



№ 1 (2)
березень 2015 р.*
12 000 примірників

Урологія

Нефрологія

Андрологія



Член-кореспондент
НАМН України
Николай Колесник

Острое контраст-индуцированное повреждение почек: что изменилось?

Читайте на сторінці **20**



Кандидат
медицинских наук
Андрей Сытенко

Новости и тенденции в области сексуальной медицины

Читайте на сторінці **12**



Кандидат
медицинских наук
Іван Миронюк

Урогенітальний мікоплазмоз, викликаний Mycoplasma genitalium: питання діагностики в практиці лікаря

Читайте на сторінці **28**



Кандидат
медицинских наук
Юрий Витрук

Современные стандарты диагностики и лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Читайте на сторінці **14**



Доктор медицинских наук,
профессор
Лариса Натрус

Оптимизация эмпирической антибиотикотерапии пациентов урологического профиля

Читайте на сторінці **32**



Лікування ДГПЗ^{1,4}

Швидкий початок дії²

Уроселективний³: не визиває клінічно значущого зниження АТ⁴

Діє цілодобово⁴

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

1 капсула на добу
24

Гальмування росту передміхурової залози¹

Покращення сечовипускання¹

Протизапальна дія¹

Лікування хронічних простатитів¹

Не впливає на статеву функцію¹

1. Інструкція для медичного застосування препарату Prostamol® уно від 26.01.2015 р. № 32.

Флосін®
тамсулозину гідрохлорид 0,4 мг

Простамол® уно
густого спиртового екстракту із плодів пальми пілкоподібної (Serenoa repens) 320 мг

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули тверді з модифікованим вивільненням.
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА. Засоби, що застосовуються при доброякісній гіперплазії передміхурової залози. Антагоністи альфа-адренорецепторів. Код АТС G04C A02.
ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ. Тамсулозін вибірково та ефективно зв'язується з постсинаптичними α₁-адренорецепторами, зокрема, з адренорецепторами пілтилія α_{1A}. Це призводить до зниження тону гладкої мускулатури передміхурової залози, сечовивідного каналу. Тамсулозін збільшує максимальну об'ємну швидкість сечовипускання. Розслаблює гладкі м'язи передміхурової залози та сечовивідного каналу, він зменшує обструкцію сечовивідних шляхів і, тим самим, полегшує сечовипускання. Він також покращує резервуарну функцію, яка часто порушена через нестабільність сечового міхура. У дослідженнях тамсулозину клінічно значущого зниження артеріального тиску не спостерігалося.
ПОКАЗАННЯ. Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ).
ПРОТИПОКАЗАННЯ. Реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк Квінке, до тамсулозину гідрохлориду або до будь-якої з допоміжних речовин; ортостатична гіпотензія; виражена печінкова недостатність.
СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Рекомендована доза для дорослих – 1 капсула щоденно, після сніданку.
ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ: запаморочення, головний біль, непритомність, палітація, ортостатична гіпотензія; риніт; запор, діарея, нудота, блювання; висипання; ангіоневротичний набряк, свербіж, кропив'янка; ретроградна еякуляція, приапизм; астенія
КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом.
За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування затвердженою МОЗ України №290 від 29.04.14 РП № UA/8350/01/01.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули м'які.
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА. Засоби для лікування доброякісної гіпертрофії передміхурової залози. Код АТС G04C X02.
ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ. Дія екстракту із плодів пальми пілкоподібної (Serenoa repens) пов'язується з його антиандрогенним ефектом, а саме із блокуванням зв'язування ДГТ з рецептором, що призводить до гальмування активності 5-α-редуктази. Інші фактори, що також можуть гальмувати ріст тканин передміхурової залози: гальмування зв'язування рецепторів пролактину та порушення процесів передачі сигналу, протизапальна дія за рахунок гальмування дії 5-ліпоксигенази, гальмування проліферації епітелію передміхурової залози, протинабрякова дія. Prostamol® уно не впливає на статеву функцію.
Простамол® уно попереджає подальше збільшення тканин передміхурової залози.
ПОКАЗАННЯ. Розлади сечовипускання при доброякісній гіперплазії передміхурової залози І та ІІ стадії та хронічному простатиті по класифікації Alken
ПРОТИПОКАЗАННЯ. Підвищена чутливість до діючої речовини, барвника кошенілі червоної А (Е 124) або до інших допоміжних речовин.
СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Застосовувати по 1 м'якій капсулі препарату Prostamol® уно щоденно в один і той же час.
ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ: рідко – гастроінтестинальні розлади, включаючи відчуття дискомфорту з боку травного тракту, нудота, біль у шлунку; алергічні реакції, наприклад шкірні висипання або набряк шкіри.
КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. Без рецепта.
За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування затвердженою МОЗ України № 32 від 26.01.2015 р РП № UA/10417/01/01.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

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

Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.
UA_Prost, Flos-01-2015_V1_Visual. Затверджено до друку 20.02.2015



Bionorica®

Запалення нирок? Сечового міхура?

Канефрон® Н



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

Розкриваючи силу рослин



ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012

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

Канефрон® Н

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

Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту.
Р.П. № U A/4708/01 /01; UA/4708/02/01.

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

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

Д.Д. Иванов, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Детская нефрология», заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Как развивается современная нефрология

Эпидемиологические исследования последнего десятилетия предоставили убедительные данные о том, что в современной популяции около 10% людей имеют признаки повреждения почек, трактуемые как хроническая болезнь почек (ХБП). У лиц старше 60 лет частота ХБП стремительно возрастает, достигая при наличии сопутствующих заболеваний 30%.

Термин ХБП подразумевает под собой любое нарушение структуры или функции почки, длящееся более 3 мес и приводящее к негативным последствиям для здоровья больного. К маркерам повреждения почек относятся альбуминурия (>30 мг/сут), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², изменения в осадке мочи, электролитные и другие нарушения, ассоциированные с канальцевыми расстройствами, структурные аномалии, выявленные в ходе визуализационных исследований, трансплантация почки в анамнезе.

Первоначально предполагалось выявление таких людей, которым основной диагноз формулировался как ХБП, а затем, при возможности, он бы расшифровывался исходя из причины. Такая тактика оправдывала себя в сфере взаимодействия «семейный врач – узкий специалист». С 2012 года после выхода вторых международных рекомендаций признано целесообразным первично формулировать причину повреждения почек, приводящую к ХБП. Это позволяет модифицировать течение ХБП в зависимости от дебютного заболевания. Однако ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) в большинстве случаев остаются основной составляющей лечения.

Актуальность выделения ХБП в отдельную нозологическую единицу во многом обусловлена неблагоприятной прогностической значимостью по выживанию таких людей. Снижение функции почек, документируемое сегодня по расчетной скорости клубочковой фильтрации (формула GFR-EPI, калькулятор доступен на страничке www.nephrology.kiev.ua), уменьшает адаптивные возможности организма. Это проявляется, прежде всего, в увеличении кардиоваскулярной смертности за счет инсультов, инфарктов и правожелудочковой недостаточности.

Помимо СКФ, для формирования прогноза у людей с ХБП предложено использовать уровень альбуминурии (рис. 1).

Несколько упрощая информацию, представленную на рисунке 1, можно ожидать возможное полное здоровье для людей с параметрами зеленых секторов, относительно высокие возможности медикаментозной терапии для желтых секторов и, к сожалению, крайне малую эффективность лечения в увеличении времени до почечно-заместительной терапии для красного сегмента.

Полностью принимая позицию международных рекомендаций, хотелось бы сделать ремарку. На наш взгляд, целесообразным в предложенную схему было бы внести показатели уровня артериального давления (АД), что отражено на рисунке 2. Это связано, прежде всего, с эпидемиологическими причинами ХБП. Около 2/3 из них отводится на диабетическую болезнь почек (диабетическую нефропатию) и гипертензивную болезнь почек. При этих состояниях вначале развивается внутривисочечная (гломерулярная) гипертензия, затем появляется альбуминурия и потом гипертензия, регистрируемая при измерении АД тонометром. Таким образом, первый этап развития повышенного давления в ткани-мишени ускользает от внимания врача. К сожалению, в большинстве случаев внутривисочечная гипертензия приводит к гиперфильтрации и появлению альбуминурии, что логично предполагало бы назначение соответствующей терапии. Тем не менее доказательная база для такого подхода еще не сформулирована и в существующих рекомендациях не отражена. Однако он уже применяется нами на практике путем раннего использования ИАПФ или БРА в низких вечерних дозах.

Если перейти от эпидемиологических проблем, экстраполируемых на конкретные контингенты людей, к частным вопросам нефрологии, то, на мой взгляд, можно выделить 2 существенные тенденции современной нефрологии.

Первая связана с внедрением методов генетического анализа для верификации нефрологического диагноза. Алгоритм его постановки сегодня выглядит так: жалобы – анамнез – клиничко-

лабораторные данные – нефробиопсия – генетическое исследование. Последнее от эксклюзивно выполняемого для установления «редких синдромов» перешло к практически необходимому элементу современной диагностики. На сегодняшний день накоплено достаточно примеров успешного применения данной процедуры в рамках установления типа поликистоза, генеза нефротического синдрома и фокально-сегментарного склероза. При этом данные генетического тестирования (по буквальному эпителию, образцу крови или нефробиоптату) используются не только для верификации диагноза, но и для определения тактики/прогноза лечения и рисков для членов семьи. Сравнение данных генетического анализа с существующими базами данных (открытыми и частными) позволяют поставить практически любой нефрологический диагноз.

Вторая тенденция – это поиск альтернативных лечебных подходов за пределами существующих протоколов. Тезис «там, где заканчиваются рекомендации, начинается настоящее искусство врачевания» достаточно смело используется на этапе специализированной нефрологической помощи. Это касается, прежде всего, иммунобиологических препаратов, назначение которых нередко выглядит «отчаянно современно». Вместе с тем, определенный уклон в таком направлении делают и официальные рекомендации. Инфекции мочевых путей (ИМП) составляют наиболее частую патологию среди нефрологических (урологических) пациентов. И если обратиться к рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU, 2014), то впервые за последние годы в разделе оценки эффективности профилактического лечения было сказано о том, что антимикробную профилактику при рецидивирующей ИМП необходимо тщательно оценивать в каждом отдельном случае, а эффективные альтернативные меры должны приветствоваться. То есть специалистам предлагается определенная свобода для принятия решений вне



Д.Д. Иванов

протокольных рекомендаций. Такую возможность при ИМП дают фитопрепараты, не прописанные в руководствах. Примером может служить долгий успешный опыт применения фитонина в Украине. В Research and Reports in Urology 2013 опубликован обзор по оценке 17 клинических исследований и 18 отдельных публикаций, касающихся безопасности, эффективности и дополнительных свойств Канефрона Н, который используется в нашей стране для лечения и профилактики ИМП у взрослых и детей. Последнее рандомизированное исследование у 125 женщин с неосложненной инфекцией мочевой системы, в котором принимала участие Украина, показало принципиальную возможность замещения уроантисептика монотерапией Канефроном Н. Эти результаты достоверно не отличались от традиционной терапии при наблюдении в течение последующих 3 мес (рис. 3).

Таким образом, существующие тенденции в лечении предполагают последовательное использование данных доказательной медицины, что отражено в международных рекомендациях, и инициативный взвешенный подход, направленный на индивидуализацию лечения людей.

Современная нефрология – динамичная, во многом междисциплинарная наука. Интернет сделал знания безграничными, совершенствование навыков зависит от желания самого врача и технических возможностей. Мы не теряем оптимизм.



Прогноз ХБП по уровню СКФ и категориям альбуминурии: KDIGO 2012		Категории персистирующей альбуминурии. Характеристика и уровни		
		A1	A2	A3
		Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Выраженно повышена
		<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
G1	Нормальная или высокая	≥90		
G2	Незначительно снижена	60-89		
G3a	Незначительно или умеренно снижена	45-59		
G3b	Умеренно или выраженно снижена	30-44		
G4	Выраженно снижена	15-29		
G5	Почечная недостаточность	<15		

Рис. 1.



Рис. 2.

Конечные точки при терапии Канефроном
Н: Изменение симптомов ИМП (в баллах)

Симптом	День 1 среднее значение (исходно)	День 7 среднее значение (изменение к исходному)	День 37 среднее значение (изменение к исходному)
Дизурия	2,5	0,5 (-1,9)	0,2 (-2,3)
Поллакиурия	2,7	0,9 (-1,8)	0,4 (-2,3)
Императивные позывы	2,1	0,5 (-1,6)	0,2 (-1,9)
Недержание	0,6	0,2 (-0,4)	0,2 (-0,4)
Никтурия	1,5	0,7 (-0,8)	0,4 (-1,1)
Боль или дискомфорт внизу живота или в тазу	1,3	0,3 (-1,0)	0,1 (-1,2)
Суммарное значение (дизурия, поллакиурия и императивные позывы)	7,3	1,9 (-5,4)	0,7 (-6,6)

Full Analysis Set (FAS) N=125; P-value < 0,001

Рис. 3.

Лечение и метафилактика фосфорнокислого нефролитиаза

Мочекаменная болезнь – одно из наиболее распространенных заболеваний мочевыделительной системы, удельный вес которого в структуре урологической патологии на сегодняшний день достигает 25-40%. Аспектам профилактики и лечения этого состояния был посвящен доклад заведующего отделом мочекаменной болезни ГУ «Институт урологии НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Василия Васильевича Черненко, прозвучавший в рамках межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной урологии, онкоурологии, сексопатологии и андрологии», которая проходила 16-17 октября 2014 года в г. Яремче.

– В зависимости от характеристик минерального состава все фосфорнокислые почечные камни могут быть разделены на магнийсодержащие (ньюберит, струвит, магний-аммоний фосфат моногидрат) и кальцийсодержащие (витлокит, даллит, гидроксилатит, кислый кальций фосфат тригидрат). При этом у пациентов с уролитиазом чаще всего диагностируются струвитные камни (до 30% случаев), состоящие из магний-аммоний фосфата с карбонатом кальция или без него, которые также называются инфекционными камнями из-за того, что они ассоциированы с бактериями, расщепляющими мочевины на аммоний и углекислоту, вследствие чего создаются благоприятные условия для роста камня. К наиболее распространенным уреазопродуцирующим бактериям относятся *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, а также некоторые виды *Staphylococcus*. Виды *Proteus* – это подвижные граммотрицательные бактерии, принадлежащие к семейству *Enterobacteriaceae* и устойчивые к действию большинства антибактериальных препаратов. Инфекции, вызванные этими возбудителями, тяжело поддаются лечению и достаточно часто приводят к развитию осложненных – острого или хронического пиелонефрита.

Необходимо отметить, что в настоящее время уреазы рассматриваются как значимый вирулентный фактор бактерий, вовлеченных в процесс формирования камня. Аммиак, образуемый путем энзимного гидролиза мочевины, способствует повышению pH мочи и приводит к ее перенасыщению ионами магния и кальция с их последующей кристаллизацией в виде струвита и апатита карбоната. Помимо действия уреазы, ускорению темпов образования камня способствуют также бактериальные эндополисахариды.

