіночої, так і чоловічої репродуктивної системи недостатньо. Маловивченим залишається питання щодо впливу на фертильність чоловіка інфекцій, спричинених вірусами простого герпесу, з атипичним і безсимптомним перебігом. В еякулаті інфікованих чоловіків спостерігали зниження концентрації сперматозоїдів і збільшення їх кількості з мікроголівками та цитоплазматичною краплею на шийці. Отримані дані дозволяють припустити, що віруси простого герпесу порушують сперматогенез та диференціацію сперматозоїдів [1]. У інфікованого цитомегаловірусом (ЦМВ) чоловіка уrogenітальний тракт є головним резервуаром цього збудника. Доведено, що ЦМВ присутній у цитоплазмі сперматозоїдів у 5-10% чоловіків. Хронічна ЦМВ-інфекція спричиняє зміни рівня цитокінів сім'яної рідини, що може впливати на формування партнер-специфічної мукозальної толерантності. Це відкриває новий напрямок досліджень взаємодії між жінкою та її партнером-чоловіком [12].

Генетичні аспекти сперматогенезу та диференціації сперматозоїдів

Незважаючи на інтенсивні дослідження генетичних причин чоловічого непліддя, поступу в їх діагностиці та лікуванні практично немає. Розвиток генітального тракту та вторинних статевих ознак залежить від наявності яєчок чи яєчників і присутності чи відсутності гена SRY в регіоні Y-хромосоми (sex determining region of Y), який визначає стать. Цей ген відповідає за розвиток простати і зовнішніх геніталій чоловіка [25]. Багато чоловічих факторів непліддя мають ідентифіковане генетичне підґрунтя. Найчастіше це мікрodelеції Y-хромосоми (в регіоні фактора азооспермії – AZFc-мікрodelеції), аномалії каріотипу (синдром Клайнфельтера) чи мутації обох алелів гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), від яких залежить етіологія порушень репродукції. Генетичні діагностичні методи включають аналіз родоходу і хромосом, оцінку одиничних дефектів генів та вивчення «безладдя» в геномі (числа копій генів або мутацій, важливих для встановлення діагнозу) [35].

Подамо основні генетичні дефекти, які зумовлюють відсутність у чоловіка сперматозоїдів. У першу чергу це муковісцидоз (cystic fibrosis, CF) та вроджена відсутність прохідності сім'япроводів (congenital absence of the vas deferens, CAVD). Вони відносяться до групи захворювань, викликаних мутаціями CFTR. CF – це в основному ринопульмонологічне захворювання. Також воно може супроводжуватись гастроінтестинальними порушеннями, обструктивною азооспермією та синдромом втрати солі. Вроджена непрохідність сім'явидвідних протоків діагностується у чоловіків із азооспермією (відсутністю сперматозоїдів в еякулаті) та повною їх відсутністю (у фіброзних тяжах можна знайти їх рудименти). Підтвердження діагнозу вимагає проведення молекулярної генетичної діагностики для виявлення мутацій CFTR. Понад 95% чоловіків із CF є неплідними з причини азооспермії та непрохідності сім'япроводів, які або відсутні, або атрофовані чи фіброзні. Тіло і хвіст епидидимуса та сім'яних пухирців патологічно змінені або відсутні [28].

Мозаїцизм – це присутність в одному організмі двох або більше клітинних ліній, які походять із однієї стовбурової клітини, але мають різну хромосомну конституцію. Фенотип мозаїцизму 45,X/46,XY краще діагностується у жінок із дисгенезією гонад, синдромом Тернера, а також у чоловіків зі змішаною дисгенезією гонад, при чоловічому псевдогермафродитизмі та в деяких випадках у здорових чоловіків. При цьому захворюванні у них визначають азооспермію та різні види олігозооспермії. Їх можна виявити, провівши каріотипування та аналіз мікрodelецій Y-хромосоми (за наявності нормального фенотипу). У чоловіків із каріотипом 45,X/46,XY спостерігається підвищений ризик неоплазії яєчок [22].

Існують окремі гени, асоційовані з такими формами непліддя, як гіпогонадотропний гіпогонадизм (специфічний генетичний дефект, що переважно стосується гіпоталамуса, а не гіпофіза) та синдром Кальмана (інактивуюча мутація гена KAL-1 – адгезивного білка, який бере участь у синаптогенезі) [35].

Викидень у жінки: роль чоловіка

Зазвичай, викидні у жінок мають мультифакторіальну природу. Серед найважливіших їх причин виділяють якість сперми, хромосомні аномалії та вік батьків. Понад 50% спонтанних викиднів у I триместрі вагітності асоційовані з генетичними аномаліями плода [38]. Виникнення решти пов'язують із впливом маловивчених факторів – патологічних процесів в еякуляті.

Запалення чоловічих статевих органів

Екскреторно-токсичне непліддя чоловіків формується при хронічному запаленні в простаті, сім'яних пухирцях, сечовивідному каналі. Так, у вищевказаних органах виникають застійні вогнища, у яких тривалий час розвивається патогенна мікрофлора. Це у свою чергу викликає явище патоспермії, зумовленої впливом токсинів бактерій та слизу, зміною рН еякуляту в лужний бік, розладами функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі, порушеннями метаболізму тестостерону в простаті, продукції гонадотропінів як основних стимуляторів сперматогенезу у чоловіків, автоімунізацією, змінами ферментного та ізоферментного спектра еякуляту [4].

Запальні процеси впливають на якість сперматозоїдів. Для аналізу класичних параметрів спермограми визначали кількість лейкоцитів, рівень еластази, апоптичні маркери (асиметричні зміни у фосфоліпідах мембрани, мітохондріальному мембранному потенціалі [ММР], інтегрованості ДНК), а також внутрішньоклітинні вільні кисневі радикали. Збільшене число лейкоцитів було асоційоване зі зниженням концентрації сперматозоїдів і їх рухливості та порушенням нормальної морфології. Некроз сперматозоїдів та денатурація ДНК при лейкоцитоспермії посилюються, а кількість сперматозоїдів з нормальним ММР зменшується. Нормальна кількість лейкоцитів (≥ 1 млн/мл) не корелювала з жодним із вищеперелічених патологічних параметрів спермограми [40].

Загалом сьогодні активно проводиться вивчення впливу вільнорадикального окислення на процеси репродукції. У ході досліджень визначено, що вільні кисневі радикали накопичуються у чоловіків із запальними захворюваннями статевих органів та безпліддям. Серед причин збільшення продукції вільних кисневих радикалів виділяють спосіб життя (куріння, надлишок маси тіла, дефіцит вітамінів-антиоксидантів), запалення, цукровий діабет. Активація вільнорадикальних механізмів і дисбаланс про- і антиоксидантних

систем відіграють основну роль у патогенезі чоловічого непліддя при інфекційно-запальних захворюваннях (наприклад простатиті), варикоцеле, автоімунних реакціях проти сперматозоїдів, дії хлорорганічних полютантів [2]. Надлишок вільних кисневих радикалів (оксидативний стрес) може негативно впливати на сперматозоїди, а саме пошкоджувати їхній генетичний матеріал та мембрани. Для захисту від пошкодження в еякуляті функціонує потужна антиоксидантна система (супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, каталаза). Резерв антиоксидантного захисту в еякуляті фертильних чоловіків більш високий, ніж у неплідних [7]. Проведені *in vivo*, *in situ* та *in vitro* дослідження показали, що внаслідок реакції природженого імунітету на бактерії зростає кількість лейкоцитів та прозапальних цитокінів. У макрофагах активізуються лізосомальні ферменти, розвивається оксидативний стрес і це погіршує якість сперматозоїдів. Цей механізм можна представити у такій схемі: запалення → продукція прозапальних цитокінів (інтерлейкінів 1 β , 6, 8, фактора некрозу пухлини α) → зниження рівня каталази → підвищення рівня ксантиноксигенази → зменшення кількості сперматозоїдів та їх рухливості. Спостереження за оксидативним балансом (співвідношення між прооксидантними [мієлопероксидаза і ксантиноксидаза] та антиоксидантними [супероксиддисмутаза та каталаза] ферментами) також може бути корисним у пошуках причин ідіопатичного чоловічого непліддя. Оксидативний стрес у сім'яній рідині може призвести до викидня. Зв'язок між оксидативним стресом, якістю сперми та його можливим патологічним впливом на перебіг вагітності потрібно продовжувати досліджувати [23].

Загальний стан здоров'я чоловіка

При первинному обстеженні чоловіків із неплідних сімей велике значення мають збір анамнезу, проведення ультрасонографії яєчок, спермограми. Також особливу увагу слід звернути на бактеріальний посів сперми. Крім того, до такого обстеження часто відносять посткоїтальний тест, але слід зауважити, що його результати мають низький рівень доказовості щодо визначення причин непліддя [17].

Анатомічні вади у чоловіка. На плідність чоловіка впливають урологічні операції, такі як вазектомія і відновна операція після неї, а також операція при варикоцеле [31] та орхіпексія [39], які справляють негативний ефект на сперматогенез.

Гіпоплазія яєчок може бути наслідком затримки їх опускання в калитку, порушення ембріонального розвитку гонад, первинного, вторинного і третинного гіпогонадизму. Нерідко гіпоплазія яєчок виникає в результаті перенесених запальних процесів органів статевих системи: вірусного паротиту, ускладненого орхітом, імунного орхіту, бактеріального орхоепідиміту. Надалі у таких пацієнтів виявляють патоспермію та непліддя [6].

Соматичні хвороби. Результати досліджень, у яких здійснювали порівняльну оцінку кількості лейкоцитів у периферичній крові та сперматозоїдів у сім'яній рідині, свідчили, що низький рівень лейкоцитів у крові корелює зі зменшенням числа сперматозоїдів у спермі та зниженням їх рухливості. Учені пов'язують це з тим, що гомеостаз – наслідок функціонування багатьох органів і систем, який впливає на репродуктивну систему чоловіка, жінки та їхніх нащадків. Порушення картини крові асоційоване зі суттєвим зниженням параметрів сперми [15].

Ученими доведено, що у чоловіків із поганим станом здоров'я (які мали дружин із викиднями в анамнезі) показники функції сперматозоїдів, такі як гіпоосмотична рухливість (hypo-osmotic swelling), акросомальний статус (acrosomal status) та деконденсація нуклеарного хроматину (nuclear chromatin decondensation), були зниженими. При заплідненні такими сперматозоїдами яйцеклітини розвивався дефектний ембріон, що в результаті призводило до викидня. Нормальна рухливість сперматозоїдів не завжди вказує на їх нормальну функцію [34].

Чоловіки з онкопатологією, псоріазом, ревматичними захворюваннями часто лікуються метотрексатом. Учені довели, що цей препарат викликає зменшення числа сперматозоїдів та погіршення їх якості [16]. Терапевти помітили, що всі цитотоксичні ліки можуть негативно впливати на рівень гормонів та сперматогенез у чоловіків.