Результаты наблюдений указывают на то, что инфекционные камни наиболее часто встречаются у больных, склонных к рецидивирующим инфекциям мочевых путей. В группу повышенного риска формирования данного вида конкрементов входят женщины, люди пожилого возраста, дети с аномалиями развития мочевых путей, пациенты с сахарным диабетом, нейрогенными расстройствами мочевой системы, а также патологией спинного мозга. Клинические проявления струвитного уролитиаза весьма разнообразны. Как правило, инфекционные камни быстро увеличиваются в размерах, не вызывая при этом появления каких-либо клинических симптомов. В отличие от оксалатного и уратного нефролитиаза самопроизвольное отхождение струвитных конкрементов, сопровождающееся клинической картиной типичной почечной колики, встречается редко.

Сложности, связанные с лечением струвитного нефролитиаза, подтолкнули нас к проведению исследования, направленному на изучение взаимосвязи между химическим составом камней почек и микрофлорой мочи, а также разработку направлений метафилактики этих состояний. В исследовании приняли участие 53 мужчины и 65 женщин в возрасте 40-60 лет, страдающие от впервые выявленного (27,9% пациентов) или рецидивного (72,1%) нефролитиаза. В дооперационном периоде все больные прошли полное клиническое обследование, предусматривавшее проведение общеклинических лабораторных исследований, микробиологического анализа мочи с антибиотикограммой,

рентгенологического и ультразвукового исследования, радиоизотопной ренографии и определение pH мочи. После этого все больные были распределены в 4 группы: в первую вошли 34 пациента с магнийсодержащими конкрементами, представленными струвитом (30 случаев) и ньюберитом (4 случая); во вторую – 20 больных с кальцийсодержащими конкрементами – гидроксилатитом (17 случаев) и брушитом (3 случая); в третью – 52 пациента со смешанными конкрементами, которые были разделены на подгруппы IIIa (струвит+ведделлит – 10 и струвит+вевеллит – 11 случаев) и IIIб (гидроксилатит+ вевеллит – 31 пациент); в контрольную – 12 больных с оксалатными конкрементами (вевеллит – 9 и ведделлит – 3 случая).

В ходе исследования была выявлена прямая зависимость химического состава камней от щелочной реакции мочи (pH 7,2-8,0) и наличия в ней определенных возбудителей. В частности, инфицирование бактериями рода *Proteus* ассоциировалось с появлением струвитных камней у 30 (26,5%) больных, в то время как обнаружение в моче *E.coli* у 24 (20,3%) пациентов позволило распознать обнаруженные камни (брушит, ньюберит, гидроксилатит) как условно-инфекционные. Особый интерес вызвала группа камней смешанного химического состава: струвит + вевеллит – 11 случаев (9,3%), pH мочи 7,0-7,8; струвит + ведделлит – 10 случаев (8,5%), pH мочи 7,0-7,8, возбудитель *Pseudomonas* spp. (инфекционные камни); вевеллит+ведделлит – 12 пациентов (10,2%), pH мочи 6,5-6,7, возбудитель *Enterococcus* spp.; гидроксилатит+вевеллит – 31 случай (26,3%), pH мочи 6,4-6,6, возбудитель *Staphylococcus* spp./*Streptococcus* spp. + *E. coli* (условно-инфекционные камни). При этом рентгеноструктурный и микробиологический анализ показали наличие внутри конкремента уреазопродуцирующих микроорганизмов, что подтвердило важность максимально полного удаления камня в процессе терапии нефролитиаза и противорецидивных мероприятий.

Полученные результаты указывают на то, что все без исключения струвитные камни были инфицированы *Proteus* spp. Из 70% конкрементов состава гидроксилатит выделялась *E. coli*, а из 25% вевеллитовых конкрементов – *Staphylococcus aureus*, что согласовывалось с данными N.U. Rahman о высокой степени инфицированности всех фосфорнокислых почечных конкрементов. Согласно результатам наблюдения совпадение вида уропатогена в моче больного и в навеске удаленного у него конкремента наблюдалось в 90,9% случаев (10 камней) при струвитных и в 100% случаев при гидроксилатитах. Несмотря на то что у 1 больного со струвитным конкрементом в моче был высеян *Proteus vulgaris*, а в навеске – *Proteus morgani*, это не противоречило общему выводу о преобладании инфекции в процессе образования струвитных камней среди других факторов риска камнеобразования. В пользу этого свидетельствуют известные данные J.S. Rodman и С. Coker о значительном (20-30%) содержании матричного органического вещества в структуре фосфорных камней именно этого состава в отличие от шавелевокислых конкрементов, в котором оно не превышает 7-10%.

Необходимо подчеркнуть, что бактериальная уреазы способствует интенсификации процесса гидролиза мочевины до

аммиака и углекислоты, создавая тем самым благоприятные условия для формирования и дальнейшего роста камня. При этом реакция преобразования мочевины в аммиак, аммиака в аммоний и окисление от углекислоты в условиях ошелачивания мочи изменяется в пользу образования гидроокиси аммония. В нормальном состоянии ошелачивание мочи вследствие образования аммония по принципу обратной связи замедляет темпы продукции этого соединения. При струвитном нефролитиазе этот процесс нарушается из-за присутствия в моче бактериальной уреазы, которая независимо от концентрации аммиака продолжает стимулировать его синтез. Щелочная окружающая среда также способствует гидратации углекислоты в угольную кислоту, которая затем распадается на HCO_3^- и H^+ . Взаимодействие продуктов этого химического каскада с магнием создает плацдарм, необходимый для преципитации струвита (магний-аммоний фосфата). В то же время концентрации кальция, фосфата и карбоната способствуют осаждению карбонат-апатита и гидроксилатита, заключая в себе компоненты струвитных камней. Результаты современных кристаллографических исследований свидетельствуют о том, что у человека струвитные камни представляют собой смесь струвита и карбонат-апатита.

В отличие от струвитных, камни фосфата кальция в основном состоят из апатита или брушита. Апатитовые конкременты формируются в слабощелочной, нейтральной или слабощелочной среде и считаются инфекционно-зависимыми камнями. В свою очередь брушитные камни могут развиваться в более кислой среде (при pH мочи ниже 6,6) на фоне дистального канальцевого почечного ацидоза, без участия в патологическом процессе инфекционного фактора. Также нами были выявлены определенные закономерности в процессе рецидивного камнеобразования фосфорнокислых конкрементов. В частности, было показано, что на протяжении первого месяца послеоперационного периода может произойти формирование рецидивного струвитного конкремента и его дальнейшее преобразование в коралловидный камень в течение 4-6 недель. Анализ группы пациентов со струвитными камнями (n=30), проведенный в рамках нашего исследования, показал, что у 16 больных рецидив заболевания развивался уже через 2-6 мес после проведенного лечения. При этом частота рецидивирования увеличивалась с течением времени: к концу 1-го года наблюдения рецидивы встречались у 70% пациентов, 3-го – у 96,7% людей.

В свою очередь апатитовые камни, считающиеся условно-инфекционными, формируются в слабощелочной, нейтральной или слабощелочной среде. Они могут рецидивировать как в раннем, так и отдаленном периоде. В нашем наблюдении частота раннего рецидивирования в данной когорте больных достигала 29,4%.

В контрольной группе (12 пациентов со шавелевокислыми конкрементами) случаев рецидивного камнеобразования на протяжении первого года после удаления камня зафиксировано не было, а при контрольном обследовании через 1,5 года рецидив заболевания произошел всего у 1 больного.

В группе больных со смешанными камнями почек (n=52) частота рецидивов достигала 2-5 случаев на каждом году наблюдения. При наличии конкрементов состава ньюберит у 1 из 4 пациентов рецидив возникал в течение первого года после



В.В. Черненко

удаления камня. Аналогичный тип течения заболевания (1 рецидив нефролитиаза на протяжении первого года метафилактики) был характерен для больных с брушитными камнями.

Полученные результаты послужили основой для разработки более эффективных подходов к метафилактике фосфорнокислого нефролитиаза, учитывающих этиологические и патогенетические факторы риска этой патологии. Они предусматривают необходимость идентификации возбудителя, определения его чувствительности к антибиотикам и pH мочи перед удалением рецидивных камней; проведения антибактериальной терапии за 2-3 дня перед хирургическим вмешательством с целью снижения активности воспалительных процессов в почке; активного дренирования почки, адекватной противомикробной терапии и подкисления мочи в послеоперационном периоде. Нефростома может быть удалена после улучшения результатов анализа мочи, снижения ее pH до 6,2-6,5 и восстановления пассажа мочи по мочеточнику пораженной почки.

Метафилактика фосфорнокислого нефролитиаза, обусловленного наличием инфекционных камней (струвит или смешанные камни с преобладанием струвита), должна проводиться в два этапа. На первом этапе (ранняя метафилактика) должна быть определена природа возбудителя, pH мочи, проведена антибактериальная терапия (в дооперационном периоде) и полное удаление камня при условии адекватного внешнего дренирования почки и подкисления мочи. Второй этап (отдаленная метафилактика) предусматривает постоянный контроль микробного пейзажа и pH мочи, регулярное обследование больного (общеклинические, ультразвуковое и рентгенологическое исследование), коррекцию pH мочи и водного режима, проведение антибактериальной терапии.

Таким образом, струвитные камни, состоящие из магний-аммоний фосфата с карбонатом кальция или без него, ассоциируются с наличием бактерий (*Proteus* spp. + *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp.), обладающих способностью расщеплять мочевины на аммоний и углекислоту, а также ошелачивать мочу. При выявлении специфического возбудителя и щелочной реакции мочи конкременты, содержащие в своем составе струвит (смеси струвита и апатит карбоната), могут быть классифицированы как инфекционные камни. Наличие в моче *E. coli* может изменять активность урокиназы и предполагает формирование камня даже в условиях недостаточной активности фермента. Эта группа фосфорнокислых камней образует в менее щелочной моче (pH 6,4-6,7) и относится к условно-инфекционным камням. Также необходимо помнить о том, что при лечении рецидивов инфекционных камней достичь санации почки только за счет назначения больному антибактериальных препаратов крайне сложно. Современный подход к метафилактике фосфорнокислого нефролитиаза включает комплекс диагностических и лечебных мероприятий, которые являются эффективными при условии их своевременной реализации в полном объеме.

Подготовил **Антон Пройдак**



ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Мікробіота людини та бактеріальний канцерогенез
 А.А. Ковалев 38-39

УРОЛОГІЯ

Роль хронічного простатиту в розвитку ускладнень хірургічного лікування хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози
 С.П. Пасечніков, А.С. Глебов, П.О. Самчук 6-7

Иммунологические аспекты диагностики и профилактики инфекций мочевыводящих путей
 Л.С. Осипова 8

Разбор клинического случая пиогенной гранулемы мочевого пузыря
 S. Mukai, H. Tanaka, K. Yamasaki и др. 10

Современные стандарты диагностики и лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы
 Ю.В. Витрук 14-15

Место блокаторов α₁-адренорецепторов в лечении задержки мочеиспускания
 М.В. Криштопа 16

Современные аспекты диагностики и лечения заболеваний мочевого пузыря
 С.А. Возианов, Н.М. Степанова, С.П. Пасечников и др. 22-23

Рецидивирующий цистит: от антимикробной терапии к иммунопрофилактике
 А.М. Сытенко 27

Урогенітальний мікоплазмоз, викликаний Mycoplasma genitalium: питання діагностики в практиці лікаря
 І.С. Мирнюк 28-29

Оптимизация эмпирической антибиотикотерапии пациентов урологического профиля
 Л.В. Натрус 32-33

Современные представления о медикаментозной терапии хронического простатита
 С.Н. Шамраев 34

НЕФРОЛОГІЯ

Как развивается современная нефрология
 Д.Д. Иванов 3

Лечение и метафилактика фосфорнокислого нефролитиаза
 В.В. Черненко 4

Острое контраст-индуцированное повреждение почек: что изменилось?
 Н.А. Колесник 20-21

Обзор рекомендаций Европейского общества урологов (EAU) 2014 г. по диагностике и лечению острого неосложненного пиелонефрита у небеременных женщин в пременопаузальном периоде 25-26

Украина продвинулась в лечении болезней почек 30

Эритропоэтин-стимулирующие агенты в лечении анемии у пациентов с хронической болезнью почек
 С.В. Кушниренко 30-31

Обзор рекомендаций KDIGO 2013 (Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) по лечению стероидрезистентного нефротического синдрома у детей в возрасте от 1 до 18 лет 40-41

АНДРОЛОГІЯ

Гипогонадизм и мужское бесплодие: взгляд специалиста
 Е.В. Лучицкий, В.А. Бондаренко 11

Новости и тенденции в области сексуальной медицины
 А.М. Сытенко 12-13

Диагностика гиперпролактинемии у мужчин: лабораторные аспекты
 О.В. Рыкова 42

Лікування ДГПЗ^{1,4}

1 капсула на добу

Швидкий початок дії²

Уроселективний³: не впливає клінічно значущого зниження АТ⁴

Діє цілодобово⁴

Гальмування росту передміхурової залози¹

Покращення сечовипускання¹

Проти запальна дія¹

Лікування хронічних простатитів¹

Не впливає на статеву функцію¹

Флосін® (геміфосфін гідроклід 0,4 мг)

Простамол® уно (уринолтрин 320 мг)

БЕРЛІН-ХЕМІЕ МЕНАРІНІ

Виробник Флосін® – Менаріні – Фінн Холдінг ГмбХ, Німеччина. Менаріні Україна, Вулиця Вікторії 13, 02007 Дніпро, Україна.
Виробник Простамол® уно – БЕРЛІН-ХЕМІЕ МЕНАРІНІ. Менаріні Україна, Глибочицька, Селище Вис. 125, 12465 Бердянськ, Україна.
 За додатковою інформацією щодо лікарських засобів звертайтеся до Представництва «Берлін Хемі» А. Менаріні Україна ГмбХ: м. Київ, 20098, вул. Берестейська, 29. Тел.: 484 23 88. Факс: 484 33 89.

ІНФОРМАЦІЯ

Поєднати приємне з корисним запрошує готель-резорт «Озерний край»!



Острівець краси та спокою серед численних озер, райський куточок на Землі серед пахучих оксамитових трав, територія казкового відпочинку – так називають комплекс «Озерний край» місцеві та відвідувачі.

Ця база відпочинку розташована приблизно за 20 км та в 25 хвилинах їзди від м. Львова у мальовничому та затишному містечку Пустомити.

До послуг гостей:

- зручні номери;
- вишукані страви національної та європейської кухні, що здивують навіть найвимогливіших гурманів;
- унікальне поєднання чудових краєвидів, створених природою, та сучасних технологій;
- насичена екскурсійна програма;
- допомога в організації святкових урочистостей та романтичних подій;
- різноманітні дитячі розваги;
- можливість скористатися спортивним майданчиком, сауною, набутти досвіду зимової риболовлі, оволодіти тонкощами більярду та настільного тенісу;
- мінізоопарк.

Готель-резорт «Озерний край» – не лише чудове місце для релаксу, а й прекрасний майданчик для бізнес-спілкування та налагодження ділових стосунків, проведення тренінгів, семінарів, круглих столів, майстер-класів і корпоративних заходів, адже тут наявні конференц-зали різних розмірів, необхідне додаткове обладнання (мультимедійний проектор, екран, DVD-програвач, фліпчарт та ін.), забезпечується якісне обслуговування кавабрейків та фуршетів. Для клієнтів розроблені спеціальні цінові пропозиції та знижки.

Хочете втекти від шаленого ритму мегаполісу? Відпочити та користю для душі та тіла? Владнати поточні робочі справи швидко та ефективно? Отримати європейський сервіс вишого гатунку, не виїжджаючи за межі України? Це можливо!

Відвідайте готель-резорт «Озерний край» та переконайтесь на власні очі!

E-mail: restaurant@o-k.in.ua
ICQ: 685812181
+38 (032) 247-16-20
+38 (067) 341-85-97

Бронювання: reservations@o-k.in.ua
Готель-резорт «Озерний край»
 81100, Львівська область,
 м. Пустомити, вул. Ставка, 60

С.П. Пасечников, д.м.н., професор, А.С. Глебов, к.м.н., П.О. Самчук, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Роль хронічного простатиту в розвитку ускладнень хірургічного лікування хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози

На сьогодні найвищу вірогідність послаблення або усунення симптомів, які розвинулися внаслідок інфравезикальної обструкції на тлі доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ), забезпечують хірургічні втручання на передміхуровій залозі. У сучасній світовій урології постійно розробляються, удосконалюються та використовуються різноманітні інвазивні та малоінвазивні методики лікування хворих на ДГПЗ. До них належать малоінвазивні трансуретральні (мікрохвильова термотерапія, голкова абляція, лазерна вапоризація, вапорезекція, інцизія передміхурової залози), але найбільш поширені наразі – трансуретральна резекція простати (ТУРП) та черезміхурова простатектомія. Тільки в 2012 р. в Україні виконано майже 15 тис. операцій на передміхуровій залозі, при цьому понад 60% із них – відкриті простатектомії й близько 30% – ТУРП [6].

Різні види хірургічного лікування ДГПЗ супроводжуються досить високим операційним ризиком, який пов'язаний з наявністю у пацієнтів похилого віку супутньої патології шлунково-кишкового тракту, дихальної, серцево-судинної, ендокринної систем, та в першу чергу запального процесу в передміхуровій залозі. Інтра- та післяопераційні ускладнення спостерігаються у 12,5-26,7% хворих, яким проведено хірургічне лікування ДГПЗ. Найбільш частими та загрозливими ранніми післяопераційними ускладненнями при оперативних втручаннях на передміхуровій залозі є розвиток запального процесу у сечостатевої системі (гострий пієлонефрит, орхоепідідиміт, уретрит, нагноєння післяопераційної рани). Водночас можуть виникати й інші ускладнення, такі як кровотеча з ложа передміхурової залози, гемогампонада сечового міхура та тромбоемболічні ускладнення. До пізніх ускладнень належать стриктура заднього відділу уретри, рубцеве звуження шийки сечового міхура, нетримання сечі, сечова норія, що не гоїться, пізні кровотечі з ложа передміхурової залози.

Кровотеча з ложа передміхурової залози розвивається у 0,7-10,0% хворих, гнійно-запальні ускладнення – у 10,3% пацієнтів, які перенесли простатектомію [7, 8, 10].

За результатами проведених досліджень В.О. Пироговим та співавт., у віддалений післяопераційний період найчастішою причиною виникнення дизурії були інфекційно-запальні ускладнення, що при черезміхуровій простатектомії становили 22,9% випадків, при ТУРП – 3,22%; післяопераційне нетримання сечі після простатектомії виникло в 1,63% та після ТУРП – у 3,22% випадків.

Вважається, що виникнення кровотечі з ложа передміхурової залози є найбільш грізним раннім післяопераційним ускладненням, частота якого становить 8,3% випадків. Геморагічні ускладнення оперативного втручання автори пояснюють як наявність позагоспітальної інфекції сечових шляхів, так і їх інфікуванням госпітальною мікрофлорою в процесі стаціонарного лікування [9, 11, 12].

У численних роботах підкреслюється, що виникнення кровотечі з ложа передміхурової залози пов'язане саме з інфекцією сечостатевої системи та запальним процесом, який стимулює місцевий фібриноліз за допомогою ферментів бактеріальної природи – стрептокінази та стафілокінази, які активують профібролізін. Унаслідок операційної травми збільшується виділення з передміхурової залози тромбoplastичного активатора, який посилює фібриноліз. Цей процес перебігає повільно й проявляється за умов впливу інфекції. Екструзія плазмових білків, в першу чергу фібрину, в умовах мікробної контамінації може призводити до утворення

фібринозно-гнійних нашарувань у ложі видаленої аденоматозної тканини передміхурової залози. Доведено, що ці щільні інфіковані продукти в осередку запалення є живильним середовищем для мікроорганізмів. Вони високо контаміновані, оскільки антибактеріальні препарати майже не проникають у середину цих субстанцій і, безсумнівно, є джерелом перманентного реінфікування.

Частота післяопераційної інфекції сечових шляхів становить 2,6% випадків при позадулонній позаміхуровій простатектомії, 13,4% при черезміхуровій простатектомії та 15,5% при ТУРП. Частота епідідимітів – 1,1% випадків при ТУРП, 2,5% при позадулонній позаміхуровій простатектомії та 3,6% при черезміхуровій простатектомії.

Виникнення гнійно-запального процесу в різних відділах сечостатевої системи після простатектомії нерідко буває пов'язане з наявністю хронічної сечової інфекції та зустрічається у 5-40% випадків [14, 15, 16].

Не виключено, що наявність хронічної урогенітальної інфекції може впливати на характер перебігу захворювання і створювати загрозу розвитку низки ускладнень у післяопераційному періоді лікування ДГПЗ. Багато авторів пов'язують виникнення інфекційно-запальних і гнійно-септичних ускладнень після простатектомії з наявністю інфекції, що викликана умовно-патогенними мікроорганізмами.

За результатами дослідження характеру післяопераційних ускладнень у 507 хворих на ДГПЗ, у 47,3% із них виявлено хронічний простатит. Найчастіше гнійно-запальні ускладнення відзначалися після ТУРП – у 58,8% пацієнтів, після черезміхурової простатектомії – у 35,8% і після позадулонної простатектомії – у 19,7%. Зважаючи на високий рівень вказаних ускладнень, лікар змушений призначати затратну антибактеріальну терапію [13, 17].

Сучасні літературні дані вказують на дуже високу частоту поєднання ДГПЗ із хронічним простатитом. R. Rosen та співавт. опублікували результати масштабного багатонаціонального опитування, проведеного у 2003 р. в США та 6 країнах Європи з метою системного дослідження симптоматики хронічного простатиту. Про наявність помірно вираженої симптоматики повідомили 31% респондентів. Автори визначили зміни поширеності симптоматики хронічного простатиту відповідно до віку опитуваних. Так, у віковій групі від 50 до 59 років про симптоми хронічного простатиту повідомили 22% чоловіків, у групі від 70 до 80 років – 45,3%.

За результатами вивчення інтраопераційної видаленої тканини передміхурової залози, частота хронічного простатиту при ДГПЗ становить 70-100%. З віком виражається чітка тенденція до збільшення

кількості хворих на ДГПЗ із супутнім хронічним простатитом. Запальні зміни призводять до збільшення іригитивної та обструктивної симптоматики гіперплазії передміхурової залози. У ній відбуваються глибоко розрізнені процеси – як за якісними особливостями, так і за клінічними проявами. Проте між такими процесами, як гіперплазія і запалення передміхурової залози, не завжди вдається визначити чітку межу [18-20].

Встановлено, що у хворих на ДГПЗ із супутнім хронічним простатитом спостерігається більш виражена дизурія, а в анамнезі відзначаються періодичні покращення й погіршення сечовипускання. Учені дійшли висновку, що терапія має починатися з усунення запального процесу в передміхуровій залозі, у подальшому – індивідуального визначення тактики лікування ДГПЗ.

G. Vedalov та співавт. опублікували показники захворюваності на простатит у пацієнтів із ДГПЗ. Як стверджують дослідники, найбільша кількість ускладнень і найтриваліший післяопераційний період реєструються у пацієнтів із простатитом, який спричинений грамнегативними мікроорганізмами. Простатит було зафіксовано у 90,3% хворих на ДГПЗ. Зразки тканини передміхурової залози було отримано у пацієнтів під час ТУРП. Грампозитивні мікроорганізми були виявлені у 32,8% випадків, а S. epidermidis – у 26,6%. Грамнегативні мікроорганізми і гриби зафіксовано в 30,8 та 2,9% випадків відповідно. У 27,9% зразків, отриманих від пацієнтів із ДГПЗ, не вдалося виявити мікроорганізми, хоча патогістологічне дослідження продемонструвало наявність ознак простатиту.

J. Nickel та співавт. при дослідженні тканини передміхурової залози у 80 хворих на ДГПЗ, яким було проведено трансуретральну резекцію, виявили ознаки запального процесу в усіх випадках. Під час бактеріологічного дослідження у 44% випадків спостерігалось зростання бактеріальної флори. У 67% хворих до оперативного втручання було виконано катетеризацію сечового міхура.

Хронічний простатит супроводжує ДГПЗ у більшості випадків, підвищення його активності сприяє погіршенню мікроциркуляції в передміхуровій залозі й призводить до розвитку ранніх післяопераційних ускладнень. Отримані результати свідчать про потребу повноцінного переперіодичного обстеження хворих на ДГПЗ, спрямованого на своєчасне виявлення хронічного простатиту й об'єктивну оцінку його активності для проведення в передопераційному періоді необхідних профілактичних заходів.

За даними наших досліджень [21, 22], хронічний запальний процес у передміхуровій залозі та/або сечівнику у хворих на ДГПЗ вірогідно частіше зумовлений збудниками захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ; 60,6±6,0%),



С.П. Пасечников

ніж умовно-патогенними мікроорганізмами (42,4±6,1%). При цьому ДНК Trichomonas vaginalis та Ureaplasma urealyticum у таких хворих із статистичною достовірністю виявляли, відповідно, у 4 та 3 рази частіше, ніж у хворих без запального процесу. Окрім того, було визначено, що наявність хронічного запального процесу в передміхуровій залозі та/або сечівнику вірогідно збільшує виразність симптомів нижніх сечовивідних шляхів у хворих на ДГПЗ (I-PSS становив 23,1±0,7 бала порівняно з таким показником у пацієнтів без запалення – 20,7±1,0 бала), що відбувається за рахунок як іригитивної, так і обструктивної складових. Частота виникнення ранніх післяопераційних ускладнень з боку сечостатевої системи у пацієнтів, інфікованих збудниками ЗПСШ, у 2 рази перевищувала таку в неінфікованих осіб і становила 42,6 проти 21,3%. Частота інфікованості збудниками ЗПСШ у 4 рази підвищувала частоту виникнення довготривалої або профузної макрогоматурії після планової простатектомії. Наявність хронічного запального процесу в передміхуровій залозі та/або сечівнику у хворих на ДГПЗ вірогідно підвищувала частоту розвитку таких ранніх післяопераційних ускладнень простатектомії, як гострий пієлонефрит та нагноєння рани (10,6 проти 0% у пацієнтів без запального процесу).

Окремо відзначимо, що в усіх хворих на ДГПЗ в інтраопераційно видаленій тканині було виявлено гістологічні ознаки хронічного простатиту, причому загоєння хронічного запалення виявлялося тільки у пацієнтів із ЗПСШ. У хворих на ДГПЗ, інфікованих ЗПСШ, також превалювали явища склерозу, базальноклітинної атипії та простої атрофії тканини простати.

За даними М.Л. Амозова та співавт., хронічне запалення передміхурової залози є одним із найпоширеніших ускладнень у хворих на ЗПСШ. У пацієнтів, що звернулися до лікаря з приводу змішаної інфекції, відсоток залучення передміхурової залози в запальний процес був вищим і становив 87% порівняно з такими показниками в осіб, що мали моноінфекцію (хламідіоз – 80%, мікоплазмоз – 65%, трихомоніоз – 29%, уреаплазмоз – 63%).

Отже, розглядаючи ДГПЗ у поєднанні з хронічним запальним компонентом у тканинах передміхурової залози (у тому числі викликаний ЗПСШ), дослідники дійшли висновку щодо необхідності усунення запального процесу в передміхуровій залозі у хворих на ДГПЗ у післяопераційний період. На сьогодні в арсеналі боротьби з простатитом – антибактеріальні препарати, протизапальна терапія, фізіотерапевтичні методики та фітотерапія.

Ефективність фітотерапевтичних агентів, які застосовують при лікуванні симптомів нижніх сечових шляхів, виправдовує їх використання під час терапії хронічного простатиту. Одним із найбільш досліджених та ефективних сучасних фітотерапевтичних препаратів для лікування захворювань простати є Простамол® уно («Берлін Хемі»),

до складу якого входить екстракт плодів *Serenoa repens* (пальми пілкоподібної). Цей екстракт містить жирні кислоти, етилові ефіри жирних кислот, фітостероли, вітаміни. Механізм його дії й досі повністю не з'ясовано, однак встановлено, що ефективність екстракту плодів *Serenoa repens* пов'язана з гормональною та негормональною опосередкованою активністю.

Гормональна активність екстракту *Serenoa repens* пов'язана з пригніченням перетворення тестостерону на більш активний на рівні рецепторів андрогенів дигідротестостерон. Цей процес призводить до зниження гормональної відповіді макрофагів і лейкоцитів та інгібування їх міграції в місця запалення. Внаслідок цього відбувається скорочення вивільнення мієлопероксидази, яка призводить до руйнування запальної тканини і факторів росту тромбоцитів і факторів бетаросту, які стимулюють запалення. Існує експериментальний доказ інгібування сигналів факторів росту, таких як ІФР-1 (інсуліноподібний фактор росту), а також цитокінів, таких як MCP-1/CCL2, що знижує активність запального процесу в епітеліальних клітинах простати [1, 4, 5].

За даними наших досліджень, Простамол® уно показав себе як високо-ефективний препарат, що має мінімальні побічні ефекти в комплексному лікуванні хворих на хронічний простатит з розладами сечовипускання. Включення препарату до складу комплексної терапії пацієнтів з ДГПЗ і хронічним простатитом пришвидшувало лікування й покращувало показники якості життя в таких хворих. Використання препарату Простамол® уно в монотерапії хронічного простатиту, особливо абактеріального, дозволяло швидко й ефективно усунути обструктивні та іритативні симптоми нижніх сечових шляхів (СНСШ) і покращити якість життя чоловіків [23].