Було обстежено 30 пацієнтів чоловічої статі, яким у дитинстві призначали циклофосфамід. У шести з них у дорослому віці реєстрували азооспермію, у дев'яти – олігоспермію, а у решти з нормальною кількістю сперматозоїдів була змінена густина сперми, знижена рухливість клітин та зменшене число нормальних форм. У пацієнтів, чоловіків яких приймали азатіоприн, із 57 вагітностей три закінчилися викиднями, а одна дитина мала дефект нервової трубки. Сульфасалазин індукує олігоспермію, порушення рухливості сперматозоїдів та збільшення їх числа із патологічною формою. На щастя, після відміни препарату ці показники покращуються [20].

Цукровий діабет (стан хронічної гіпоглікемії) є головною причиною тяжкої мікро- та макро-васкулярної патології. У разі розвитку цього захворювання окислення ліпідів, білків та ДНК з часом зростає. Існують повідомлення про мутації мітохондріальної ДНК в тканинах, що свідчить про залежність від оксидативного стресу мітохондріальні пошкодження. За наявності цукрового діабету оксидативний стрес може спричинити різного роду порушення статевих функцій у чоловіків: сексуальні розлади, імпотенцію, зниження запліднюючого потенціалу сперматозоїдів, а саме зниження рухливості, концентрації, патологічну морфологію сперматозоїдів, патологію сім'яної рідини. У чоловіків із цукровим діабетом визна-

чають знижений рівень тестостерону в сироватці крові внаслідок дисфункції клітин Лейдіга [9].

Гени чоловіка, пов'язані з викиднями у жінки

Здебільшого генетичним підґрунтям викиднів виступає хромосомна патологія та окремі спадкові фактори, які формують їх ризик [35].

Найбільш поширеною хромосомною патологією є транслокації – структурні хромосомні аберації, що виникають в результаті злиття центромер акроцентричних хромосом. Таке може відбутися між гомологічними та негомологічними хромосомами. У людській популяції вони зустрічаються з частотою 0,1%. Такі транслокації знайдено у 1,1% пар зі звичними викиднями та у 2-3% неплодних чоловіків [21]. Транслокації можуть проявлятися у найбільш клінічно значущих формах. Їх збалансована форма не дає фенотипічного ефекту, а незбалансована – впливає на фенотип та виживання плода. Незбалансована транслокація характеризується хромосомною сегрегацією під час гаметогенезу і може спричинити викидень. Що стосується збалансованих хромосомних перебудов, то вони можуть належати до групи факторів, які призвели до викидня, але не бути єдиною його причиною. Ще одним видом хромосомних порушень, пов'язаних із викиднями, є патологія 45X, трисомія та поліплоїдія [35].

До групи окремих генетичних факторів належать так звані батьківські небезпечні гени. Потрібно вивчати родовід чоловіка щодо виявлення у його предків кардіоваскулярних хвороб (зокрема артеріальної гіпертензії), які можуть передатися плоду. Чоловіча (або плодова аутосомальна) генетична тромбофілія також може спричинити викидень у жінки, мертвонародження, порушення внутрішньоматкового росту плода (intrauterine growth restriction) та прееклампсію [35].

Нові імунгенетичні фактори ризику викиднів

Двонаправлений транспорт клітин, властивий вагітності, після пологів може проявитися персистенцією малих кількостей алогенних клітин як у матері, так і у її нащадка. Ці мандруючі клітини можуть індукувати материнську та плодову цитотоксичність Т-лімфоцитів, спрямовану проти успадкованих батьківських та неуспадкованих материнських алоантигенів. До них відносяться певні лейкоцитарні антигени (human leucocyte antigen, HLA) та мінорні антигени гістосумісності (mHAG). Матерів та їх нащадків було обстежено з метою виявлення у них цитотоксичних Т-лімфоцитів проти успадкованих батьківських алоантигенів, спрямованих проти Y-хромосомних mHAG. Отримані результати свідчать, що понад 40% обстежених жінок мали чоловічий мікрохимеризм, але не всі типи клітин були асоційовані із mHAG-специфічною алоімунною толерантністю в порівнянні з жінками-донорами. Також вивчали регуляторно-супресорні Т-лімфоцити (T-reg), специфічні до

пептиду H-Y, який презентується молекулами класу II системи HLA. Не знайдено кореляції між присутністю H-Y-специфічних T-reg та виявленням циркулюючих чоловічих клітин. CD8+ та/або CD4+ T-reg H-Y-специфічні клітини реєстрували у жінок із ускладненим перебігом вагітності. Проте мікрохімеризм по чоловічій лінії не завжди означає, що у жінки будуть викидні [37].

На долю первинних звичних викиднів припадає 65% усіх випадків, вторинних – 35%. Вторинні звичні викидні на відміну від первинних провокуються пологами, які посилюють трансфер плодових клітин у кровоток матері. Матері хлопчиків частіше імунізуються специфічним чоловічим пептидом H-Y. Пептид H-Y – це, іншими словами, особливий фетальний антиген, що циркулює у материнській крові. Відповідь імунної системи матері, у якої перша вагітність була плодом чоловічої статі, на його антиген проявляється у продукції антитіл проти пептиду H-Y. H-Y-антигени презентуються HLA-антигенами I (HLA-A1, -A2, -A33, -B7, -B8, -B52, -B60) та II (HLA-DQ5, -DRB1*15, -3*0301) класів. Якщо вони презентуються HLA-антигенами II класу, виношування має гірший прогноз, а якщо HLA-антигенами I класу і вагітність плодом чоловічої статі, то ймовірність успіху може становити понад 62%. Фетальні мікрохімеричні клітини, фетальні антигени та H-Y-специфічні Т-лімфоцити пам'яті персистують і в постнатальному періоді. Наявність у матері антитіл проти HLA-антигенів батька асоціюється із невиношуванням взагалі, а наявність антитіл проти H-Y-антигенів означає, що успішно виношуватимуться плоди жіночої статі. Результати проведених імуногенетичних та імунологічних досліджень підтверджують гіпотезу, що аберантна материнська імунна відповідь проти H-Y-антигенів відіграє негативну роль у виникненні вторинних звичних викиднів [29].

Чоловік як фактор ризику прееклампсії

Протягом останніх двох десятиліть були визначені потенційні чоловічі фактори, які відносно підтверджують їх «фатальну» роль у розвитку прееклампсії/еклампсії у жінок.

1. Епідеміологічні дослідження підтверджують, що вік чоловіка є фактором ризику, який подвоюється, якщо обоє батьків старше 45 років. До гіпотез, які це пояснюють, відноситься підвищення ступеня пошкодження ДНК у сперматозоїдах чоловіка і, можливо, їх патологічні зміни.

2. У жінки, чоловік якої має обтяжений родинний анамнез щодо раннього розвитку кардіоваскулярних захворювань, в т.ч. артеріальної гіпертензії, спостерігається підвищений ризик розвитку прееклампсії.

3. Зайва вага чоловіка є важливим фактором ризику для виношування вагітності, оскільки асоційована зі зменшенням гестаційного віку дитини [12].

Фрагментація ДНК у сперматозоїдах

Генетично детермінована інтегральність (цілісність) чоловічої статевої клітини дуже важлива для успішної та здорової вагітності. Літературні дані свідчать, що важливим показником фертильності сперми є кількість у ній сперматозоїдів із масивними фрагментаціями ДНК. Фрагментація ДНК у сперматозоїдах позначається аббревіатурою SDF (sperm DNA fragmentation) і є одним із найважливіших параметрів обстеження чоловіка в парі з тривалою історією репродуктивних невдач. Ця фрагментація може бути результатом поломки нерепарованої ДНК, яка виникає внаслідок процесу ремоделювання хроматину або деградації ДНК при апоптозі сперматозоїдів. Оксидативний стрес також може індукувати SDF, якщо утворення реактивних форм кисню (reactive oxygen species) переважає над утилізуючою їх антиоксидантною активністю відповідних ферментів [27]. Оскільки фрагментація ДНК негативно впливає на прогресування вагітності, було зроблено висновок, що ця проблема є комбінованою як у чоловіка (пошкоджене ДНК), так і в жінки (здатність відновити ДНК). Потрібно далі вивчати фактори, які на це впливають [27].

Поліморфізм антигенів сублокусів HLA-C та HLA-G у партнерів – фактор ризику прееклампсії

Прееклампсія – це ускладнення вагітності, при якому виникають гіпертензія, набряки і/або протеїнурія. Вона характерна виключно для людей і не зустрічається серед інших вищих ссавців. Для пояснення цього висунуто багато гіпотез. Найбільш приваблива з них полягає в тому, що жінка на відміну від тварин не може ідентифікувати чоловіка, який підходить їй до пари. Виною тому є втрата людиною здатності розпізнавати феромони (а всі феромони асоційовані з головним комплексом гістосумісності [major histocompatibility complex, MHC]). Порівняння даних, отриманих на тваринних моделях, з людськими показали, що селекція партнерів жінкою на основі залучення нюху могла б сприяти у пошуку чоловіка, гетерозиготного з нею за антигенами HLA (MHC) (1997). L. Brunori описала статистично достовірне підвищення HLA-DR гомозиготності та скорочення антигенної різноманітності в подружніх пар, у яких вагітність жінки обтяжена прееклампсією, у порівнянні з контрольними (2003). Однак практична реалізація стратегії цього потенційного жіночого розпізнавання неможлива [12].

Цитотрофобласт експресує антигени неklasичних сублокусів HLA-G та HLA-E і тим самим забезпечує материнську імунну толерантність до плода. Антигени сублокусу HLA-G на трофобласті перешкоджають розпізнаванню його як чужорідного, запобігають NK-опосередкованій клітинній цитотоксичності та беруть участь у судинній адаптації в плацентарному ложі, що сприяє успіху вагітності. NK-клітини експресують інгібуючі

та активуючі кілерно-клітинні імуноглобуліно-подібні рецептори (KIR), здатні розпізнавати молекули I класу системи HLA (наприклад батьківські, які успадкувалися плодом). Людина має велику різноманітність NK-KIR-гаплотипів та поліморфізм індивідуальних локусів. Усі жінки експресують KIR на децидуальних клітинах, ці рецептори здатні розпізнавати молекули класу I HLA (нагадаємо, що крім неklasичних, перелічених вище, до цього класу входять класичні сублокуси A, B та C). Антигени класичного сублокусу HLA-C практично не активують клітинну цитотоксичність і є поліморфними. Проте, якщо під час кожної вагітності будуть контактувати між собою різні плодові антигени HLA-C (похідні від батька) та материнські KIR, наявні на її NK-клітинах, можуть не проявлятися їх активуючі властивості. Таким чином, мати, яка втратила більшість або всі активуючі KIR-рецептори (генотип AA) і носить плід із антигенами HLA-C з групи HLA-C2, має реальний ризик виникнення прееклампсії [12].