Вивчення можливостей застосування препарату Простамол® уно при лікуванні дисфункції сечових шляхів у пацієнтів з ДГПЗ і хронічним простатитом, яке було проведене на базі Інституту урології НАМН України, показало, що ефективність цього лікарського засобу при ДГПЗ становить 89,7%, при хронічному простатиті – 87,5%. Окрім цього, Простамол® уно забезпечує ефективність регресу симптомів такої складної патології, як синдром хронічного тазового болю. Зокрема, в систематичному огляді та мета-аналізах у пацієнтів, що приймали *S. repens*, зареєстровано значне зменшення вираженості болю порівняно з особами, що приймали плацебо (відносний ризик 1,6; 95% довірчий інтервал 1,1-1,6). Схожі результати представили на 9-му конгресі Східноєвропейського підрозділу Європейської асоціації урологів (м. Салоніки, Греція, 2013 р.) Е.А. Литвінець та співавт., які довели, що 30-денне лікування препаратом Простамол® уно у вигляді монотерапії та в комбінації з препаратом Флосін® має виражений позитивний вплив на усунення порушень сечовипускання без побічних ефектів; патогенетично обґрунтоване при синдромі незапального хронічного тазового болю, що дозволяє досягти позитивних результатів терапії та стійкого клінічного ефекту [25].

На 28-му конгресі Європейської асоціації урологів особливу увагу було приділено застосуванню препарату Простамол® уно в лікуванні хронічних абактеріальних запальних процесів у передміхуровій залозі. Підкреслено багатовекторний та різноплановий вплив екстракту *Serenoa repens* на прозапальний цитокіновий каскад внаслідок інгібування циклооксигенази та 5-ліпоксигенази. Особливий інтерес викликали результати 5-річного дослідження, присвяченого лікуванню хронічного простатиту як профілактиці можливого розвитку ДГПЗ. Доведено, що збільшення розмірів

передміхурової залози у пацієнтів, які отримували Простамол® уно, було менш істотним, ніж в осіб контрольної групи. Автори дійшли висновку, що постійний прийом препарату є дієвим і безпечним інструментом не тільки профілактики рецидивів загострень хронічного простатиту, а й розвитку ДГПЗ, що дозволяє підвищити якість життя чоловіків, які страждають на цю хворобу [24].

На конференції Центральноевропейського підрозділу Європейської асоціації урологів (м. Краків, Польща, 2014 р.) визнані експерти в галузі урології представили інформацію про новітні аспекти терапії розладів сечовипускання та результати клінічних досліджень ефективності Простамолу. У доповіді В. Djavan (президента регіонального офісу Європейської асоціації урологів, професора Віденського університету) підкреслювалося, що, крім власне гіперплазії, на розвиток симптомів ДГПЗ серйозний вплив має запальний процес. За сучасними уявленнями, саме передміхурова залоза, запальний процес та сечовий міхур відіграють важливу роль у патогенезі захворювання. Результати декількох опублікованих нещодавно досліджень продемонстрували, що найчастіше у пацієнтів із ДГПЗ запалення відбувається внаслідок інфільтрації запальних клітин та підвищеної активності певних запальних маркерів.

Аналізуючи всі аспекти, що стосуються СНСШ, запальний процес можна виділити як потенційну терапевтичну мішень з урахуванням оцінки анамнезу пацієнта для пошуку найкращого методу лікування. Спосіб терапії симптомів ДГПЗ була присвячена доповідь Ф.М.Д. Debruynе, у якій підкреслювалася важливість доповнення терапевтичної схеми симптомів ДГПЗ препаратами рослинного походження, оскільки мішенню інших фармакологічних схем не є пов'язані з ДГПЗ запальні процеси, і їх застосування призводить до таких серйозних побічних ефектів, як ортостатична гіпертензія, еректильна дисфункція, ретроградна еякуляція, анеякуляція та шлунково-кишкові розлади. Тому саме Простамол стає препаратом вибору для лікування розладів сечовипускання у хворих з початковою стадією ДГПЗ та хронічним простатитом, бо екстракту *Serenoa repens*, який вже декілька сторіч використовують для лікування симптомів ДГПЗ, притаманні протизапальні, антипроліферативні, антиапоптозичні й антиандрогенні властивості, які забезпечують позитивний клінічний ефект [26].

На конференції Балтійського підрозділу Європейської асоціації урологів (м. Вільнюс, Литва, 2014 р.) у рамках обговорення доповіді Ф.М.Д. Debruynе щодо методів лікування ДГПЗ експерти С.Р. Шарпл (Велика Британія), J. Palou (Іспанія) і J.P.M. Sedelag (Нідерланди) підкреслювали комплексну патогенетичну дію препарату Простамол® уно, яка одночасно спрямована на інгібування процесу збільшення розмірів передміхурової залози та ліквідацію симптомів хронічного простатиту за рахунок антиандрогенного й антипроліферативного ефектів, а саме:

- блокування обох ізомерів (1 і 2 типу) 5-альфа-редуктази та інгібування зв'язування дигідротестостерону з рецепторами простати;
- вплив на простатичні фактори росту й супресію проліферації клітин/проапоптотичний ефект;
- блокування взаємодії пролактину зі специфічними рецепторами в простаті та порушення процесів передачі сигналу;
- інгібування впливу альфа-1-адренорецепторів в простаті та розслаблююча дія на гладку мускулатуру.

Окремо були розглянуті механізми протизапальної дії препарату Простамол®

уно, який регулює рівень цитокінів, а саме:

- інгібує фосфоліпазу А2 і зменшує перетворення фосфоліпідів мембран в арахідонову кислоту;
- пригнічує циклооксигеназу зі зменшенням утворення простагландинів (медіаторів запалення);
- інгібує ліпоксигеназу й зменшує утворення лейкотрієнів.

При розгляді ДГПЗ у контексті частого поєднання з хронічним запальним компонентом у тканинах передміхурової залози було відзначено провідну роль фармакологічних ефектів препарату Простамол® уно у зменшенні глибини запальної реакції. Адаже в останні роки запаленню як важливому ланцюгу патогенезу доброякісних і злоякісних новоутворень передміхурової залози приділяють дедалі більше уваги. А хронічне запалення не тільки призводить до розвитку симптоматики, а й запускає лімфокинозуючі механізми, які впливають на прогресування й наслідки захворювання. Результати досліджень останніх років свідчать, що екстракт *S. repens* разом з інгібіцією циклооксигенази і 5-ліпоксигенази впливає на ключові медіатори запалення MCP1/ CCL2 і VCAM1, що визначають прогресування захворювання. Крім того, доведено, що застосування цього екстракту у хворих на ДГПЗ призводить до статистично значущого зниження рівня TNF- α та інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) у тканині простати.

Усе це зумовлює доцільність застосування препарату Простамол® уно у пацієнтів із ДГПЗ у періопераційний період, що активно обговорювалося учасниками симпозиуму в процесі панельної дискусії [26]. Слід підкреслити, що, згідно з даними Ф.М.Д. Debruynе, мінімальним терміном використання препарату на основі екстракту *Serenoa repens* для достовірного розвитку ефекту є 3 міс. Важливо, що метод екстрагування, який використовується для отримання екстракту *Serenoa repens* для препарату Простамол® уно, на відміну від інших лікарських засобів на такій основі, заснований на спиртовій/етиловій екстракції, яка забезпечує стабільний вміст діючих речовин у рецептурі препарату [2, 3].

Отже, інгібування хронічного запалення в передміхуровій залозі – це реальний шлях покращення результатів лікування хворих на ДГПЗ – як медикаментозного, так і хірургічного. Отже, призначення препарату Простамол® уно в періопераційний період можна вважати достатньо обґрунтованим – таким, що вірогідно призведе до зменшення вираженості запального процесу в передміхуровій залозі й, у свою чергу, суттєво знизить частоту запально-зумовлених ускладнень хірургічного лікування пацієнтів із ДГПЗ. Важливим мотивуючим фактором впровадження зазначеного підходу до лікування вказаної категорії хворих є можливість призначення зареєстрованого в Україні препарату відповідно до визначених інструкцією показань до його прийому.

Моніторинг результатів періопераційного призначення Простамолу® уно хворим на ДГПЗ відкриває широкий простір для наукових досліджень задля поглибленого вивчення і наступного розуміння механізмів лікувальної дії екстракту *S. Repens* та оптимізації практичного його застосування.

Література

- Gerber G.S., Fitzpatrick J.M. The role of a liposteroid extract of *Serenoa repens* in the management of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2004 Aug; 94 (3): 338-44.
- Buck A.C. Efficacy of pretreatment with *Serenoa repens* on bleeding associated with transurethral resection of prostate. *Minerva Urol Nefrol.* 2004 Mar; 56 (1): 73-8.
- Debruynе F., Boyle P., Calais da Silva F., Gillenwater J.G., Hamdy F.C., Perrin P., Teillac P., Vela-Navarrete R., Raynaud J.P., Schulman C. Evaluation of the

clinical benefit of Permixon and tamsulosin in severe BPH patients – PERMAL study subset analysis *Prog Urol.* 2004 Jun; 14 (3): 326-31.

- Pecoraro S., Annecchiarico A., Gambardella M.C., Sepe G. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol.* 2004 Nov; 172 (5 Pt 1): 1792-9.
- Raynaud J.-P. *Serenoa repens*: an overview of its pharmacological activities as regards medical treatment of benign prostatic hypertrophy (BPH). In: Dimopoulos C.A., Di Silverio F., editors. *BPH: From molecular biology to patient relief. Proceedings of the satellite symposium held during the 4th Mediterranean Congress of Urology: 1995 Sep 6-10: Rhodes. Bologna: Monduzzi Editore. 1996: 57-69.*
- Vozianov O.F. Дослідження й проблеми урологічної допомоги населенню України / О.Ф. Возіанов, С.П. Пасечников, Л.П. Павлова // *Урологія.* – 2001. – № 4. – С. 3-6.
- Vozianov O.F. Сучасні інструментальні методи лікування аденоми передміхурової залози / О.Ф. Возіанов, С.П. Пасечников, А.О. Андреев // *Журнал АМН України.* – 1997. – № 4. – С. 567-581.
- Сайдакова Н.О. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози у структурі госпіталізованої захворюваності та оперативних втручань / Н.О. Сайдакова, Л.М. Старцева, В.В. Кузнецов, В.С. Гришай // *Здоров'я людини.* – 2009. – № 1. – С. 172-178.
- Строй О.О., Мишик Ю.О., Дмитрієнко В.В. Застосування медикаментозної корекції розладів сечовипускання після трансуретральної резекції доброякісної гіперплазії передміхурової залози // *Урологія.* – 2006. – № 1. – С. 25-30.
- Vozianov O.F. Деякі питання діагностики доброякісної гіперплазії передміхурової залози / О.Ф. Возіанов, Е.О. Стаховський, В.І. Білик // *Урологія.* – 1999. – № 2. – С. 45-48.
- Hasui Y. Relationship between serum prostate specific antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia / Y. Hasui, K. Marutsuka, Y. Asada // *Prostate* 1994; 25(2): 91-96.
- Вайнберг З.С., Неотложная урология. – М.: Мос. Рабочий; 1997. Люлько А.В. (ред.) Неотложная урология и нефрология: К., Здоровье; 1996. – С. 28-42.
- Люлько О.В. Ускладнення відкритих і трансуретральних простатектомій, їх профілактика і лікування / О.В. Люлько, О.О. Люлько, С.І. Забашний // *Урологія.* – 2004. – № 1. – С. 8-19.
- Бондаренко Ю.М. Функціональні ускладнення нижніх сечових шляхів та їх корекція при хірургічному лікуванні хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози: автореф. дис. канд. мед наук: 14.01.06 / Ю.М. Бондаренко. – К., 2007. – 19 с.
- Bedalov G. Prostatitis in benign prostatic hyperplasia: a histological, bacteriological and clinical study / G. Bedalov, I. Vuckovic, S. Fridrih, M. Bruk, D. Pushkar, Z. Bartolin // *Acta Med. Croat.* – 1994. – 48. – P. 105-109.
- Ухаль М.І. Алгоритм організаційних і профілактичних заходів ранніх і пізніх ускладнень при оперативному втручанні на передміхуровій залозі у хворих середнього та похилого віку / М.І. Ухаль, Д.А. Меленевський, А.С. Анчев // *Урологія.* – 2000. – № 1. – С. 25-29.
- Арбулиев М.Г. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений после аденомэктомии / М.Г. Арбулиев, Р.Ш. Задаев, З.Ш. Зайнулладов // *Мат-лы X Рос. съезда урологов.* – 1-3 октября. – 2002. – М. – 2002. – С. 62-65.
- Vozianov O.F. Зв'язок інфікованості збудниками захворювання, що передаються статевим шляхом, з виникненням ранніх післяопераційних ускладнень у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози / О.Ф. Возіанов, С.П. Пасечников, В.С. Гришай // *Журнал АМН України.* – 2009. – № 3. – С. 568-573.
- Vozianov O.F. Вплив інфікованості збудниками різного таксономічного походження на виникнення ранніх післяопераційних ускладнень у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози / О.Ф. Возіанов, С.П. Пасечников, М.В. Мітченко, В.С. Гришай // *Урологія.* – 2010. – Т. 14. – С. 76.
- Vozianov O.F. Influence of chronic inflammatory process of prostate and urethra on clinical course of benign prostatic hyperplasia / O.F. Vozianov, S.P. Pasiecznikov, V.S. Grytsai // 24th Annual Congress of the European Association of Urology: Abstract book (Stockholm, 17-21 March 2009) // *Eur. Urol. Suppl.* – 2009. – Vol. 8. – № 4. – P. 208.
- Vozianov O.F. Зв'язок інфікованості збудниками захворювання, що передаються статевим шляхом, з виникненням ранніх післяопераційних ускладнень у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози / О.Ф. Возіанов, С.П. Пасечников, В.С. Гришай // *Журнал АМН України.* – 2009. – № 3. – С. 568-573.
- Vozianov O.F. Особливості ранніх стадій хронічного запального процесу у передміхуровій залозі після аварій на ЧАЕС // *Урологія.* – 2010. – Т. 14.
- Пасечников С.П., Никитин О.Д. Использование Простамолу уно в лечении больных хроническим простатитом // *Здоровье мужчины.* – № 2. – 2003. – С. 79-83.
- Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Спиридоненко В.В. Терапия симптомов нижних мочевых путей при ДГПЖ и хроническом простатите (по материалам 28-го конгресса Европейской ассоциации урологов) // *Здоровье мужчины.* – № 2 (45). – 2013. – С. 92-94.
- Lytvynets Y., Gotsuliak Y.V. Efficacy and safety of Prostamol Uno and Flosin in treating patients with a noninflammatory chronic pelvic pain (category IIIb) // *Eur Urol Suppl* 2013; 12; P. 1139.
- Djavan B. Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): CEM 2014 Symposium Report // *European Urology Today, October/December 2014.* – P. 2.
- Пасечников С.П. Фитопрепараты в лечении ДГПЖ и хронического простатита / По материалам Балтийского митинга Европейской ассоциации урологов 2014 // *Здоровье мужчины № 4 (51).* – 2014. – С. 6-7.

Іммунологічні аспекти діагностики і профілактики інфекцій мочевиводящих путей

Состояние иммунной системы организма играет ключевую роль в процессе развития как острых, так и рецидивирующих инфекций различной локализации. Возможностям применения иммунологических исследований и иммуноактивных препаратов в рамках диагностики, профилактики и лечения инфекций мочевыводящих путей (ИМП) была посвящена беседа нашего корреспондента с главным внештатным специалистом по специальности «Иммунология» Государственного управления делами, заведующей лабораторией клинической иммунологии Клинической больницы «Феофания», доцентом кафедры клинической, лабораторной иммунологии и аллергологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, кандидатом медицинских наук Людмилой Станиславовной Осиповой.

? **Какие микроорганизмы доминируют в структуре возбудителей неосложненных ИМП, в частности острого цистита (ОЦ)?**

— В настоящее время причиной 80-90% эпизодов ОЦ является уропатогенная кишечная палочка (*E. coli*), что объясняется высокой вирулентностью данного микроорганизма (феномен адгезии, большая скорость размножения и др.). Структура возбудителей, вызывающих острый неосложненный бактериальный цистит, достаточно прогнозируема: в 80-90% случаев он обусловлен инфицированием *E. coli*, в 5-10% — *Staphylococcus saprophyticus* и в 5-10% случаев — другими микроорганизмами.

Верификация диагноза основывается на проведении микробиологического исследования мочи, которое позволяет выяснить природу возбудителя инфекции и, что крайне важно, определить его чувствительность к действию различных антибактериальных средств. Следует помнить о том, что риск инфицирования почек присутствует как при остром, так и при хроническом инфекционно-воспалительном процессе в мочевом пузыре. Наиболее часто это осложнение встречается при хроническом цистите, особенно у девочек.

? **Нужно ли измерять титр антител к *E. coli* и как его интерпретировать?**

— По мнению специалистов Европейской конфедерации лабораторной медицины, диагностический титр первичных возбудителей ИМП, обнаруженных в собранной при естественном мочеиспускании пробе мочи, должен быть не менее 10^3 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл, а других бактерий — $\geq 10^4$ КОЕ/мл и $\geq 10^3$ КОЕ/мл для женщин и мужчин соответственно. При этом клиническую значимость титра бактерий в моче рекомендуется интерпретировать не формально, а с учетом клинического состояния пациента, способа получения пробы мочи, патогенных свойств изолятов, метода определения титра бактерий.

В то же время важно помнить о ложноположительных результатах культурального анализа мочи, которые могут встречаться в остром периоде цистита. Истинный титр возбудителя может быть занижен из-за низкого рН мочи, полиурии, проведения исследования после начала применения антимикробных препаратов. В таких случаях возникает необходимость в более тщательном иммунологическом обследовании, направленном на выявление возможных возбудителей (вирусов, хламидий и т.д.), с последующим назначением этиотропного лечения.

Количественными критериями постановки диагноза ИМП служат:

- при изоляции монокультуры *E. coli* и *S. saprophyticus* — титр $\geq 10^3$ КОЕ/мл;
- при изоляции монокультур других бактерий — титр $\geq 10^4$ КОЕ/мл;
- при изоляции смешанной культуры двух бактерий — титр $\geq 10^5$ КОЕ/мл.

У большинства пациентов заболевание мочевых путей вызывает один, реже два возбудителя. Ситуации, в которых из пробы мочи выделяют ≥ 3 микроорганизмов, чаще всего вызваны контаминацией тестированных проб или их посевов на питательные среды.

? **Какие показатели иммунограммы нужно исследовать у пациентов с ИМП?**

— При ИМП, и особенно рецидивирующем цистите (РЦ), целесообразно провести забор анализа крови для выполнения общей иммунограммы, что позволит оценить состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также проанализировать показатели, характеризующие состояние активности процесса фагоцитоза. Учитывая то, что при

РЦ изменяется общее количество лимфоцитов и Т-лимфоцитов, следует определять не только процентное соотношение, но и абсолютное число этих клеток. Для того чтобы рассчитать абсолютное количество лимфоцитов, их субпопуляций (CD4+ и CD8+), а также их соотношение, необходимо в тот же день провести общий анализ крови с определением общего количества лейкоцитов и лимфоцитов, исходя из которого можно вычислить абсолютное количество субпопуляционных показателей. Кроме того, при РЦ могут наблюдаться дисбаланс в системе сывороточных иммуноглобулинов и снижение их концентрации в плазме различной степени выраженности — от уменьшения до нижней границы нормы до более серьезных изменений. Исследование уровня иммунологической реактивности (ИР) имеет важное значение в клинической практике, поскольку в большинстве случаев рецидивирующие воспалительные процессы возникают на фоне снижения иммунитета вследствие действия острого или хронического стресса, оперативных вмешательств различной локализации.

Необходимо отметить, что РЦ является достаточно распространенной проблемой у беременных. Это связано с тем, что даже при нормальном течении беременности происходит снижение ИР в основном по клеточному типу, а также формируется дисбаланс основных регуляторных субпопуляций лимфоцитов с преимущественным уменьшением количества CD4+ клеток и, как следствие, определенным уменьшением концентрации сывороточных иммуноглобулинов. В то же время следует учитывать, что частое применение противомикробных препаратов в связи с рецидивами цистита также может приводить к снижению ИР. Повторные курсы антибактериальной терапии ассоциируются с изменениями микробиоценоза кишечника, играющего важнейшую роль в поддержании иммунного гомеостаза.

? **Контроль каких параметров иммунограммы позволяет оценить динамику развития инфекционного процесса при ИМП? Как часто следует проводить иммунологическое исследование и бактериологическое исследование мочи?**

— В процессе динамического наблюдения за пациентом необходимо контролировать уровень общей ИР, учитывая состояние Т- и В-клеточного звеньев иммунитета, концентрацию сывороточных иммуноглобулинов и показатели фагоцитоза. Анализ ИР должен проводиться с частотой 1 раз в 2-3 мес.

Строгих рекомендаций по выполнению бактериологического анализа нет, его делают на усмотрение врача. В целом имеет смысл выполнять его только при наличии клинических проявлений заболевания или для контроля состояния пациента (через 1-2 нед после лечения).

? **Исследование каких иммунологических показателей может предупредить необоснованное назначение повторных курсов антибактериальной терапии?**

— Лучше всего определять уровень секреторного иммуноглобулина А (IgA) в смывах с уретры или в моче, а также процент фагоцитоза, фагоцитарное число и функцию фагоцитоза с помощью НСТ-теста (тест восстановления нитросинего тетразолия), характеризующего кислородозависимый метаболизм фагоцитирующих клеток. Тем не менее проведение подобных исследований сопряжено с рядом трудностей. Проблема заключается в том, что вышеперечисленные показатели местного иммунитета могут быть оценены только в случае, если в моче содержится

достаточное количество живых лейкоцитов, поскольку погибшие лейкоциты не принимают участие в процессе фагоцитоза. На сегодняшний день в нашей стране очень немногие лаборатории могут определять эти параметры. Следовательно, при рецидивирующих ИМП врачи чаще всего вынуждены ориентироваться на результаты анализа общей ИР. Также необходимо отметить, что в некоторых случаях повышение IgA в сыворотке крови может косвенно свидетельствовать о снижении уровня секреторного IgA.

? **Каким образом проводится профилактика РЦ?**

— В настоящее время применение антибактериальных препаратов с целью предупреждения рецидива цистита все чаще отходит на второй план. Это связано с тем, что повторное назначение антибиотиков в качестве превентивной меры не только наносит ущерб здоровью пациента, вызывает нарушения в работе различных органов и систем организма, но и способствует формированию антибиотикорезистентности и усилению вирулентности возбудителей, а также ассоциируется со значительными расходами на лечение. В связи с этим эксперты Европейской ассоциации урологов в рамках профилактики ИМП рекомендуют использовать меры, не связанные с применением антибиотиков, и, в частности, иммуноактивный препарат Уро-Ваксом (*Astellas Pharma Europe*), в состав которого входит лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов ведущего возбудителя ИМП — *E. coli*.

? **Удалось ли этому препарату подтвердить свою эффективность в ходе клинических исследований?**

— Опубликованные результаты клинических исследований, посвященных оценке эффективности Уро-Ваксома в качестве средства профилактики рецидивов цистита, учитывают данные наблюдений более чем 2 тыс. пациентов. В частности, С.С. Schulman и соавт. (1993) показали, что на фоне приема Уро-Ваксома регистрировалось снижение частоты использования антибиотиков по сравнению с плацебо на протяжении 6 мес исследования. Уро-Ваксом достоверно уменьшал среднюю продолжительность приема антибиотиков на 36% во время лечения (до 3 мес) и на 67% после его окончания.

Положительные результаты также были получены в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по применению Уро-Ваксома у 453 взрослых женщин с РЦ. Пациенток включали в исследование после манифестации симптомов ОЦ и сразу же назначали им Уро-Ваксом по 1 капсуле в сутки в течение 3 мес, а затем на протяжении 10 дней на 7, 8 и 9-м месяце. Согласно полученным данным частота рецидивов цистита в группе Уро-Ваксома была на 34% меньше по сравнению с группой плацебо (H.W. Vaueg et al., 2005).

Кроме того, очень интересная информация была получена в ходе исследования G. Pora и соавт. (2000), посвященного сравнению эффективности оральной иммунотерапии в предупреждении рецидивов ИМП у женщин в постменопаузе и у более молодых пациенток. В исследовании приняли участие 58 женщин (средний возраст 66,3 года) с рецидивирующими ИМП, которым был назначен Уро-Ваксом (1 капсула в сутки в течение 3 мес). После 3-месячного перерыва больные были переведены на прерывистый режим терапии — 3 курса Уро-Ваксома в течение 10 дней с интервалами по 20 дней каждый.

Следует отметить, что у женщин в периоде постменопаузы, не имеющих органической



Л.С. Осипова

патологии, повышенная склонность к развитию ИМП связана с атрофическими изменениями слизистой уретры вследствие недостатка эстрогенов, который может быть восполнен путем заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Для того чтобы исследовать ее влияние на изучаемые параметры, пациентки были разделены на две группы: получающих и не получающих ЗГТ. Неожиданным оказалось то, что никаких различий между группами обнаружено не было: выраженность эффекта оральной иммунотерапии была одинаковой у всех женщин, что позволило рассматривать ее как эффективный метод предупреждения рецидивов неосложненных ИМП, в том числе у пациенток в периоде постменопаузы. Необходимо подчеркнуть, что в настоящем исследовании не ставилась цель противопоставить положительное действие оральной иммунотерапии в отношении профилактики рецидивов ИМП эффективности ЗГТ. Тем не менее очевидно, что локальный иммунодефицит слизистой оболочки уретры у женщин в постменопаузе с рецидивирующими ИМП, сохраняющийся, несмотря на ЗГТ, требует к себе внимания. Полученные результаты доказывают, что в этой группе женщин проведение иммунотерапии также является необходимым и оказывается эффективным даже при условии уже назначенной ЗГТ.

Наиболее полное представление об эффективности Уро-Ваксома было составлено после опубликования результатов метаанализа K.G. Nabeg и соавт. (2009), включавшего 5 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (n=1000) длительностью 6-12 мес. Согласно полученным данным Уро-Ваксом превосходил плацебо в отношении уменьшения количества рецидивов ИМП в среднем на 40%, снижения частоты дизурии на 52%, лейкоцитурии на 47% и бактериурии на 33% через 6 мес лечения. При этом переносимость Уро-Ваксома и плацебо была сопоставимой. Учитывая результаты проведенных исследований, можно с уверенностью говорить о том, что Уро-Ваксом является эффективным и долгожданным для Украины средством профилактики рецидивов ИМП, обеспечивающим надежную защиту мочевыводящих путей от реинфицирования на протяжении 3-12 мес.

? **Существуют ли особенности использования Уро-Ваксома в период обострения цистита? Как часто можно повторять курсы лечения Уро-Ваксомом при РЦ?**

— Как и все иммуномодуляторы, в период обострения Уро-Ваксом должен применяться на фоне противомикробной терапии с частотой 1 капсула в сутки, но не менее чем 10 дней.

В рамках профилактики рецидива ОЦ Уро-Ваксом можно применять в режиме монотерапии (1 капсула в сутки натощак на протяжении 3 мес). Клинические испытания показали позитивный эффект при продолжении лечения после 3-месячного перерыва еще на 3 мес (10 дней каждого месяца).

Необходимо учитывать, что при сахарном диабете, хронических персистирующих вирусных инфекциях, после абортов, оперативных вмешательств, при хроническом стрессе, приеме кортикостероидов для лечения сопутствующих заболеваний терапия Уро-Ваксомом должна быть более длительной, поскольку вышеперечисленные процессы существенно снижают ИР организма.

Подготовил **Антон Проїдак**



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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.В. Багдасарова**, д.м.н., професор, завідувач відділення дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- С.О. Возіанов**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри урології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, директор ДУ «Інститут урології НАМН України»
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- М.О. Колесник**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут нефрології НАМН України», головний нефролог МОЗ України
- В.Г. Майданник**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- І.С. Миронюк**, к.м.н., доцент Ужгородського національного університету, головний лікар Закарпатського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- С.П. Пасечніков**, д.м.н., професор, завідувач кафедри урології НМУ ім. О.О. Богомольця, завідувач відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України»
- Е.О. Стаховський**, д.м.н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДУ «Національний інститут раку» МОЗ України, головний уролог МОЗ України
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медична газета «Здоров'я України» Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія» Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво КВ № 21156-10956Р від 16.12.2014 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Володимир Савченко	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
ШЕФ-РЕДАКТОР	Антон Пройдак	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич	Контактні телефони:
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Назаренко	Редакція 521-86-98, 521-86-97
	Ірина Сандул	Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
	Аліна Пасльон	Відділ передплати та розповсюдження 521-86-98
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Інна Мартиненко	Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
ДИЗАЙНЕРИ	Олена Дудко	Підписано до друку 27.03.2015 р.
	Максим Маліков	Замовлення № Наклад 12 000 прим.
	Ірина Лесько	
	Наталія Дехтяр	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	
	Інна Головка	
	Зоя Маймескул	
	Андрій Присяжнюк	
	Мирослава Табачук	
АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Яна Бойко	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	

ДАЙДЖЕСТ

Липидний профіль крові: нові біомаркери, що дозволяють прогнозувати розвиток раку простати у пацієнтів, перенеслих радикальну простатектомію

Китайськими ученими було проведено дослідження, присвячене вивченню можливості використання сывороточних концентрацій ліпідів в якості нових предикторів патологічних характеристик раку предстатальної залози (РПЖ).