Подружня вірність як профілактика прееклампсії

Раніше більшість дослідників стверджувала, що регулярне статеве життя знижує ризик прееклампсії. Тоді мова йшла про тривалу експозицію до сперматозоїдів біологічного батька. У 2004 р. було обстежено жінок, які перед одруженням мали статеві контакти із різними партнерами. Результати дослідження показали, що тривалість статевих відносин таких жінок саме з біологічним батьком їхніх дітей не була асоційована з ризиком виникнення прееклампсії. Попередні статеві контакти із різними партнерами швидше можуть впливати на формування інших ускладнень вагітності, таких як патологія маткових артерій чи гестаційна гіпертензія. Протягом більш тривалого співжиття пари розвивається материнська мукозальна толерантність до батьківських антигенів. Депозити сперматозоїдів у жіночому статевому тракті запускають каскад клітинних та молекулярних процесів, які створюють класичну запальну відповідь. У реалізації останньої бере участь синтезований у сім'яних пухирцях трансформуючий фактор росту β (transforming growth factor β , TGF- β). У сім'яній рідині він існує у двох формах – розчинній (у п'ять разів більш концентрований, ніж у крові) та у зв'язаній зі сперматозоїдами. TGF- β зумовлює сильну імунну відповідь із залученням Т-хелперів 2-го та 3-го порядку проти спермальних антигенів. Оскільки не запускається активація Т-хелперів 1-го порядку, не утворюється надлишок цитотоксичних Т-лімфоцитів, що запобігає пошкодженню сперматозоїдів [12].

Фактором ризику, окрім зміни партнера, є короткий інтервал між пологами. Друга вагітність матиме гармонійний перебіг, якщо перша була від того самого чоловіка та минула без ускладнень. Також слід враховувати, чи народився чоловік від вагіт-

ності, ускладненої прееклампсією. Якщо у жінок таких чоловіків настає вагітність плодом чоловічої статі, існує ризик передчасних пологів.

Якщо характеризувати прееклампсію, пов'язану з чоловічими факторами ризику, то переважно це буде її тип, асоційований із дефективною плацентациєю [12].

Подружня вірність також має велике значення у попередженні зараження інфекціями, що передаються уrogenітальним шляхом. У групі жінок із викиднями вивчали ген, відповідальний за синтез манозозв'язуючого лектину 2 (mannose-binding lectin 2, MBL2). Манозозв'язуючий лектиновий шлях індукції системи комплементу активується, якщо MBL2 розпізнає та зв'язується з такими карбогідратами, як манозо- та N-ацетилглюкозамін-збагачені олігосахариди, що присутні на бактеріях, вірусах, грибах і паразитах. Дефіцитні за MBL2 гаплотипи у жінок можуть бути асоційовані з підвищеним ризиком церебрального паралічу при вірусній інфекції та викиднів. Це один із можливих шляхів, якими певні віруси, зокрема ЦМВ, призводять до викидня чи прееклампсії більш тяжкого ступеня. Як доведено, ЦМВ-інфекція погіршує функціональний стан клітин цитотрофобласта та його інвазію внаслідок зниження експресії на ньому рецепторів до $\alpha 1\beta 1$ -інтегрину та антигенів HLA-G [3, 12].

Геномний імпринтинг також може бути включений у патогенез прееклампсії. Ідентифіковано відповідний локус на хромосомі 10q22.1. Аналіз гаплотипів показав ефект батько-предок: максимальний розподіл алелей, який може подіяти на сиблінгів, знайдено в алелях материнського походження у всіх родинах, але не в алелях батьківського походження. Наприклад, інсуліноподібний фактор росту 2 (insulin-like growth factor 2, IGF2) є важливим чинником інвазії трофобласта та функцій плаценти. Якщо в батьківському гені, який кодує IGF2, є нуклеотидні поліморфічні зміни, це також асоційовано з ризиком викиднів (2010) [12].

Чи завжди допомагають допоміжні репродуктивні технології?

Застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) стає дедалі ширшим. Існує багато сучасних удосконалених методів, створених для того, щоб вчасно запобігти ускладненням і забезпечити успішний перебіг вагітності. До них належать інтрацитоплазматичне введення сперматозоїда (IntraCytoplasmic Sperm Injection, ICSI), донатія сперматозоїдів та яйцеклітин тощо. Преімплантацийна генетична діагностика ембріонів покликана виявити можливі порушення (наприклад хромосомну патологію) ще перед трансфером зародка в матку [19, 26, 32, 36]. Однак у деяких випадках слід задуматися, чи плановане використання ДРТ показане в тому чи іншому конкретному випадку.

Перед застосуванням ДРТ потрібно враховувати певні фактори, які надалі можуть вплинути на

перебіг вагітності. Необхідно особливо уважно обстежувати партнерів старшого віку, виключити наявність пухлини яєчок у чоловіків та гормональнозалежних новоутворень у неплідних жінок. Особам молодшого віку бажано змінити спосіб життя (вживати ненасичені жири, зменшити експозицію до тютюну та інших токсинів). Після первинного обстеження слід запропонувати проєкт стимуляції яєчників і застосування ДРТ (внутрішньоматкову інсемінацію, запліднення *in vitro*, ICSI) [30].

Якщо чоловік мав в анамнезі запальні захворювання статеві сфери, то перелік методів його обстеження слід розширити. У разі якщо бакпосів еякуляту чи соку простати покаже наявність піогенних інфекцій, необхідно проаналізувати ДНК у сперматозоїдах. Вільні кисневі радикали, які присутні в надмірній кількості в такому еякуляті, пошкоджують ДНК хромосом та ініціюють апоптоз сперматозоїдів, що призводить до різкого погіршення функцій цих клітин. Якщо за допомогою інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїдом, який містить пошкоджену ДНК, запліднити яйцеклітину, часто порушується розвиток зародка. Може статися викидень, утім, якщо припустити, що дитина все-таки народиться, пошкоджена ДНК може проявитися генетичними дефектами [2].

Стало відомо, що генітальний герпес формує капсиди не тільки у ядрі інфікованого сперматозоїда, але і в його цитоплазмі. У такому випадку не відбувається формування інфекційних вібріонів, але вірусна ДНК залишається у зрілих сперматозоїдах, що визначено при гібридизації *in situ* з молекулярними зондами з ДНК вірусу простого герпесу. Є дані про його виявлення в абортіваному матеріалі при спонтанних викиднях. У жінок, запліднених цими сперматозоїдами, невиношування може трапитися як після штучної інсемінації, так і після екстракорпорального запліднення [3].

Поява фрагментованої ДНК у сперматозоїдах може бути раптовою, коли еякулят виділяється після мастурбації та препарування зразків для ДРТ. Особливо важливо вивчати цей показник у пар, які в анамнезі мали низьку якість ембріонів або нормальні ембріони, що погано імплантувалися. За даними літератури, вагітність має сприятливий прогноз, коли фрагментація ДНК в зразках сперми нижче 30%. При застосуванні кріоконсервованих сперматозоїдів донора потрібно враховувати, що клітини пошкоджуються, в т.ч. і їх структура (мембрани, мітохондрії, ДНК). Відомо, що в ДРТ також часто використовують донорські яйцеклітини. Здоровий ооцит здатний виправляти пошкоджене ДНК у сперматозоїдах, але при цьому також втрачає у своїй якості. Загалом якість ооцита найбільше залежить від віку жінки, стану яєчників та ендокринного статусу загалом [27].

Окремою проблемою виступає застосування в ДРТ сперматозоїдів, отриманих методом екстракції з яєчок. У дослідженні вивчали залежність між віком пацієнтів із крипторхізмом в анамнезі, яким виконували орхідопексію в дитинстві, та якістю сперматозоїдів у них в дорослому віці, в т.ч. і отриманих внаслідок екстракції з яєчок (testicular sperm extraction, TESE). Було обстежено 42 пацієнти, які готувалися до запліднення *in vitro* і мали в анамнезі крипторхізм (у 40 чоловіків – двосторонній, у двох – односторонній). Хворих розподілили на дві групи – на тих, кому робили орхідопексію у віці до десяти років і після. Загальне число повернення до норми показників спермограми становило 59,5%. Не знайдено відмінностей у покращанні спермограми, заплідненні, імплантації, вагітності чи народженні живого плода між цими двома групами. Отримані дані переконують, що вік, у якому було зроблено орхідопексію, не впливає на якість отриманих внаслідок екстракції з яєчок сперматозоїдів. Однак, оскільки двосторонній крипторхізм супроводжується секреторною дисфункцією яєчок, потрібно враховувати, що нормалізація структури і функції сперматозоїдів ніколи не буде повною. У кращому випадку в пацієнтів із двостороннім крипторхізмом в анамнезі повноцінні клітини становитимуть 60% від усіх, що утворюються [39].

Іншими дослідниками доведено, що ризик прееклампсії у три рази вищий у жінок, запліднених методом ICSI сперматозоїдами, отриманими хірургічно (у чоловіків із повною азооспермією) [12]. Важливою проблемою пар, яким проводили процедуру ICSI, є тотальні втрати репродукції (total fertilization failure). За різними даними, після запліднення *in vitro* це явище спостерігали у 5-20% пар [10]. З іншого боку, ще одне трактування етіології втрат репродукції полягає в тому, що яйцеклітина може бути запліднена за допомогою ICSI сперматозоїдом чоловіка, який мав, наприклад, погані морфологічні чи функціональні характеристики, або сперматозоїдом донора. У будь-якому випадку вона втрачає здатність активізувати злиття зі сперматозоїдом, яку мала би проявляти за природних умов [10].

Ми навели лише декілька фактів та гіпотез, взятих із вітчизняних і закордонних літературних джерел. Проте вони мають велике значення, оскільки отримані у тяжкій та прецензійній роботі лікарів над розробкою й упровадженням ДРТ, які постійно вдосконалюються і просто зобов'язані відійти від стереотипів. Ми будемо дуже раді, якщо порушена нами проблематика чоловічих причин у патогенезі жіночого непліддя знайде небайдужий відгук у читачів. Запрошуємо всіх до обміну досвідом та наукової дискусії.

Список літератури у кількості 40 джерел знаходиться в редакції журналу

Про вдосконалення надання медичної допомоги особам, які потребують зміни (корекції) статевої належності

Наказ МОЗ України від 03.02.2011 р. № 60*

Медико-біологічні та соціально-психологічні показання для зміни (корекції) статевої належності

1. Медико-біологічними та соціально-психологічними показаннями для зміни (корекції) статевої належності є неможливість соціальної та психологічної адаптації пацієнта в суспільстві за умови збереження статі, зафіксованої при народженні, і сприятливий прогноз для адаптації при зміні (корекції) статевої належності.

2. Зазначені показання можуть бути встановлені за умови:

- наявності порушень формування статевої самосвідомості до 3-4-річного віку;
- наявності стійко сформованої трансформації статевої самосвідомості, підтвердженої при клінічному психіатричному обстеженні діагнозом «транссексуалізм»;
- відсутності психічної патології, що може проявлятися бажанням змінити стать (за результатами обстеження як мінімум протягом місяця у стаціонарних умовах психіатричного закладу);
- відсутності гомосексуалізму, трансвестизму або сексуальних розладів як провідного мотиву для зміни (корекції) статевої належності;
- наявності перспективи достатнього рівня соціальної адаптації в нових умовах життя в майбутньому (за висновком психолога за довільною формою);
- наявності соціальної зрілості для прийняття рішення щодо зміни (корекції) статевої належності, а також здатності адекватного проходження подальшої соціальної адаптації;
- відсутності делінквентної поведінки;
- наявності і достатнього ступеня вираженості ендокринних, морфологічних, нейрофізіологічних, психологічних і фізичних ознак бажаної статі;
- динамічного спостереження у лікаря-сексopatолога за місцем проживання не менше одного року.

3. Медико-біологічними та соціально-психологічними протипоказаннями для зміни (корекції) статевої належності є:

- невідповідність хоча б одній з умов, зазначених у пункті 1;
- вік до 18 років;
- наявність дітей віком до 18 років;
- перебування пацієнта у шлюбі на час розгляду комісією його заяви;
- наявність ендогенного захворювання з фазом транссексуалізму;
- гомосексуалізм, трансвестизм на фоні трансформації статевої ролі;
- сексуальні розлади як провідний мотив для зміни (корекції) статевої належності;
- наявність будь-яких сексуально-перверсивних тенденцій;
- грубі порушення соціальної адаптації (відсутність роботи, постійного місця проживання, алкоголізм, наркоманія, антисоціальна поведінка тощо);
- психологічні особливості, що ускладнюють (або унеможливають) соціально-психологічну адаптацію у бажаній громадянській статі;
- ступені дезадаптації, що потребують для корекції поведінки застосування психотропних препаратів;
- морфологічні особливості, що ускладнюють (або унеможливають) адаптацію у бажаній статі (гермафродитизм, порушення розвитку статевих органів тощо);
- неможливість проведення ендокринної або хірургічної зміни (корекції) статевої належності у зв'язку з наявністю тяжких соматичних захворювань;
- виражене зниження інтелекту для адекватної оцінки можливих ускладнень;
- незгода особи, яка потребує зміни (корекції) статевої належності, з обсягом діагностично-лікувальних заходів щодо зміни (корекції) статевої належності, рекомендованих комісією.

Положення про комісію з питань зміни (корекції) статевої належності

1. Загальні положення

1.1. Комісія з питань зміни (корекції) статевої належності створюється з метою вдосконалення

* Із повним текстом наказу можна ознайомитися на сайті: www.moz.gov.ua

надання медичної допомоги особам, які потребують зміни (корекції) статевої належності.

1.2. Склад комісії затверджується наказом МОЗ.

1.3. Комісія, базуючись на результатах обстежень, остаточно підтверджує наявність або відсутність у пацієнта транссексуалізму і вирішує питання щодо доцільності проведення коригувальних (хірургічних або гормональних) утручань для зміни (корекції) статевої належності та їх обсягу.

1.4. Особи, які висловили бажання провести зміну (корекцію) статевої належності поза межами України, отримують рішення комісії особисто.

1.5. Пацієнти, яким проведено зміну (корекцію) статевої належності, а через певний час у них виникли ті чи інші ускладнення або претензії стосовно процедури, усі питання вирішують на засіданні комісії або в судовому порядку.

1.6. Особа, яка змінює статеву належність, має бути докладно поінформована щодо можливих соціально-психологічних, медичних ускладнень як наслідку хірургічної та/або ендокринної корекції, про неможливість після зміни (корекції) статевої належності мати власних дітей.

Ця особа повинна засвідчити поінформованість власним підписом у заяві на проведення зміни (корекції) статевої належності.

1.7. Підставою для здійснення закладами охорони здоров'я хірургічних та/або ендокринних заходів для зміни (корекції) статевої належності є дозвіл комісії на зміну (корекцію) статевої належності, який зазначається у висновку комісії щодо зміни (корекції) статевої належності.

1.8. Повторний розгляд на засіданні комісії справ осіб, яким було відмовлено у зміні (корекції) статевої належності, можливий не раніше ніж через один рік за умови постійного динамічного нагляду за ними у лікаря-сексопатолога за місцем проживання протягом цього часу (не менше одного разу на квартал).

2. Функції та організація роботи комісії

2.1. Комісія:

- підтверджує наявність або відсутність у пацієнта транссексуалізму;
- ухвалює рішення про доцільність та обсяги коригувальних заходів для зміни (корекції) статевої належності.

2.2. Рішення приймається комісією у складі голови та її членів, а також особи, яка бере участь у роботі комісії (за її бажанням), більшістю голосів.

2.3. Засідання комісії є правомочним, якщо на ньому були присутні дві третини її складу.

2.4. Комісія засідає у разі необхідності, але не рідше одного разу на півріччя.

2.5. Комісія ухвалює такі рішення:

- дозволити зміну (корекцію) статевої належності;
- перенести розгляд питання щодо зміни (корекції) статевої належності за необхідності

одержання додаткових даних про фізичний, психічний та соціальний стан пацієнта або проведення додаткових медичних обстежень;

- відмовити у зміні (корекції) статевої належності.

2.6. Про ухвалені рішення комісія повідомляє особу, яка потребує зміни (корекції) статевої належності, одразу після засідання. Їй видається висновок комісії щодо зміни (корекції) статевої належності.

2.7. Особа, яка потребує зміни (корекції) статевої належності, з'являється на засідання комісії після отримання виклику у визначений строк.

3. Перелік необхідних документів, що подаються пацієнтами, які потребують зміни (корекції) статевої належності, або лікарем-сексопатологом, який проводив обстеження, на розгляд комісії

3.1. Заява особи, яка потребує зміни (корекції) статевої належності.

3.2. Виписка з медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого (форма № 027/о) із зазначенням результатів обстеження і даних щоденника спостережень.

3.3. Висновок лікаря-сексопатолога за довільною формою.

3.4. Висновок психолога за довільною формою.

3.5. Виписка з медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого (форма № 027/о), видана психіатричною лікарнею, в умовах якої проводилося стаціонарне психіатричне обстеження.

3.6. Самозвіт пацієнта за довільною формою.

Порядок обстеження осіб, які потребують зміни (корекції) статевої належності

1. Особи, які потребують зміни (корекції) статевої належності, звертаються до лікаря-сексопатолога для проходження необхідного обстеження.

2. Перелік необхідних обстежень для пацієнтів, які потребують зміни (корекції) статевої належності:

2.1. Амбулаторне сексологічне обстеження з підтвердженням даних про наявність діагнозу «транссексуалізм».

2.2. Стаціонарне психіатричне обстеження в умовах психіатричної лікарні протягом не менше 30, але не більше 45 днів, з повним психологічним та патопсихологічним обстеженням для підтвердження або виключення діагнозу «транссексуалізм». Обстеження пацієнта в умовах денних психіатричних, психосоматичних та кризових стаціонарів або амбулаторно не допускається.

2.3. Ендокринологічне та соматичне обстеження, необхідні для з'ясування протипоказань для ендокринної та/або хірургічної зміни (корекції) статі, що включають результати:

- загальноклінічних аналізів крові, сечі (за останній місяць);
- біохімії крові (печінкових проб, білкових фракцій), а також визначення цукру крові з цукровим навантаженням (за останній місяць);

- реакції Вассермана (за останній місяць);
- досліджень статевих гормонів: естрогенів, тестостерону (або вільного тестостерону), пролактину, лютеїнізуючого та фолікулоstimулюючого гормонів за останній місяць;
- розшифрованої електроенцефалограми, електрокардіограми;
- медико-генетичних та цитогенетичних обстежень;
- рентгенографії черепа у двох проекціях та флюорографії (рентгенографія грудної клітки).

2.4. Динамічне спостереження лікарем-сексопатологом за особою, яка потребує зміни (корекції) статевої належності, для визначення рівня її соціальної адаптації не менше одного року (один раз на три місяці проводиться оцінка стану соціальної адаптації з об'єктивним описом поведінки на роботі та за місцем проживання для виключення асоціальної та делінквентної поведінки).

3. Особи, які потребують зміни (корекції) статевої належності, повинні бути попереджені щодо можливих соціально-психологічних, медичних ускладнень як наслідку хірургічної та/або ендокринної корекції, про неможливість мати власних дітей після зміни (корекції) статевої належності. З ними повинна проводитись інтенсивна психотерапевтична робота, спрямована на відмову пацієнта від зміни (корекції) статевої належності.

4. Якщо пацієнт з наявністю протипоказань на полягає на проведенні зміни (корекції) статевої належності, лікар-сексопатолог надає йому свій висновок за довільною формою із зазначенням протипоказань.

5. Після проходження пацієнтом комісії та вирішення питання про зміну (корекцію) його статевої належності лікар-сексопатолог зобов'язаний:

- надавати постійну допомогу в соціально-психологічній адаптації після зміни (корекції) статевої належності;
- проводити підготовчу ендокринологічну корекцію протягом не менше трьох місяців до хірургічного втручання з метою профілактики післякастраційного синдрому.

6. У разі якщо комісія ухвалює рішення відмовити особі у зміні (корекції) статевої належності, лікар-сексопатолог повинен здійснювати психотерапевтичну корекцію масштабів переживань (за необхідності – медикаментозну корекцію) з метою запобігання суїцидальним випадкам.

7. У разі ускладнення ендокринологічної корекції або соціально-психологічної адаптації лікар-сексопатолог може звернутися до комісії. Якщо існує обґрунтована необхідність, пацієнт, який по-

требує зміни (корекції) статевої належності, може бути направлений на повторну консультацію.

8. Психолог за місцем проживання проводить повне психологічне обстеження особи, яка потребує зміни (корекції) статевої належності, з обов'язковим відображенням таких пунктів:

8.1. Рівень соціально-психологічної адаптації на сьогодні.

8.2. Здатність особи до соціально-психологічної адаптації, у т.ч.:

- наявність рис характеру, що ускладнюють або унеможливають соціально-психологічну адаптацію після зміни статі;
- диференціація особистісної та ситуативної тривожності;
- тенденції до асоціальної поведінки та асоціальних вчинків.