В ретроспективний аналіз були включені історії хвороб 322 пацієнтів з клінічеськи локалізованим РПЖ, перенеслих радикальну простатектомію (РП) з розширеною тазовою лимфаденектомією. Для визначення сумми Глісона при простатектомії (ПСГ), стадіювання захворювання і оцінки вовлеченості лимфатических вузлів (ВЛІ) в патологічеський процес використовувався метод безусловної логістическої регресії. Предопераційні рівні простатспецифіческого антигена (ПСА), сума Глісона, визначена в зразках, взятих при біопсії (БСГ), а також предопераційне стадіювання опухолі, вузла і метастазів були використані в якості основних предикторів післяопераційних патологіческих змін. В ролі потенціального предиктора цих порушень виступив липидний профіль сыворотки крові пацієнтів, взятій на аналіз в предопераційному періоді.

В ході дослідження були виявлені значительні відмінності в патологіческих характеристиках у пацієнтів з нормальним і аномальним вмістом загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНП), за виключенням ПСГ при визначенні рівня ТГ. Мультиваріантний регресійний аналіз показав, що відношення шансів для високих рівнів ХС для ВЛІ по порівнянню з нормальним рівнем ХС становило 6,386 (95% довірительний інтервал 1,510-27,010), 3,270 (95% ДІ 1,470-7,278) – для високих рівнів ТГ при стадії захворювання Т3-Т4 і 2,670 (95% ДІ 1,134-6,287) – для високих рівнів ЛПНП для ПСГ. При прогнозуванні патологіческих характеристик площаді під ROC-кривою (крива робочої характеристики приймача) для моделей з дисліпідемією була більшою, ніж в моделі без неї.

Таким чином, було встановлено, що аномальні рівні ХС, ТГ і ЛПНП були в значительній ступені пов'язані з післяопераційним патологічеським статусом у хворих РПЖ. В поєднанні з предопераційними показателями ПСА, БСГ і визначенням стадії захворювання дисліпідемія являється більш точним інструментом в прогнозуванні патологіческих характеристик опухолевого процесу.

Zhang G.M., Qin X.J., Zhang H.L., Xiao W.J., Zhu Y., Gu C.Y., Dai B., Shi G.H., Ye D.W. Serum lipid profiles: novel biomarkers predicting advanced prostate cancer in patients receiving radical prostatectomy. *Asian J Androl.* 2014.

Роль фактора росту фібробластів в формуванні сквамозно-клітинної карциноми мочевого пузьря: прогностический біомаркер і потенціальної терапевтическої мішені

Група дослідників з Єгипта і США виявила взаємозв'язок між експресією фактора росту фібробластів 2 (ФРФ2), патологіческими особливостями і клінічеськими наслідками сквамозно-клітинної карциноми (СКК) мочевого пузьря.

В дослідженні прийняв участь 151 пацієнт з СКК (середній вік – 52 роки). В ході дослідження у 81% хворих був виявлений шистосомоз. Опухоль відповідає категорії Т2 і Т3 у 88% пацієнтів і була високодиференціованою більш ніж в 50% випадків. Інвазія карциноми в лимфатическі вузли і лимфоваскулярна інвазія діагностувалися у 30,5 і 16% пацієнтів відповідно. Зміна рівня ФРФ2 асоціювалася з розвитком рецидива захворювання і канцер-специфіческої смертністю (p<0,001), а також виступало незалежним предиктором рецидива раку (відношення ризиків 2,561, p=0,009) і канцер-специфіческої смертності (відношення ризиків 2,679, p=0,033) по даним мультиваріантного регресійного аналізу Кокса. Додавання ФРФ2 к стандартній моделі клініко-морфологіческого прогнозування (учитуючій класифікацію опухолі по Т-критерію, стані лимфоузлів і ступені диференціовки карциноми) сприяло значительному поліпшенню (6%) точності прогнозу несприятного результату захворювання.

Таким чином, авторам дослідження вдалося продемонструвати, що надмірна експресія ФРФ2 асоціюється з агресивними патологічеськими особливостями СКК і худшими результатами після радикальної цистектомії, що вказує на потенціальної можливість використання ФРФ2 в якості прогностического критерію і дозволяє розглядати його як мішень для терапевтического впливу.

Youssef R.F., Kapur P., Mosbah A., Abol-Enein H., Ghoneim M., Lotan Y. Role of fibroblast growth factor in squamous cell carcinoma of the bladder: Prognostic biomarker and potential therapeutic target. *Urol Oncol.* 2014.

FDA дозволило проходження процедури отримання дозволу в прискореному порядку для нового інгібітора β-лактамаз релібактама

Управління по контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) присвоило статус «препарата для терапії інфекційних захворювань» і дозволило проходження процедури отримання дозволу в прискореному порядку для нового інгібітора β-лактамаз релібактама (раніше МК-7655), розроблюваного компанією Merck Sharp & Dohme (MSD). Розпорядження FDA розповсюджується на релібактам для внутрішнього введення, використовуваний для лікування ускладнених ІМП, ускладнених інтраабдомінальних інфекцій, нозокоміальної бактеріальної пневмонії/вентилятор-асоційованої бактеріальної пневмонії.

Релібактам являється новим інгібітором β-лактамаз класів А і С, що дозволяють подолати резистентність возбудителів к β-лактамним антибіотикам і розширити спектр їх активності. В частині, додавання релібактама к імипенему дає можливість усунювати сформовану раніше стійкість грамотрицательних патогенів, включаючи штамми *P. aeruginosa*.

Во другій фазі клініческого дослідження вивчалася можливість використання релібактама в ліченні ускладнених ІМП і ускладнених інтраабдомінальних інфекцій. В доклініческій стадії випробувань релібактам, призначений пацієнтам в поєднанні з імипенемом/циластатинем, продемонстрував антибактеріальну активність в відношенні широкого спектра грамотрицательних і резистентних к β-лактамним противомікробним засобам патогенних мікроорганізмів. Компанія Merck планує почати третью фазу дослідження ефективності релібактама в поєднанні з імипенемом/циластатинем в 2015 г.

Merck's Investigational Beta-lactamase Inhibitor Relebactam (MK-7655) Granted Qualified Infectious Disease Product (QIDP) and Fast Track Designations by FDA. MarketWatch: <http://www.marketwatch.com/story/mercks-investigational-beta-lactamase-inhibitor-relebactam-mk-7655-granted-qualified-infectious-disease-product-qidp-and-fast-track-designations-by-fda-2014-09-04>.

Підготував **Антон Пройдак**

Разбор клинического случая пиогенной гранулемы мочевого пузыря

Несмотря на то что сосудистые новообразования, особенно гемангиомы, являются довольно распространенными мезенхимальными опухолями мягких тканей, кожи и внутренних органов (печени и др.), гемангиома мочевого пузыря – это редко встречающаяся патология, удельный вес которой в структуре новообразований мочевого пузыря достигает всего 0,6% [1].

В зависимости от особенностей гистологического строения все гемангиомы делятся на кавернозные (более распространенные) и капиллярные. Кроме того, некоторые исследователи выделяют еще один гистологический вариант гемангиом – артериовенозный (артериовенозные мальформации) [1-3]. Обычно эти опухоли имеют небольшие размеры, а одним из характерных симптомов гемангиом, локализирующихся в мочевом пузыре, является умеренно выраженная гематурия [1-3]. При проведении цистоскопии в этих случаях можно обнаружить различные изменения – от небольших участков повреждения, приподнятых над поверхностью слизистой, до полиповидных образований, расположенных на задней, боковой стенке или куполе мочевого пузыря [1-3]. В настоящее время одним из наиболее эффективных методов лечения гемангиом мочевого пузыря считается трансуретральное эндоскопическое хирургическое вмешательство [1-3].

Пиогенная гранулема является распространенным опухолеподобным сосудистым образованием кожи и слизистых оболочек полости рта, которое принято рассматривать с позиций реактивного гиперпластического, а не опухолевого процесса [4]. Как правило, гранулема проявляется в виде одиночной, быстро растущей папулы или полиповидного образования на ножке, которое может стать источником кровотечения вследствие обильной васкуляризации и эрозивности собственной поверхности [4-6]. По гистологическим параметрам пиогенная гранулема была классифицирована как очаговая капиллярная гемангиома – опухоль, схожая по строению с капиллярными гемангиомами.

Клинический случай

Житель Японии 78 лет был госпитализирован в связи с бессимптомной гематурией, пиурией и затруднением мочеиспускания на фоне наличия в мочевом пузыре сгустка, которые появились за 6 дней до госпитализации. На момент поступления в стационар больной не предъявлял жалоб на боли, у него не было обнаружено повышения температуры тела, озноба, нарушений веса. В ходе физикального обследования пальпируемых образований или увеличенных лимфатических узлов также выявить не удалось. Из анамнеза известно, что пациенту была проведена трансуретральная резекция простаты в связи с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и трансуретральная литотрипсия конкрементов в мочевом пузыре 11 лет назад. Кроме того, 7 лет назад у больного был диагностирован рак поджелудочной железы стадии pT2N3M1. После резекции злокачественного новообразования у пациента были обнаружены метастазы в печени и лимфатических узлах, в связи с чем он получил несколько курсов химиотерапии. Стабилизации онкологического процесса удалось достичь только за счет применения препаратов второй линии химиотерапии (тегафура, гимерацила, отерацила калия и октреотида), поскольку 5 предшествующих курсов терапии гемцитабином оказались неэффективными. Впоследствии из-за развития тяжелых побочных эффектов (тошнота, потеря аппетита) пациент был переведен на монотерапию октреотидом, дополненную улучшенной поддерживающей терапией.

В ходе цистоскопии было выявлено единичное не папиллярное образование на ножке размерами около 1,2 см, расположенное латеральнее устья левого мочеточника (рис. 1А). Его поверхность была гиперемирована и обильно васкуляризована. Растянutosть сосудов, подходящих к основанию образования из окружающей слизистой оболочки, свидетельствовала о том, что они являлись питающими (рис. 1В). В результате данное новообразование было удалено путем трансуретральной резекции, а его ткань передана на гистологическое исследование. В ходе проведения магнитно-резонансной томографии и цистоскопии, выполненных спустя 4 месяца после операции, не было обнаружено признаков остаточной опухоли.

Поверхность опухолевидного образования была изъязвлена, а в его основании располагался очаг пролиферации сосудов разного калибра (рис. 2А, В). Анастомозирующие мелкие кровеносные сосуды, смешанные с дилатированными и синусоидальными сосудами, были высланы утолщенными эндотелиальными клетками (рис. 2С). Анализ выявил положительную реакцию эндотелиоцитов на CD31, CD34 и антиген, ассоциированный с фактором свертывания VIII. При этом реакция данных клеток на подопланин (антитела D2-40) была отрицательной. Несмотря на то что в препарате было обнаружено

несколько митозов, признаки атипичности эндотелиальных клеток отсутствовали (рис. 2D). В то же время регистрировался отек и/или фибромиксоидные изменения в строме на фоне умеренно выраженной лимфоплазматической инфильтрации. Таким образом, гистологическая картина исследуемого образования соответствовала характеристикам капиллярной гемангиомы с эрозивной поверхностью. На наш взгляд, симптомы заболевания в комбинации с цистоскопическими и гистологическими находками позволяют рассматривать это состояние как пиогенную гранулему мочевого пузыря.

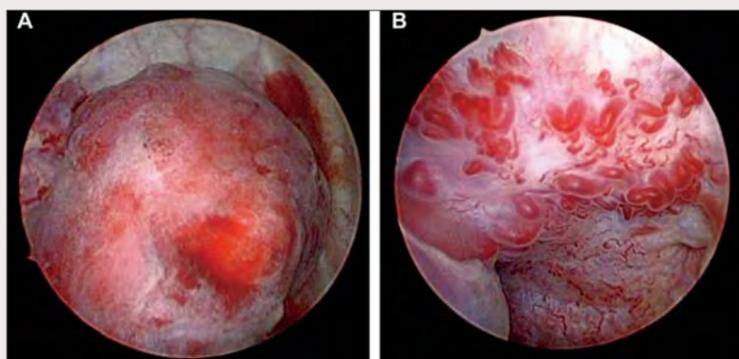


Рис. 1

А. При цистоскопии выявлено образование на ножке красного цвета с небольшими изъязвлениями на поверхности.
В. В ножке определяются сосуды, происходящие из окружающей слизистой оболочки.

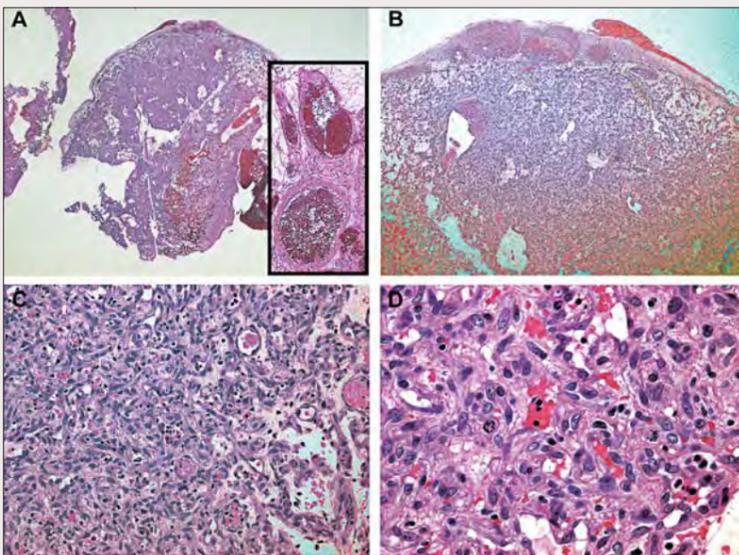


Рис. 2

А. При малом увеличении ($\times 1,25$) видна пролиферация капиллярных сосудов. Крупные дилатированные сосуды располагаются у основания ножки (вставка).
В. Поверхность эрозии ($\times 4$).
С. Анастомоз мелких кровеносных сосудов, высланных утолщенными эндотелиальными клетками. Строма отечна и инфильтрирована мононуклеарными клетками и нейтрофилами ($\times 200$).
D. В эндотелиальных клетках определяются митозы ($\times 400$).

Обсуждение

Гемангиомы мочевого пузыря занимают второе место по распространенности среди сосудистых опухолей мочевыделительной системы. На сегодняшний день в литературе описано более 100 случаев этого заболевания [1-3, 7, 8]. Несмотря на то что традиционно все гемангиомы делятся на кавернозные и капиллярные, некоторые авторы высказываются в пользу включения в эту классификацию еще одного вида гемангиом – артериовенозных [3]. Согласно сообщению Chen и соавт. гемангиомы мочевого пузыря встречаются во всех возрастных группах, при этом большинство из них диагностируется у пациентов младше 30 лет, преимущественно мужского пола (соотношение мужчин и женщин 3,7:1) [1]. Как правило, опухоль является сопутствующей находкой при обследовании больных в связи с гематурией с/без симптомов нарушения мочеиспускания [1-3, 7, 8]. Кроме того, гемангиомы в детском возрасте могут быть компонентом врожденного синдрома Клиппеля-Треноне-Вебера [2, 3, 7, 8].

При цистоскопии гемангиомы мочевого пузыря чаще всего определяются как неподвижные возвышенные образования голубого цвета. При этом у обследуемого нами пациента была обнаружена опухоль красного цвета на ножке, в которой, вероятно, располагались крупные питающие сосуды. Схожая цистоскопическая картина была описана у больных с пиогенными гранулемами полости рта, кожи и желудочно-кишечного тракта [4-6]. Гемангиома мочевого пузыря, наблюдаемая у нашего пациента, отличалась от других подобных случаев, описанных в литературе, по макроскопическим характеристикам [1-3, 7, 8].

Патологические изменения, характерные для пиогенных гранулем, указывают на высокую активность ангиогенеза и включают видимый рост капилляров в сочетании с формированием гиперпластических грануляций. Аналогичные гистопатологические находки встречаются при обследовании пациентов с капиллярными гемангиомами. В целом отличительных признаков и диагностических маркеров, позволяющих определить профиль ангиогенеза и провести дифференциальную диагностику между капиллярной гемангиомой и пиогенной гранулемой, не существует [9]. Учитывая то, что гемангиомы по своей сути являются опухолевыми поражениями, а пиогенные гранулемы – следствием реактивного процесса, они могут различаться как по этиологии, так и по клиническим проявлениям. В данном случае первым симптомом заболевания была бессимптомная гематурия. Кроме того, была обнаружена пиурия, а пациент получал химиотерапевтическое лечение, которое могло быть причиной развившихся нарушений. Данные, накопленные в ходе клинического наблюдения, с большей долей вероятности указывали на то, что у больного развилась пиогенная гранулема, а не капиллярная гемангиома.

Пиогенные гранулемы мочевого пузыря встречаются очень редко. На сегодняшний день в литературе представлена всего одна публикация, датированная 1973 г., в которой содержатся краткие сведения о 7 эпизодах этого заболевания [10]. В нашем случае характер патологических изменений соответствовал как капиллярной гемангиоме, так и пиогенной гранулеме. Тем не менее результаты макроскопического (цистоскопического) исследования и динамика развития заболевания свидетельствовали в пользу диагноза «пиогенная гранулема мочевого пузыря».

В настоящее время разработано несколько подходов к лечению пациентов с гемангиомами. При больших и множественных опухолях мочевого пузыря хорошо зарекомендовали себя частичная цистэктомия, простая цистэктомия с увеличением мочевого пузыря и лучевая терапия. При небольших опухолях стандартом лечения являются эндоскопическая биопсия и фульгурация, а также лазерная коагуляция с использованием излучателя на основе иттрий-алюминиевого граната [1-3]. В рассматриваемом случае пациенту была проведена трансуретральная резекция опухоли, спустя 4 мес после которой признаки рецидива заболевания обнаружены не были.

Литература

- Chen L., Nascimento A.G., Neumann R.M., Nehra A., Chevillie J.C., Ramnani D.M., Leibovich B.C., Bostwick D.G.: Hemangioma of the urinary bladder. *Cancer* 1999, 86: 498-504.
- Lott S., Lopez-Beltran A., MacLennan G.T., Montrioni R., Cheng L.: Soft tissue tumors of the urinary bladder, part I: myofibroblastic proliferations, benign neoplasms, and tumors of uncertain malignant potential. *Hum Pathol* 2007, 38: 807-823.
- Tavora F., Montgomery E., Epstein J.I.: A series of vascular tumors and tumorlike lesions of the bladder. *Am J Surg Pathol* 2008, 32: 1213-1219.
- Neville B.W., Damm D.D., Allen C.M., Bouquot J.E.: *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3rd edition. W.B. Saunders, Philadelphia; 2008: 517-519.
- Zaballos P., Carulla M., Ozdemir F., Zalaudek I., Banuls J., Llambrich A., Puig S., Argenziano G., Malvey J.: Dermoscopy of pyogenic granuloma: a morphological study. *Br J Dermatol* 2010, 163: 1229-1237.
- Moffatt D.C., Warwryko P., Singh H.: Pyogenic granuloma: An unusual cause of massive gastrointestinal bleeding from small bowel. *Can J Gastroenterol* 2009, 23: 261-264.
- Wiygul J.B., Palmer L.: Isolated hemangioma causing gross painless hematuria in an adolescent male. *Urology* 2010, 76: 463-464.
- Ashley R.A., Figueroa T.E.: Gross hematuria in a 3-year-old girl caused by a large isolated bladder hemangioma. *Urology* 2010, 76: 952-954.
- Freitas T.M., Miguel M.C., Silveria E.J., Freitas R.A., Galvão H.C.: Assessment of angiogenic markers in oral hemangiomas and pyogenic granulomas. *Exp Mol Pathol* 2005, 79: 79-85.
- Anderson C.K.: Pyogenic granuloma of the urinary bladder. *J Clin Pathol* 1973, 26: 984.

Сокращенный перевод с англ. **Антон Пройдака**

Источник: <http://www.jmedicalcasereports.com/>

Гормональний дисбаланс оказує різностороннє негативне впливання на стан здоров'я і є однією з найважливіших причин зниження фертильності у чоловіків. Питання діагностики і лікування подібних порушень були детально розглянуті на секційному засіданні «Репродуктивна ендокринологія» в рамках VIII з'їзду Асоціації ендокринологів України, що відбувся 20-22 жовтня 2014 року в м. Києві.

Гипогонадизм и мужское бесплодие: взгляд специалиста



Руководитель отделения патологии половых желез ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии Национальной медицинской академии последипломного образования им П.Л. Шупика Евгений Васильевич Лучицкий посвятил доклад анализу современных подходов

к диагностике и лечению возрастного гипогонадизма.

— Одной из наиболее важных особенностей процесса старения является то, что оно сопряжено с формированием множественных патологических изменений в организме. Существует тесная взаимосвязь между старением мужского организма и развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета (СД), онкологической патологии, ожирения. При этом формирующиеся климактерические расстройства могут протекать на фоне перечисленных заболеваний, а также выступать в роли преморбидного фактора.

Негативное влияние низкого уровня тестостерона на продолжительность жизни и частоту возникновения коморбидной патологии было наглядно продемонстрировано в исследованиях последних лет. В частности, T. Mulligan и соавт. (2006) в ходе наблюдения за пациентами с первичным гипогонадизмом установили, что снижение уровня тестостерона приводит к повышению риска развития ожирения, СД 2 типа, артериальной гипертензии и гиперлипидемии. Кроме того, в популяционном исследовании EPIC-Norfolk (2007), в котором приняли участие 858 мужчин, было продемонстрировано, что вероятная продолжительность жизни в группе пациентов с концентрацией тестостерона в крови $\geq 8,7$ нмоль/л выше, чем у больных с более низким уровнем этого гормона.

Необходимо отметить, что в клинической практике по-прежнему остаются не до конца изученными вопросы, связанные с природой возникновения андрогенодефицита у пожилых мужчин. Является ли возрастной гипогонадизм физиологическим (первичным) состоянием или он формируется в результате развития и прогрессирования СД? В пользу того, что андрогенодефицит у людей пожилого возраста носит первичный характер, свидетельствует сходство между клиническими проявлениями возрастной и другими формами гипогонадизма, а также общими симптомами старения мужского организма.

Поскольку у молодых мужчин с СД 2 типа и больных с впервые выявленным СД наблюдается высокая частота гипогонадизма, который достаточно часто сопутствует ожирению, существует вероятность того, что это состояние предшествует развитию СД. В нескольких эпидемиологических исследованиях было установлено, что низкие начальные уровни тестостерона в крови ассоциируются с повышением риска формирования СД 2 типа практически в 2 раза. Несмотря на то что уровень тестостерона в крови мужчины на протяжении жизни существенно уменьшается, абсолютные показатели концентрации этого гормона в крови пожилых мужчин нередко находятся в рамках допустимых значений.

Не вызывает сомнения тот факт, что снижение уровня тестостерона в крови приводит к появлению разнообразных симптомов, тяжесть которых нарастает по мере усугубления андрогенодефицита. В частности, M. Zitzmann и соавт. (2006) продемонстрировали данные исследования, свидетельствующие о том, что у пожилых мужчин первыми клиническими симптомами уменьшения концентрации тестостерона в крови до < 15 нмоль/л являются снижение либидо и утрата жизненной энергии, к которым, в случае их дальнейшего уменьшения, присоединяются ожирение, депрессия, СД 2 типа, приливы и эректильная дисфункция.

Состояние андрогенизации у мужчин обусловлено доставкой тестостерона к тканям, его локальным метаболизмом и распадом, а также чувствительностью клеток к данному гормону. К ключевым компонентам этого действия относятся уровень циркулирующего в крови тестостерона, пропорция биологически активного тестостерона, чувствительность андрогенных рецепторов, тканевые уровни ко-активаторов рецепторов, экспрессия и активность специфических ферментов, метаболизирующих тестостерон, и негеномные влияния. Сложности диагностики возрастного гипогонадизма обусловлены рядом причин: невозможностью пациентов объективно оценить состояние своего здоровья из-за чувства растерянности, вызванного появлением тех или иных симптомов, или уверенности в том, что возникшие нарушения — следствие естественного процесса старения организма; обращением больных за медицинской помощью по поводу неспецифических симптомов (утомляемости, утраты мотивации, тревожности или депрессии); отсутствием специфичности симптомов и низкой настроенностью пациентов и врачей в отношении данного заболевания. В частности, лабораторная диагностика возрастного гипогонадизма существенно затруднена из-за отсутствия четких биохимических критериев, так, в настоящее время стандартные уровни тестостерона в крови отличаются в различных аналитических лабораториях, а, по данным исследовательских лабораторий в США, показатели нижней границы нормальной концентрации этого гормона колеблются в диапазоне от 4,0 до 15,6 нмоль/л.

Терапия андрогенодефицита направлена на решение нескольких задач: восстановление метаболических параметров, увеличение мышечной массы и силы, поддержание минеральной плотности костей, снижение риска формирования переломов, улучшение нейропсихологических функций (памяти, настроения) и психосексуальных, повышение качества жизни больного. Установлено, что назначение пожилым пациентам с возрастным гипогонадизмом заместительной гормональной терапии тестостероном (ЗГТТ) позволяет добиться улучшения ментальных и физических функций, самочувствия, метаболических параметров, нормализации эритропоэза и композиции тела, а также повышения качества жизни.

В настоящее время целесообразность проведения ЗГТТ у пациентов с симптомами гипогонадизма и уровнем тестостерона в крови < 8 нмоль/л не вызывает сомнения. В свою очередь, в лечении мужчин с концентрацией тестостерона в крови < 12 нмоль/л и проявлениями гипогонадизма и/или половыми расстройствами ЗГТТ рассматривается как методика выбора. Некоторые авторы указывают на необходимость проведения ЗГТТ у пациентов с ишемической болезнью сердца при снижении концентрации тестостерона до < 15 нмоль/л в связи со значительно более высоким риском кардиоваскулярной смертности.

В последние годы были получены доказательства множественности эффектов эстрадиола у мужчин, которые ранее приписывались тестостерону, а именно: способность вызывать прирост и поддержание костной массы; закрытие эпифизов; контролирование секреции гонадотропинов, триггеров роста в пубертатном периоде.

В связи с этим альтернативой традиционной ЗГТТ у пожилых мужчин с андрогенодефицитом является лечение с использованием ингибиторов ароматазы, которые назначают для приема внутрь с частотой 1 раз в сутки для обеспечения поддержания физиологического профиля тестостерона на протяжении 24 ч. Важным преимуществом ингибиторов ароматазы является то, что даже при передозировке они не вызывают чрезмерного повышения уровня тестостерона в крови.



Заведующий отделением патологии половых желез ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» (г. Харьков), доктор медицинских наук Владимир Александрович Бондаренко в докладе остановился на подходах к лечению бесплодия у мужчин с гипотиреозом.

— В развитии патоспермий при гипопункции щитовидной железы

существенную роль играет инкреторная недостаточность яичек. У большинства лиц гипогонадотропный статус формируется по типу нормогонадотропного гипогонадизма. При отсутствии гипогонадотропии у мужчин с первичным и субклиническим гипотиреозом снижение фертильного потенциала спермы, вероятно, обусловлено развитием оксидантного стресса в яичках. Доказано, что гипотиреозидизм приводит не только к снижению концентрации тестостерона в крови за счет подавления активности фермента 17β -гидроксистероиддегидрогеназы, но и к возникновению оксидантного стресса в яичках, связанного с ингибированием супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы.

Нами было проведено исследование, организованное с целью изучения изменений уровней гонадотропинов, тестостерона, а также параметров спермограмм у мужчин с бесплодием, больных первичным и субклиническим гипотиреозом, под действием монотерапии L-тироксина или его комбинации с антиоксидантно-иммунокорректирующими средствами. В исследовании приняли участие 84 пациента мужского пола с бесплодием и гипопункцией щитовидной железы в возрасте от 22 до 44 лет, у 49 из которых был диагностирован первичный, а у 35 — субклинический гипотиреоз. Все больные были рандомизированы на 3 группы. Участники 1-й группы ($n=12$), у которых гипотиреоз протекал на фоне нарастания концентрации антител к тиреопероксидазе, на протяжении 3 мес помимо L-тироксина получали препараты селена и витамина E; во 2-й группе ($n=20$) пациентам была назначена аналогичная терапия, а в 3-й ($n=17$) — монотерапия L-тироксина. Бесплодные мужчины с субклиническим гипотиреозом были разделены на 2 группы: получавших монотерапию L-тироксина ($n=21$) или комплексное лечение ($n=14$). Перед началом лечения и после его завершения все испытуемые были обследованы на предмет уровня тестостерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, а также характеристик спермы и тиреоидного статуса в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения. Согласно полученным результатам комбинационная терапия L-тироксина и антиоксидантно-иммунокорректирующими средствами была более эффективной в отношении нормализации гормонального статуса и показателей спермограммы в сравнении с монотерапией L-тироксина. На фоне проведенного лечения частота достижения нормозооспермии у пациентов с первичным гипотиреозом в 1-й, 2-й и 3-й группах составила 50; 80 и 41,2% соответственно, а у испытуемых с субклиническим гипотиреозом — 52,4 и 92,9% в группах монотерапии L-тироксина и комплексной терапии соответственно.