8.3. Ступінь ідентифікації особи з бажаною статтю відповідно до патопсихологічного обстеження.

8.4. Наявність або відсутність порушень мислення та емоційно-вольової сфери.

8.5. Наявність навичок поведінки бажаної статі.

8.6. Ступінь реалістичності самооцінки на даний час та у бажаній статі.

8.7. Соціально-побутові умови даної особи.

8.8. Результати обстеження, оформлені як висновки психолога за довільною формою, направляють до комісії.

9. Після ухвали рішення комісії про зміну статевої належності психологом здійснюється допомога в соціально-психологічній адаптації пацієнта в бажаній статі з урахуванням його особливостей та соціальної сфери.

10. Перед кожним наступним етапом корекції психолог здійснює повторне психологічне обстеження з урахуванням рівня адаптації та прогнозування подальшої адаптації.

11. Хірургічна корекція може бути проведена за направленням комісії в обсязі, якого бажає пацієнт, за умови, що її можна здійснити з урахуванням його фізичного стану, але не раніше ніж через три місяці після підготовчої ендокринологічної корекції.

12. У періодах між етапами корекції пацієнт перебуває під постійним наглядом лікаря-сексопатолога та лікаря-ендокринолога.

13. Після проведення хірургічної корекції комісія видає пацієнту медичне свідоцтво про зміну (корекцію) статевої належності, яке є підставою для внесення змін в актовий запис про народження цієї особи і видачі нового свідоцтва про народження з подальшою зміною відповідних документів про особу.

Эпигенетическая эпидемиология ассоциированных с возрастом заболеваний

А.М. Вайсерман, д.мед.н., заведующий лабораторией эпигенетики
ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева АМН Украины»



До недавнего времени предполагалось, что риск возникновения тех или иных возраст-зависимых заболеваний обусловлен генетической предрасположенностью и средовыми факторами, являющимися триггерами патологических процессов (включая доступность пищевых ресурсов, инфекции, физическую активность, социальное поведение и др.). Доминировало мнение, что на генетическом уровне предрасположенность к заболеваниям зависит от изменений линейной структуры ДНК в результате мутаций (делеций, tandemных дупликаций, амплификаций генов и т.д.), приводящих к искажению регулирования экспрессии генов. Генетическая эпидемиология и сейчас является ключевым компонентом эпидемиологической парадигмы (Burke, Press, 2006). Известно, что развитие многих заболеваний, например муковисцидоза (цистического фиброза), практически полностью зависит от единичной генетической мутации (Strausbaugh, Davis, 2007).

В то же время риск возникновения многих заболеваний не может быть сведен только к определенным генетическим детерминантам. В некоторых случаях воздействие тех или иных средовых факторов приводит к повышению темпа мутирования, генетических повреждений и, как следствие, к возникновению определенных заболеваний (Meng et al., 2005). Средовые факторы могут также воздействовать на генетическую экспрессию, не влияя на последовательность нуклеотидных оснований, входящих в состав ДНК, т.е. индуцируя определенные эпигенетические изменения. К эпигенетическим модификациям относят митотически (иногда и мейотически) наследуемые изменения, не влияющие на последовательность нуклеотидов в составе ДНК. В отличие от первичной структуры ДНК организма, которая окончательно фиксируется в процессе оплодотворения и в дальнейшем может изменяться только за счет мутаций, эпигенетические метки достаточно динамичны, крайне чувствительны к различным средовым влияниям и могут изменяться на протяжении всей жизни (Fraga, Esteller, 2007). Индуци-

рованные средовыми воздействиями эпигенетические изменения ДНК могут быть адаптивными, обуславливающими лучшее функционирование организма в изменяющемся окружении (Gravina, Vijg, 2010), однако могут также являться причиной различных заболеваний (Godfrey et al., 2007).

Эпигенетику можно определить как процесс взаимодействия генотипа организма со средой при формировании фенотипа. Она изучает механизмы, при помощи которых на основе генетической информации, заключенной в одной клетке (зиготе), за счет различной экспрессии генов в разных типах клеток может осуществляться развитие многоклеточного организма, состоящего из дифференцированных клеток (Akhtar, Cavalli, 2005). Следует отметить, что многие исследователи до сих пор относятся к эпигенетике скептически, поскольку в ее рамках допускается вероятность негеномного наследования в качестве адаптивного ответа на средовые изменения, что противоречит доминирующей в настоящее время геноцентрической парадигме (Jaenisch, Bird, 2003; Godfrey et al., 2007).

Механизмы эпигенетического регулирования. Изучение эпигенетических механизмов — достаточно активно развивающаяся в последние годы область научных исследований. Основными механизмами эпигенетического контроля считаются метилирование ДНК, ремоделирование хроматина, регуляция на уровне РНК (в частности РНК-интерференция), прионизация белков и инактивация X-хромосом (Morris, 2005; Esteller, 2005).

В настоящее время из эпигенетических механизмов наиболее хорошо изучен процесс метилирования цитозиновых оснований ДНК (Holliday, 1989, 1991; Ванюшин, 2006). Интенсивные исследования роли метилирования в регуляции генетической экспрессии, в т.ч. при старении, были начаты еще в 70-е годы прошлого века, когда появились «пионерские» работы Б.Ф. Ванюшина (1974), Г.Д. Бердышева и соавт. (1977). Процесс метилирования ДНК заключается в присоединении метильной группы к цитозину в

составе CpG-динуклеотида в позиции C5 цитозинового кольца (Bird, 2007; Chandler, 2007). Метилирование ДНК в основном присуще эукариотам. У человека метилировано около 1% геномной ДНК. За этот процесс отвечают три фермента, называемые ДНК-метилтрансферазами 1, 3a и 3b (DNMT1, DNMT3a и DNMT3b соответственно). Предполагается, что DNMT3a и DNMT3b — это *de novo* метилтрансферазы, которые осуществляют формирование паттерна метилирования ДНК на ранних стадиях развития, а DNMT1 — на более поздних этапах жизни организма. Функция метилирования заключается в активации/инактивации гена. Метилирование приводит к подавлению активности гена, а деметилирование — к его активации. Установлено, что даже незначительные изменения в уровне метилирования ДНК могут существенно влиять на уровень генетической экспрессии (Boyes, Bird, 1992; Hsieh, 2007). Как отмечал Р. Холлидей (1989), метильная группа выполняет роль «предохранителя». Чем меньше метильных групп, тем более клетка дифференцирована. Чем выше степень метилирования ДНК, тем ниже степень дифференцировки, тем клетка моложе (Holliday, 1989). Классическим примером деметилирования, широко упоминаемым в литературе, является онтогенез некоторых видов лососевых рыб. Практически мгновенное старение рыб этого вида непосредственно после нереста сопровождается массивным деметилированием ДНК.

Другим достаточно хорошо изученным эпигенетическим механизмом является модификация гистонов, например посттрансляционные модификации N-концевых хвостиков гистонов путем их ацетилирования. Сниженная аффинитивность (сродство) ацетилированных гистонов с ДНК приводит к разрыхлению структуры хроматина и соответственно к увеличению транскрипционной активности генов. Напротив, деацетилирование гистонов ассоциировано со снижением транскрипционной активности и гетерохроматизацией. Модификация гистонов и метилирование ДНК совместно определяют особенности упаковки хроматина, от которой в свою очередь зависит то, какие гены или наборы генов транскрибируются. Однако до сих пор не выяснено, влияют ли средовые факторы на «гистоновый код» и на метилирование ДНК сходным образом.

В последнее время большое внимание специалистов привлечено к изучению роли малых интерферирующих РНК (siRNA) в процессах регуляции генетической активности (Verdel et al., 2004; Matzke, Birchler, 2005). Интерферирующие РНК могут изменять стабильность и трансляцию мРНК путем моделирования функций полисом и структуры хроматина.

Эпигенетика и развитие. Метилирование является очень динамичным процессом, особенно на этапе раннего эмбриогенеза. Процессы, связан-

ные с метилированием, определяют инактивацию X-хромосом, геномный импринтинг и клеточную дифференцировку. Механизмы глобального эпигенетического перепрограммирования генома клетки в процессе клеточного цикла хорошо изучены в экспериментальных исследованиях, осуществляемых на клеточных культурах (Kangaspeska et al., 2008; Metivier et al., 2008). В ходе индивидуального развития млекопитающих первоначально метилированные геномы сперматозоидов и яйцеклеток уже к началу восьмиклеточной стадии бластоцисты подвергаются глобальному деметилированию. На стадии имплантации эмбриона паттерны метилирования восстанавливаются *de novo*. На протяжении жизни взрослого организма паттерны метилирования специфичны для каждого типа клеток и тканей. Однако доказано, что изменения в метилировании ДНК могут происходить даже в полностью дифференцированных постмитотических клетках. Например, в нейронах были выявлены модификации метилирования ДНК, связанные с напряженной мозговой деятельностью (обучением, запоминанием и т.д.) (Martinowich et al., 2003). Искажение этих паттернов во взрослой жизни связано со старением и развитием заболеваний (Monk et al., 1987; Kafri et al., 1992; Issa, 2000).

Эпигенетика и старение. В последние годы накоплено большое количество доказательств того, что эпигенетические процессы играют важную роль на поздних этапах жизни. В частности, при старении происходят широкомасштабные изменения паттернов метилирования (Gravina, Vijg, 2009). Предполагается, что эти процессы находятся под генетическим контролем. Обычно наибольшее количество метилированных цитозиновых оснований наблюдается в ДНК, выделенных из эмбрионов или новорожденных животных, и это количество постепенно уменьшается с возрастом (Richardson, B. 2003). Ассоциированное с возрастом снижение уровня метилирования ДНК обнаружено в культивированных лимфоцитах мышей, хомяков и людей (Wilson et al., 1987). Оно носит систематический характер, но может быть ткане- и геноспецифичным (Richardson, 2003). Например, Тра и соавт. (2002) при сопоставлении более чем 2000 локусов в Т-лимфоцитах, выделенных из периферической крови новорожденных, а также людей среднего и старшего возраста, выявили, что 23 из этих локусов с возрастом подвергаются гиперметилированию и 6 — гипометилированию; причем сходные изменения характера метилирования выявлены и в других тканях: поджелудочной железе, легких и пищеводе. Процесс возрастного деметилирования может быть ускорен при определенных патологических условиях, в частности при различных возрастзависимых патологиях человека, таких как рак и заболевания иммунной системы (Liu et al., 2003; Schumacher, 2010). Выраженные эпигенетические

искажения выявлены у больных прогерией Хатчинсона — Гилфорда (Scaffidi, Misteli, 2005).

Предполагается, что деметилирование с возрастом приводит к хромосомным перестройкам за счет активации мобильных генетических элементов (МГЭ), которые обычно подавляются при помощи метилирования ДНК (Barbot et al., 2002; Bennett-Baker, 2003). Систематическое снижение с возрастом уровня метилирования может по меньшей мере отчасти быть причиной возникновения многих комплексных заболеваний, которые нельзя объяснить, опираясь лишь на классические постулаты генетики (Wang et al., 2008). Еще одним процессом, происходящим в онтогенезе параллельно с деметилированием и влияющим на процессы эпигенетического регулирования, является конденсация хроматина (гетерохроматинизация), с возрастом приводящая к снижению генетической активности (Лежава, 1980, 2001). В ряде работ возрастзависимые эпигенетические изменения были продемонстрированы также в половых клетках. Направление этих изменений, по всей видимости, является генспецифичным (Flanagan et al., 2006).

Гипотеза эпигенетического дрейфа. Эпигеном является высокодинамичной и в то же время жестко контролируемой структурой. Потеря контроля над эпигеномом с возрастом может быть одной из главных причин возникновения старения и возрастзависимых заболеваний. Недавно Акселем Шумахером была выдвинута новая эволюционная эпигенетическая гипотеза старения (гипотеза эпигенетического дрейфа), предлагающая теоретический базис для обоснования многих возрастных феноменов, которые не могут быть объяснены при помощи классических представлений о природе старения (Schumacher, 2010). В соответствии с этой гипотезой предполагается, что старение — это следствие прогрессивного накопления эпигенетических повреждений из-за ограниченной мощности репарационной системы. Возрастзависимый эпигенетический дрейф является естественным феноменом, проявляющимся у всех здоровых индивидов. Однако с возрастом он может становиться неблагоприятным для жизнедеятельности, приводя к развитию комплексных заболеваний. Эпигенетический дрейф был выявлен в тканях здоровых людей, однако в тканях, полученных от пациентов с болезнью Альцгеймера, он оказался существенно более выраженным (Fraga et al., 2005; Wang et al., 2008).

А. Шумахер высказал предположение, что в то время как темп накопления генетических мутаций повышается с возрастом линейно, уровень накопления эпимутаций после того, как достигнут определенный порог клеточной эпигенетической дерегуляции, повышается экспоненциально. Достигая порога, эти изменения вследствие «резонансного эффекта» могут нарушать генетический и эпигенетический гомеостаз, приводя таким об-

разом к значительно более быстрому эпигенетическому дрейфу. Его темп может не только определяться единичными изменениями в геноме, но также и зависеть от общегеномных системных механизмов.

Допускается, что те или иные средовые влияния могут привести к возникновению длительно сохраняющихся «эпигенетических отпечатков», особенно в постмитотических клетках (нейронах и т.д.). Эти отпечатки могут оказывать негативное влияние на организм даже по прошествии многих лет после воздействия. Например, выявлено, что влияние металлов-ксенобиотиков, в частности свинца, на крыс в период их развития приводит к отсроченной сверхэкспрессии гена APP, который играет критическую роль в развитии болезни Альцгеймера. Этот эффект проявляется даже через 20 мес после воздействия (Zawia, Basha, 2005).

Для лучшего понимания процессов, связанных с эпигенетическим дрейфом, А. Шумахер предлагает не только осуществлять исследования возрастзависимых заболеваний, но также изучать эпигенетические паттерны у долгожителей. Если средовые изменения играют ключевую роль в эпигенетическом дрейфе, можно предположить, что долгоживущие индивиды являются носителями большего количества негативных возрастных эпимутаций в сравнении с другими членами популяции. Однако определенные комплексные особенности их эпигенотипа могут защищать их от повреждающего эффекта этих эпимутаций (Schumacher, 2010).

Роль эпигенетических факторов в этиологии возрастзависимых заболеваний

Нарушения, происходящие в эпигеноме («эпимутации»), являются причиной развития многих заболеваний (Holliday, 1991). Предполагается, что эпимутации возникают в 100 раз чаще, чем генетические мутации (Goyal et al., 2006). Они могут возникать как случайно, так и специфическим образом, в ответ на определенные изменения среды. Наибольшее количество эпимутаций появляется на ранних этапах развития, сопровождающихся быстрым клеточным ростом и эпигенетическим ремоделированием.

Во многих исследованиях показано, что предрасположенность к ряду возрастзависимых заболеваний связана с условиями раннего онтогенеза. Во множестве работ, осуществленных в разных странах, подтверждены ассоциации между низким весом при рождении и повышенным риском коронарных заболеваний сердца, гипертензии, инсульта, депрессии, сахарного диабета (СД) 2-го типа и остеопороза на поздних этапах жизни (Godfrey et al., 2007; Dolinoy et al., 2007). Авторы данных исследований высказывают мнение, что выявленные ими ассоциации в значительной степени зависят от процессов, происходящих на эпигенетическом уровне.

Отклонения от нормального эпигенетического профиля обнаружены при злокачественных новообразованиях различных локализаций (Feinberg et al., 2006) и, по всей видимости, играют важную роль в этиологии других возрастзависимых хронических заболеваний, включая ожирение, СД 2-го типа, коронарную болезнь сердца (Schumacher, Petronis, 2006), а также астму (Miller, Ho, 2008), аллергию (Steinke et al., 2008), аутизм (Schanen, 2006), маниакально-депрессивные расстройства и шизофрению (Abdolmaleky et al., 2008). Изменения эпигенетического профиля также были обнаружены при некоторых негативных последствиях для здоровья, сопряженных с применением современных репродуктивных технологий (Niemitz, Feinberg, 2004).

Таким образом, предрасположенность к заболеваниям является результатом комплексного взаимодействия между генетическими факторами и эпигенетическими маркерами, фиксирующимися в эпигеноме в ответ на воздействие определенных эндогенных и экзогенных факторов (Jaenisch, Bird, 2003). Хорошо известные существенные эпидемиологические различия в уровне распространенности возрастзависимых заболеваний в разных популяциях являются очевидным доказательством того, что провоцировать развитие этих болезней могут определенные средовые триггеры. В частности «вестернизированный» образ жизни может быть существенным компонентом при развитии возрастных заболеваний мозга. Сходная ситуация наблюдается и в отношении других комплексных болезней, в т.ч. рака (Schumacher, 2010). Исследования, проведенные с участием мигрантов, показали, что распространенность рака повышается вследствие миграции населения, что предполагает важный вклад смены окружающих средовых условий в развитие этого заболевания (Hemminki et al., 2006). Очевидно, для дальнейшего познания того, как среда (пищевые и поведенческие особенности разных популяций и т.д.) влияет на распространенность возрастзависимых заболеваний, необходимы дальнейшие интенсивные кросс-культуральные исследования.

Злокачественные новообразования. Наиболее четко эпигенетическая этиология продемонстрирована для злокачественных новообразований. Повышение уровня метилирования генов-супрессоров опухолевого роста в раковых тканях в сопоставлении с нераковыми иногда достигает 100% (Esteller, 2007). Доказано, что развитие онкопатологии может быть остановлено при изменении метилирования определенных генетических сайтов в раковых клетках (Ehrlich, 2006). Специфические профили метилирования также ассоциированы с факторами, которые позволяют прогнозировать развитие рака (Cho et al., 2007). Особенностью эпигенетических процессов, происходящих в раковых клетках, является то, что наряду с глобальным деметилированием ДНК (которое обычно связывают с хромосомной

нестабильностью) в них одновременно происходит гиперметилирование определенных промоторов генов-супрессоров рака (Esteller, 2007). Кроме того, эти изменения в метилировании ДНК ассоциированы с модификацией гистонов. Например, уровень триметилирования лизинового H4-гистона в положении 20 (K20-H4), осуществляющегося в клетках в процессе дифференцировки (Biron et al., 2004) и увеличивающегося как с возрастом (Prokocimer et al., 2006), так и при различных прогериях (Shumaker et al., 2006), в раковых клетках обычно снижен (Fraga, Esteller, 2005). Считается, что снижение уровня триметилирования K20-H4 в раковых клетках может быть следствием снижения уровня экспрессии K20-H4-специфической метилтрансферазы Suv4-20h (Pogribny et al., 2006), гена супрессора RB (Isaac et al., 2006), а также дерегуляции других гистон-модифицирующих энзимов. До настоящего времени еще не известно, изменяется ли уровень экспрессии этих гистон-модифицирующих энзимов с возрастом. Как показано в ряде исследований, примечательно то, что уровень экспрессии двух маркеров модификации гистонов (моноацетилированного K16-H4 и ацетилированного K9-H3), ассоциированных с anti-aging гистоновой диацетилазой SIRT1, изменяется в процессе канцерогенеза (Pruitt et al., 2006). Искажение регуляции SIRT1 продемонстрировано при карциномах легких, лимфомах и саркомах мягких тканей мышей (Chen et al., 2005), а также при раке легких (Yeung et al., 2004), простаты (Kuzmichev et al., 2005) и лейкемии (Bradbury et al., 2005) у людей. В ряде работ выявлено, что регуляция гистонов, осуществляющаяся при помощи всех перечисленных факторов (SIRT1, K16-H4 и K9-H3) (Vaquero et al., 2004), радикально изменяется при различных типах онкозаболеваний (Fraga, Esteller, 2005). Так, установлено, что снижение ацетилирования K9-H3 ассоциировано с повышением риска развития рака простаты повторно (Seligson et al., 2005). Доказано, что раковые клетки имеют сниженный уровень ацетилирования K16-H4 (Fraga et al., 2005b). Предполагают, что снижение ацетилирования K16-H4 при раке может быть следствием дерегуляции K16-H4-специфичной гистон-ацетилтрансферазы hMOF (Pfister et al., 2008). На сегодняшний день взаимосвязь между повышенной активностью SIRT1 при раке и ее сниженной активностью при старении недостаточно изучена и, по мнению ряда авторов, представляет собой многообещающую область исследований для дальнейшего понимания природы возрастных процессов (Sasaki et al., 2006). При исследовании членов семей с четко установленной семейной предрасположенностью к раку в их половых клетках были идентифицированы эпимутации в генах, отвечающих за репарацию ошибочно спаренных нуклеотидов (мismatch-репарацию, mismatch repair) MLH1 (Suter et al., 2004) и MSH2 (Chan et al., 2006). Независимо от того, отражают ли эти эпимутации истинное трансгенерационное генетическое

наследование, они могут индуцировать карциногенез тем же образом, что и генетические мутации в аналогичных локусах. Было показано, что приблизительно половина генов-супрессоров опухолей, которые обуславливают случаи семейного рака, при спорадических формах рака также демонстрируют эпигенетическую репрессию (Jones, Baylin, 2002).

Значимые изменения в уровне метилирования, наблюдаемые между раковыми и нераковыми тканями, не были обнаружены в исследованиях, касающихся других комплексных заболеваний, в частности в тех случаях, когда различия в уровне метилирования определенных сайтов у больных людей по сравнению со здоровыми не превышали 10% (Chan et al., 2004). Поэтому интерпретация функциональных последствий подобных изменений является проблематичной.

Кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) являются ведущей причиной смертности, особенно на постсоветском пространстве. Если в развитых странах они приводят к смерти в 27%, а в развивающихся – в 21% случаев (Lopez et al., 2006), то, по данным Государственного комитета статистики, в Украине КВЗ являются причиной смерти 63% населения (Статистический ежегодник Украины, 2008). При этом менее чем 5% риска развития КВЗ обусловлены генетической составляющей. Таким образом, эпигенетические факторы и факторы образа жизни детерминируют большую часть вариаций (Willett, 2002).

Наиболее очевидна связь между эпигенетическими факторами и КВЗ при гипергомоцистеинемии (нарушение обмена серосодержащих аминокислот, приводящее к повышению концентрации аминокислоты гомоцистеина в крови). Гипергомоцистеинемия является общепризнанным фактором риска КВЗ. Механизмы, определяющие ассоциацию гипергомоцистеинемии с КВЗ, еще не определены. Однако поскольку известно, что повышение концентрации гомоцистеина приводит к нарушению одноуглеродного метаболизма и соответственно метилирования ДНК, предполагается, что основную роль в этой ассоциации играют именно эпигенетические механизмы (Castro et al., 2006). В ряде работ было показано, что изменения метилирования ДНК (как гипо-, так и гиперметилирование), связанные с определенными факторами питания, могут являться первичным звеном атерогенеза (Ying et al., 2000).

СД 2-го типа. Недавний метаанализ публикаций в системе Medline позволил выявить, что эпигенетические факторы чаще всего приводятся в качестве наиболее вероятного механизма СД 2-го типа (Wren, Garner, 2005). В ряде исследований было установлено, что на риск развития СД 2-го типа у людей может влиять характер питания в родительском и даже предродительском поколении (Pembrey et al., 2006). Доказательства этой взаимосвязи обнаружили в экспериментальных

исследованиях, в которых было продемонстрировано, что пренатальное и раннее постнатальное питание может влиять на эндокринные функции поджелудочной железы и экспрессию генов в ее клетках (Waterland, Garza, 2002). Во многих публикациях было показано, что ген COX7A1, вовлеченный в метаболизм глюкозы, демонстрирует увеличение метилирования с возрастом (Ronn et al., 2008). Поскольку риск развития СД 2-го типа повышается с возрастом, авторы представленной работы предполагают, что увеличение метилирования промотора гена COX7A1 с возрастом может быть одной из причин развития СД 2-го типа.

Ожирение. Во многих экспериментальных исследованиях выявлено, что отклонения от нормального эпигенетического профиля могут являться причиной ожирения (Waterland, 2005). Так, клонированные мыши имеют нормальный вес при рождении, но часто на поздних этапах жизни склонны к ожирению в сравнении с неклонированными (Tamashiro et al., 2002). Сходный феномен у клонированных овец («синдром больших потомков») также связывают с эпигенетическими изменениями (Young et al., 2001). В последние годы активно изучаются эпигенетические маркеры, ассоциированные с заболеваниями, связанными с нарушениями пищеварения у людей (Frieling et al., 2008).

Болезнь Альцгеймера. Ванг и соавт. (2008) в своем недавнем исследовании при помощи MALDI-TOF масс-спектропии (масс-спектрометрии?) выявили связь между возрастными эпигенетическими изменениями в промоторах 12 генов, предположительно имеющих отношение к возникновению болезни Альцгеймера, и предрасположенностью к этому заболеванию. Изучая посмертные образцы тканей мозга у людей, умерших в возрасте 65-85 лет, они обнаружили следующее. Если у пациентов, у которых болезнь Альцгеймера была выявлена в относительно молодом возрасте, изменения эпигенетических маркеров в сопоставлении с контролем (молодыми здоровыми людьми) были незначительными, то у лиц с поздней манифестацией заболевания (late-onset Alzheimer's disease, LOAD) эти изменения оказались значительно более выраженными. Авторы высказывают мнение, что возраст начала заболевания и его течение могут в значительной степени быть обусловлены эпигенетическим дрейфом. В недавнем исследовании монозиготных близнецов в парах, дискордантных по болезни Альцгеймера, у близнецов с этим заболеванием было выявлено существенное глобальное деметилирование ДНК в клетках определенных участков мозга в сравнении с контролем (их близнецами без болезни Альцгеймера) (Mastroeni et al., 2009). Установлено, что содержание β-амилоидного белка, играющего важную роль в возникновении болезни Альцгеймера, ассоциировано с деметилированием цитозиновых оснований ДНК (Tohgi et al., 1999).

Прогнозы и перспективы

В последние годы уже практически ни у кого не вызывает сомнений, что эпигенетические факторы играют ключевую роль в развитии возрастзависимых заболеваний. Некоторые специалисты считают эпигенетику даже «эпицентром современной медицины» (Feinberg, 2008). Нынешние генетико-эпидемиологические исследования являются основным источником знаний о совместном влиянии генотипа и определенных средовых воздействий на риск развития заболеваний. Обогащение их эпигенетическими подходами может помочь прояснить функциональный базис, лежащий в основе таких совместных эффектов. Разработка генетико-эпигенетической модели развития заболеваний позволит создать стартовую позицию для включения эпигенетических данных в генетические исследования (Feinberg, 2008). Для выхода на следующий уровень познания процессов в данной сфере дальнейшие изыскания должны быть сосредоточены на уровне целостного генома и возможности комплексного «онтогенетического репрограммирования». В настоящее время началась реализация широкомасштабных научных проектов в этой области, например направленных на изучение чувствительности эпигенома к эстрогенным влияниям. Дальнейший прогресс исследований в данной сфере связывают с применением современных технологических платформ, таких как масс-спектрометрия, биоинформационный анализ, пиросеквенирование и т.д.

Период сверхвысокой чувствительности в раннем онтогенезе у людей продолжается достаточно долго (в течение многих месяцев и даже лет), поэтому окружающая среда может оказывать существенное влияние на процессы, связанные с эпигенетическим программированием. Кроме того, некоторые фенотипические изменения могут манифестировать только спустя многие годы после их возникновения на эпигенетическом уровне. Более глубокое познание эпигенетических процессов, по всей видимости, приведет к пересмотру основополагающих представлений о природе заболеваний. Поскольку эти процессы являются потенциально обратимыми, расшифровка эпигенетических механизмов, приводящих к развитию болезней, даст возможность разработать превентивные стратегии, позволяющие эффективно противодействовать возникновению патологий. Эти стратегии могут включать различные изменения в режиме питания, образе жизни, а также применение определенных фармакологических средств. В будущем клиническая практика, вероятно, будет направлена на улучшение здоровья людей, эволюционируя от современной паллиативной помощи к персонализированной превентивной медицине, в значительной степени основанной на определении эпигенетических маркеров.

Список литературы в количестве 90 источников находится в редакции журнала

Анонс заходів на 2012 р.

Назва заходу, тема	Дата та місце проведення	Організація, відповідальна за проведення заходу (адреса, телефон оргкомітету)
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Малоінвазивна хірургія та урологія дитячого віку: сучасні підходи»	2 березня, Київ	Всеукраїнська асоціація дитячих хірургів 01135, Київ, вул. В. Чорновола, 28/1 тел.: (044) 236-59-06
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології сучасної урології та гінекології»	22-23 березня, Київ	ДУ «Інститут урології НАМН України» 04053, Київ, вул. Ю. Коцюбинського, 9-А тел.: (044) 486-67-04
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Діагностика та лікування пізніх форм раку передміхурової залози, раку сечового міхура та раку нирки»	6-7 квітня, Київ	ДУ «Національний інститут раку МОЗ України» 03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43 тел/факс: (044) 257-01-87 Російське товариство онкоурологів Спілка онкоурологів України http://www.souu.org.ua/
Научно-практическая конференция сексологов, андрологов и урологов Украины «Фармакотерапия в сексологии, андрологии и урологии»	20-21 сентября, Киев	Ассоциация сексологов и андрологов Украины Евро-Азиатская ассоциация сексологов e-mail: sexology@sexology.kiev.ua
Конференция «УРО-2012. «Противоречия» в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний»	12-13 октября, Киев	Общество онкоурологов Украины http://www.souu.org.ua/ Конференц-зал Института последипломного образования Киевского национального университета им. Тараса Шевченко Киев, ул. Васильковская, 36

Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция

Верткин А.Л. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 176 с.

Пособие посвящено одной из актуальных проблем современности – мужскому здоровью и вопросам, связанным с возрастной инволюцией. В книге рассмотрены аспекты диагностики и лечения состояний, ассоциированных с дефицитом андрогенов у мужчин. Приводятся собственные результаты изучения андрогенного статуса у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рассмотрена связь андрогенного дефицита у больных ожирением, сахарным диабетом, остеопорозом и другими заболеваниями, а также влияние фармакотерапии заболеваний внутренних органов на половую функцию. Отдельная глава посвящена качеству жизни мужчины: как на нем сказывается снижение содержания тестостерона с возрастом. Издание может стать настольной книгой для терапевтов, семейных врачей, эндокринологов, урологов, андрологов и студентов медицинских вузов.



Болезни предстательной железы

Под ред. Аляева Ю.Г. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 240 с.

В книге изложены современные представления об оперативных вмешательствах при раке простаты, о послеоперационных осложнениях и методах борьбы с ними. Также описан опыт нескольких крупных медицинских центров по переходу от открытой простатэктомии к роботизированной. Большое внимание уделяется таким осложнениям, как эректильная дисфункция и недержание мочи, а также их лечению. Издание представляет интерес не только для специалистов, занимающихся лечением рака простаты, но и для врачей других специальностей, студентов

медицинских вузов, а также ординаторов и интернов, проходящих специализацию по оперативной урологии.



Лучевая диагностика и терапия в урологии

Под ред. Громова А.И., Буйлова В.М. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 544 с.

В книге рассмотрены принципы современной лучевой диагностики и лучевой терапии урологических заболеваний. Изложены сведения об анатомии почек, надпочечников, мочевых путей и мужских половых органов применительно к основным видам лучевого исследования. Представлена информация о методике проведения лучевых исследований, дана их рентгеновская, эхографическая, КТ- и МРТ-семиотика. Отдельная часть руководства раскрывает современные подходы к лучевой терапии онкоурологических заболеваний. Издание предназначено для интернов, клинических ординаторов, слушателей факультета послевузовского и дополнительного образования, проходящих профессиональную переподготовку или тематическое усовершенствование по лучевой диагностике и урологии; для специалистов по ультразвуковой диагностике, компьютерной и магнитно-резонансной томографии; рентгенологов, а также урологов.



Биопсия предстательной железы

Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 208 с.

В данном руководстве на основании клинического опыта и анализа литературных источников рассматриваются показания к первичной и повторной биопсии предстательной железы, техника ее проведения, виды анестезии и целый ряд других аспектов. В книге также представлены сведения о роли скрининга рака простаты при помощи определения уровня простатспецифического антигена, о профилактике рака предстательной железы и значении теста на простатспецифический антиген. Издание предназначено для широкого круга врачей.



Міністерство охорони здоров'я України
Національна Академія медичних наук України
ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Науково-практична конференція
з міжнародною участю

НАУКОВІ ЗАСАДИ НАДАННЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

4–5 квітня 2012

м. Харків, Палац культури
при головному управлінні МВС
(вул. Раднаркомівська, 13)

Основні науково-практичні напрями

- Реформування шкірно-венерологічної допомоги населенню в регіонах України
- Сучасні методи діагностики в дерматовенерології та косметології
- Псоріаз. Сучасні методи терапії з використанням імуномодуляторів, біологічних препаратів та світлових методів
- Впровадження в життя нових клінічних настанов, уніфікованих клінічних протоколів та медичних стандартів в дерматовенерології
- Проблеми та алгоритми діагностики та лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ)
- Нагальні проблеми та їх рішення в дерматокосметології
- Первинна та вторинна профілактика тяжких дерматозів та інфекцій шкіри, нові можливості довготривалого контролю стану шкіри, профілактика ІПСШ

Інформаційні партнери

Туристичний партнер



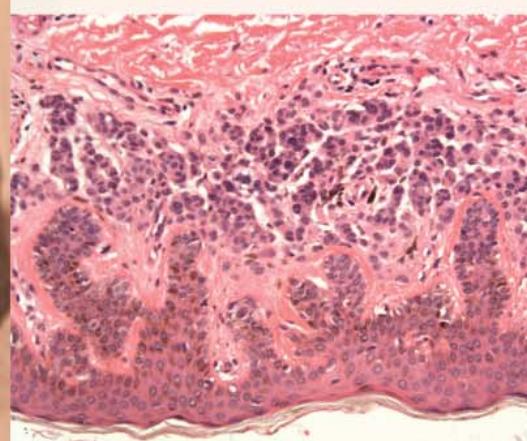
Здоров'я України**



видавничий дом
"Здоров'я України. Медичні журнали"

Сімейна
медичина

VIVO TRAVEL
TRAVEL AGENCY



Оргкомітет:
ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»
тел/факс +38 044 200-17-73,
адреса: а/с 72, Київ, 03150,
e-mail: office@newvivo.com.ua
ДУ «Інститут дерматології та венерології
НАМН України»
вул. Чернишевського, 7/9
тел. 057 706-32-00



С.А. Кубанський,

завідувач відділу з правових питань
Київської міської профспілки працівників охорони здоров'я

Я працюю фармацевтом у штаті аптеки комунальної форми власності. Чув, що віднедавна фармацевтичні працівники отримали право на виплату надбавки за вислугу років. Скажіть, будь ласка, у яких нормативно-правових актах зафіксовані такі зміни та в чому їхня суть?

І. Ніколайчук, м. Вінниця

Кабінет Міністрів України прийняв Постанову від 18.01.2012 р. № 23 «Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 29 грудня 2009 р. № 1418». Як відомо, саме останньою було затверджено Порядок виплати надбавки за вислугу років лікарям і фахівцям з базовою та неповною вищою медичною освітою державних і комунальних закладів охорони здоров'я.

У чому ж суть змін, внесених до цього нормативно-правового акта, та які права і обов'язки встановлено для працівників галузі охорони здоров'я?

Передусім необхідно зазначити, що змінилася сама назва Порядку. Так, у новій редакції він має назву «Порядок виплати надбавки за вислугу років медичним та фармацевтичним працівникам державних та комунальних закладів охорони здоров'я».

Згідно з попередньою редакцією, п. 1 Порядку визначалося, що він поширюється лише на лікарів і фахівців з базовою та неповною вищою медичною освітою, тобто на медичних працівників, та не передбачає права на виплату надбавки за вислугу років фармацевтичним працівникам.

Внаслідок внесених змін дія Порядку стала поширюватись не лише на медичних, але й на фармацевтичних працівників, які отримали право на виплату надбавки за вислугу років.

У новій редакції п. 3 Порядку визначено, що надбавка за вислугу років виплачується керівникам закладів охорони здоров'я, їх заступникам із числа лікарів, заступникам головного лікаря з медсестринства, керівникам структурних підрозділів з числа лікарів, головним медичним сестрам, лікарям усіх спеціальностей, професіоналам з вищою немедичною освітою, допущеним до медичної діяльності в закладах охорони здоров'я, керівникам фармацевтичних (аптечних) закладів, їх заступникам, керівникам структурних підрозділів із числа провізорів і фармацевтів, провізорам усіх спеціальностей, фахівцям з базовою вищою та неповною вищою медичною і фармацевтичною освітою усіх спеціальностей, а також помічникам ентомологів.

І якщо дія Порядку не змінилася стосовно медичних працівників, то перелік фармацевтичних працівників та закладів, у яких вони працюють, потребує деталізації.

Так, перелік фармацевтичних (аптечних) закладів визначено нормами Наказу МОЗ України від 28.10.2002 р. № 385 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів із фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я».

Згідно з п. 3 переліку до фармацевтичних (аптечних) закладів належать:

- аптеки;
- аптечні бази (склади);

- бази (склади) медичної техніки;
- бази спеціального медичного постачання (центральної, республіканської, обласної);
- контрольно-аналітичні лабораторії;
- лабораторії з аналізу якості лікарських засобів;
- магазини медичної техніки, медичної оптики.

Крім того, наказом № 385 визначено і переліки провізорських посад та посад молодших спеціалістів із фармацевтичною освітою (фармацевтів) у закладах охорони здоров'я. До них належать:

1. Керівники фармацевтичних (аптечних) закладів та їх заступники:
 - завідувач;
 - директор;
 - начальник;
 - заступники з числа провізорів (завідувача, директора, начальника).
2. Керівники структурних підрозділів:
 - завідувач;
 - начальник;
 - завідувач аптечного пункту;
 - заступники з числа провізорів (завідувача, директора, начальника).
3. Провізори-спеціалісти:
 - старший провізор;
 - провізор;
 - провізор-косметолог;
 - провізор-аналітик;
 - провізор клінічний.
4. Молодші спеціалісти:
 - фармацевт;
 - лаборант.

Зазначеним категоріям працівників надбавка за вислугу років встановлюється у тих же розмірах, що і медичним працівникам (табл.).

Таблиця. Розмір надбавки за вислугу років

Стаж роботи	Розмір щомісячної надбавки до посадового окладу, %
Понад 3 роки	10
Понад 10 років	20
Понад 20 років	30

Наступною важливою новелою Порядку стало доповнення його п. 4 новим абзацом 8. Згідно з правилами, визначеними цим абзацом, до стажу роботи, що дає право на встановлення надбавки за вислугу років, відтепер зараховується і час військової служби, служби в органах і підрозділах цивільного захисту, у Держспецзв'язку, підрозділах Держспецтрансслужби, а також час служби осіб рядового і начальницького складу на зазначених у п. 3 цього Порядку посадах у Збройних Силах, інших військових формуваннях та правоохоронних органах України і колишнього СРСР.

Таким чином, внесені зміни привели Порядок у відповідність до вимог ст. 2 Закону України від 25.03.1992 р. № 2232-ХІІ «Про військовий обов'язок і військову службу». Згідно з нормами цієї статті, час проходження військової служби зараховується громадянам України до їх страхового стажу, стажу роботи, стажу роботи за спеціальністю, а також до стажу державної служби.

Крім того, завдяки зазначеній зміні досягнуто соціальної справедливості, адже досить велика кількість медичних працівників несла службу на медичних посадах у лавах Збройних Сил, фактично виконувала обов'язки медичних і фармацевтичних працівників, однак не мала права на зарахування таких періодів роботи до стажу, що дає право на встановлення надбавки за вислугу років.

Ще однією новелою Порядку стало надання права на отримання надбавки за вислугу років особам, які працюють на посадах помічників ентомологів.

Зазначена постанова, а відповідно і Порядок набули чинності 25.01.2012 р. У п. 9 Порядку визначено, що встановлення надбавки за вислугу років або зміна її розміру проводиться з початку місяця, що настає за місяцем роботи, в якому виникло таке право. Отже, з лютого 2012 р. всім працівникам, яким надано таке право, має бути встановлена надбавка за вислугу років, виходячи з наявного стажу роботи.



АНКЕТА*

Уважаемые коллеги!

Редакция Издательского дома «Здоровье Украины. Медицинские журналы» проводит анкетирование, чтобы узнать ваше мнение по поводу материалов, опубликованных в нашем новом издании «Медицинские аспекты здоровья мужчины». Ваши ответы очень важны, поскольку мы хотим сделать журнал более интересным, информативным и полезным для вас.

1. Какие разделы журнала вызывают у вас интерес?

- | | |
|--|---|
| ☐ Урология | ☐ Гастроэнтерология |
| ☐ Сексопатология и андрология | ☐ Эндокринология |
| ☐ Дерматология и венерология | ☐ Неврология |
| ☐ Кардиология | ☐ Психиатрия и наркология |
| ☐ Репродуктология | ☐ Неотложные состояния |
| ☐ Проктология | ☐ Ортопедия, травматология |
| ☐ Онкология | ☐ и спортивная медицина |
| ☐ Терапия | |

2. Будет ли для вас полезной следующая информация?

- ☐ Патология сердечно-сосудистой системы и ее особенности у мужчин
- ☐ Влияние эндокринологических нарушений и заболеваний эндокринной системы на репродуктивную функцию мужчин
- ☐ Особенности протекания заболеваний нервной системы у мужчин
- ☐ Функциональные изменения в организме, характерные для пациентов пожилого возраста
- ☐ Другие патологии у мужчин

3. Какие темы, по вашему мнению, следует освещать в следующих номерах?

.....

4. Не желаете ли вы написать собственную статью? Если да, то на какую тему будет ваша публикация?

.....

5. Оцените по 5-балльной шкале наполнение журнала:

- | | |
|--|--|
| ☐ Необходимость в повседневной работе | ☐ Форма подачи материалов |
| ☐ Информативность | ☐ Дизайн |
| ☐ Ваш комментарий | |

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины. Медицинские журналы». Также даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Журнал в подарок!

Заполненная вами анкета гарантирует получение следующего номера журнала.

Для этого укажите данные, необходимые для получения журнала по почте:

Ф.И.О.

Специальность

Место работы (название медицинского учреждения и отделения)

Индекс Город (село) Район Область

Улица Дом Корпус Квартира

тел.: раб. дом. моб.

e-mail