Таким образом, можно утверждать, что компенсация тиреоидного статуса у больных первичным и субклиническим гипотиреозом является ведущим фактором, который положительно влияет на гормональное состояние системы гипотиз-гонады. С целью повышения эффективности лечения, а также интенсификации процесса восстановления сперматогенеза целесообразно включать в схему терапии таких пациентов препараты с антиоксидантно-иммунокорректирующим действием.

Подготовил **Антон Пройдак**



А.М. Сьтенко, к.м.н., ГУ «Інститут урології НАМН України», г. Київ

Новости и тенденции в области сексуальной медицины



Обзор XVII конгресса Европейского общества сексуальной медицины, состоявшегося 5-7 февраля в г. Копенгагене (Дания).



А.М. Сьтенко

Копенгагену в очередной раз удалось стать местом проведения ежегодного конгресса Европейского общества сексуальной медицины (ЕОСМ) – мероприятия, которое по праву считается саммитом мировой сексологической науки. Конгресс был и остается уникальной площадкой, созданной для популяризации инновационных идей, обобщения научных достижений и разработки унифицированных подходов по ведению пациентов с сексуальными дисфункциями. В этом году время проведения конгресса совпало с 20-летием со дня основания общества. Но юбилей – это не единственное, чем запомнился этот конгресс. Его главным достижением стала легитимизация новых принципов решения сексуальных проблем – восстановления естественных сексуальных отношений пары, вместо изолированной коррекции конкретных физиологических параметров

сексуальных проявлений. Кроме того, отдельного внимания заслуживала высокая научная насыщенность программы мероприятия новыми данными, вызвавшими оживленный интерес даже у самых искушенных слушателей.

Прежде всего, хотелось бы отметить выступление А. Graziottin (Италия), остановившейся на проблеме негативного влияния сексуальных нарушений у мужчины, таких как эректильная дисфункция (ЭД) и преждевременная эякуляция (ПЭ), на сексуальное здоровье женщины. По словам докладчицы, в настоящее время распространенность сексуальных расстройств среди жительниц Европы в возрасте 20-70 лет остается достаточно высокой (рис. 1). При этом у женщин, чьи партнеры страдают ПЭ или ЭД, подобные нарушения выявляются намного чаще (рис. 2, 3).

Это свидетельствует о том, что сексуальные расстройства у мужчин являются

в комбинации с оказанием паре психосексуальной помощи.

В частности, дапоксетин – первый и пока что единственный селективный ингибитор обратного захвата серотонина, который был специально разработан для поддержания оптимальной продолжительности полового акта у пациентов с ПЭ. Доказано, что этот препарат способен увеличивать продолжительность интравагинального преекваторного латентного периода (ИПЛП) и улучшать контроль над моментом наступления эякуляции и, как результат, – снижать выраженность психоэмоционального дистресса, связанного с ПЭ (рис. 5). Также немаловажно то, что до 41% пациентов с ПЭ на фоне приема дапоксетина вновь начинают получать большое удовольствие от половой активности (McMahon et al., 2010).

В целом проблеме ЭД на прошедшем конгрессе было посвящено достаточно много сообщений. В частности, было продемонстрировано, что это состояние вызывает у пациентов наибольшую обеспокоенность в сравнении с другими сексуальными дисфункциями (рис. 6).

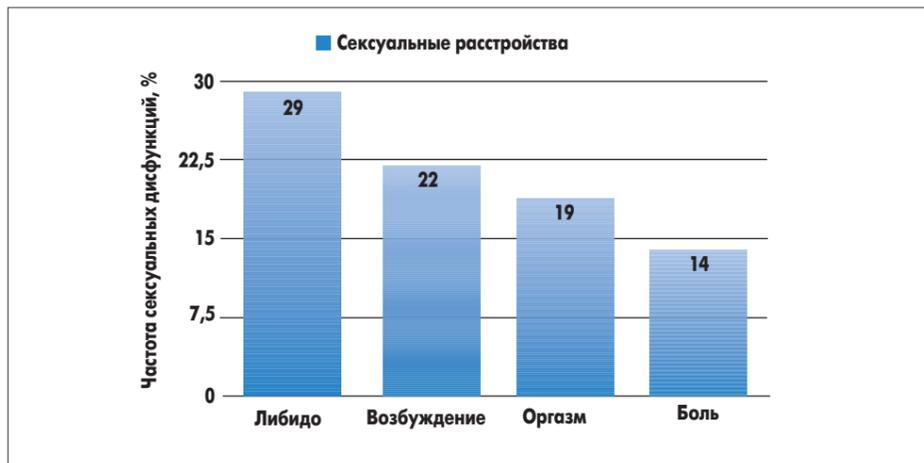


Рис. 1. Частота сексуальных расстройств у жительниц Европы в возрасте 20-70 лет по данным Интернационального исследования сексуального и общего здоровья женщин (WISHeS)

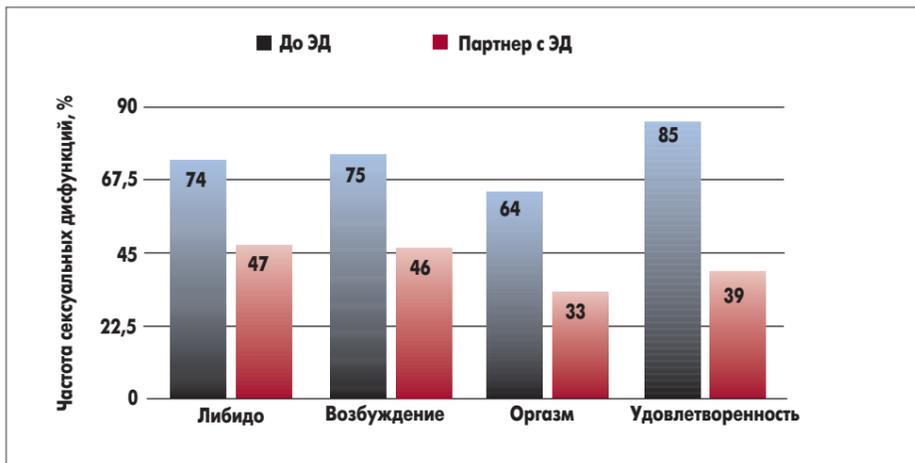


Рис. 3. Частота сексуальных дисфункций у женщин, до и после развития ЭД у партнеров (W.A. Fisher et al., 2005)

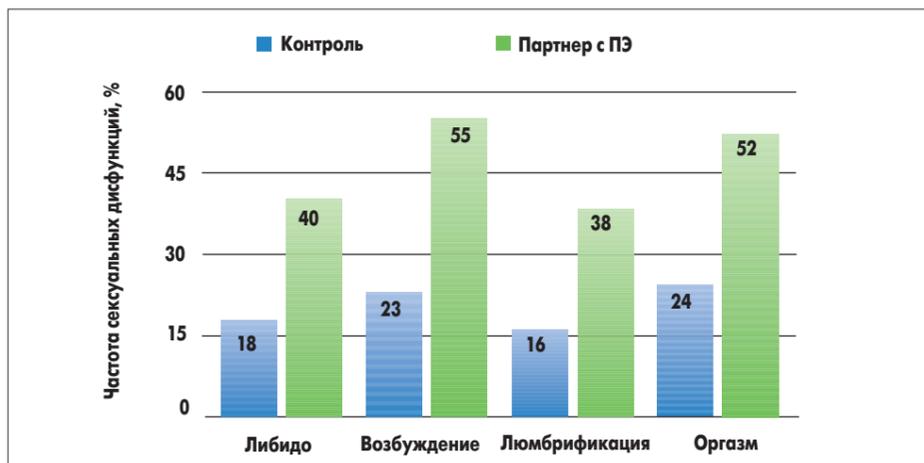


Рис. 2. Частота сексуальных дисфункций у женщин, при наличии или отсутствии ПЭ у партнеров, согласно Hobbs и соавт. (2009)



Рис. 4. Частота применения различных способов самолечения ПЭ согласно данным Porst и соавт. (2007)

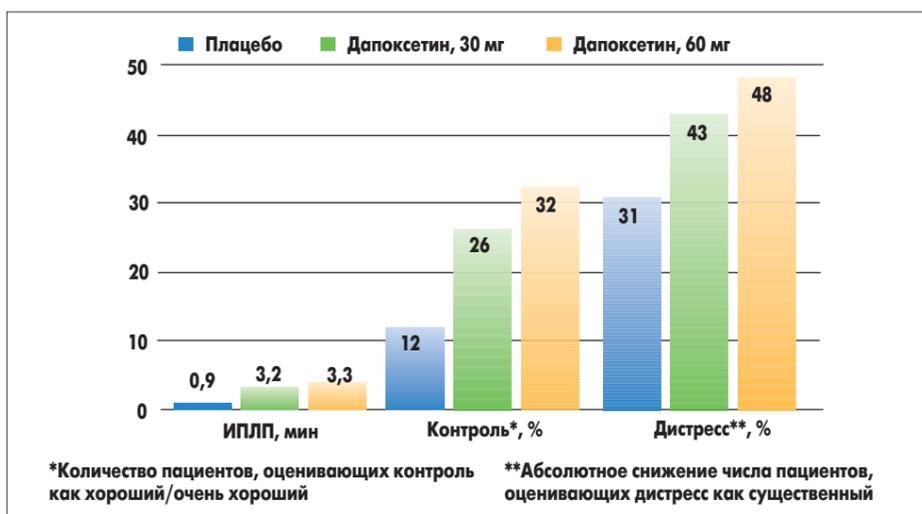


Рис. 5. Влияние дапоксетина и плацебо на ИПЛП, достижение контроля и распространенность дистресса у пациентов с ПЭ

Долгое время ЭД рассматривалась как проблема мужчин пожилого возраста. Формированию такой точки зрения способствовали результаты первых эпидемиологических исследований, наиболее известным из которых стало Массачусетское, согласующееся с результатами наблюдений, проведенных позже, например, Кельнского, по данным которого частота выявления ЭД с возрастом постепенно увеличивалась с 2,3 до 53,4%. Однако недавно были опубликованы сведения, ставящие под сомнение правильность такого подхода. Так, P. Soragrosso и соавт. (2013) сообщили о том, что 1 из 4 случаев впервые выявленной ЭД был зарегистрирован у молодого мужчины в возрасте до 40 лет. Очевидно, эта находка потребует внесения в ближайшее время определенных корректив в стандарты диагностики и лечения ЭД.

Не меньший интерес у присутствующих вызвали сведения о том, что средняя частота использования ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (иФДЭ-5) пациентами с ЭД из 5 различных стран Европы не превышает одного раза в неделю. В этом контексте использование иФДЭ-5 «по требованию» является более обоснованным, чем курсовое применение. Несмотря на то что эти лекарственные средства применяются в клинической практике уже около 20 лет, специалисты по-прежнему не прекращают попыток оптимизировать фармакокинетические свойства и режим их использования. Это обусловлено тем, что значительная доля пациентов (по некоторым оценкам, достигающая 50%) в течение года после первого назначения иФДЭ-5 прекращает их прием. Важно учитывать, что

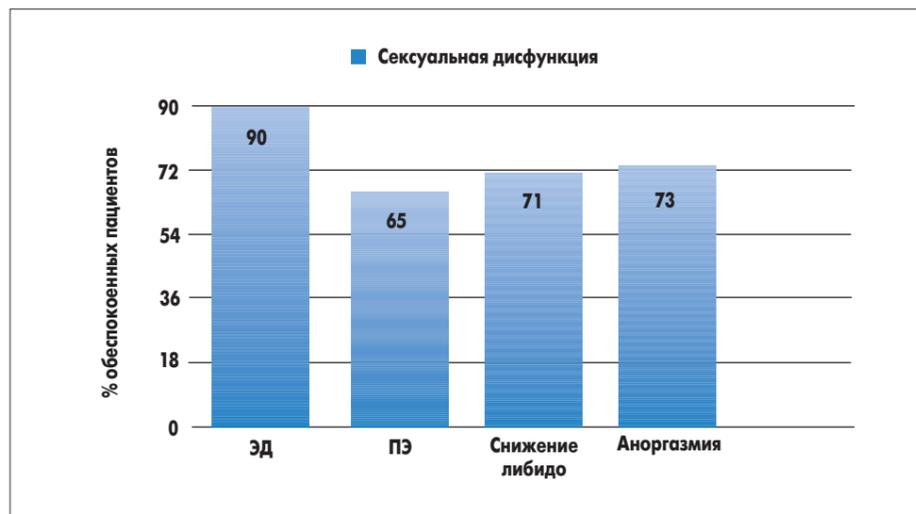


Рис. 6. Доля пациентов, чувствующих обеспокоенность, в зависимости от характера сексуальной дисфункции (S.T. Linda et al., 2007)

восстановление естественных сексуальных отношений при помощи иФДЭ-5 представляет собой более сложную задачу, нежели достижение достаточной ригидности полового члена. Во многом это объясняется несоответствием традиционных иФДЭ-5 всем требованиям к идеальному препарату для лечения ЭД, задекларированным Яном Эрдли еще в 1998 г. Последние включают высокую эффективность, не подверженную влиянию пищи, алкоголя и других лекарств, хороший профиль безопасности, быстроту и достаточную продолжительность действия, возможность использования «по требованию». Можно рассчитывать, что ситуация изменится в лучшую сторону с появлением нового быстродействующего иФДЭ-5 – аванафила, призванного решить проблему спонтанности сексуальных

отношений. По крайней мере, в пользу этого говорит тот факт, что вероятность осуществления удачного полового акта спустя 20 минут после приема аванафила в дозе 100-200 мг может достигать 30-35%, что почти в два раза больше, чем при использовании плацебо.

Несмотря на то что в рамках прошедшего симпозиума участники не смогли получить ответы на все вопросы современной сексологии, совместными усилиями присутствующих были намечены основные пути решения наиболее актуальных проблем в этой области. Хочется верить, что следующее заседание ЕОСМ, которое будет проходить 4-6 февраля 2016 года в г. Мадриде (Испания), сможет открыть для врачей и пациентов новые горизонты в профилактике и лечении сексуальных расстройств.



НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ
СПІЛКА ОНКОЛОГІВ УКРАЇНИ

VI ЩОРІЧНА МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
23-25 квітня 2015 року, м. Київ

ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ В ОНКОУРОЛОГІЇ, ПЛАСТИЧНІЙ ТА РЕКОНСТРУКТИВНІЙ ХІРУРГІЇ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

Напрями роботи конференції

- Онкоурологія: рак нирки, сечового міхура, простати, яєчка
- Скрінінг та профілактика раку передміхурової залози
- Пошкодження органів сечостатевої системи
- Нове в онкоурології та урології
- Круглий стіл «Інтеграція української урології в європейську» (обов'язкова участь позаштатних спеціалістів зі спеціальності «Урологія», завідувачів кафедр, курсів урології медичних навчальних закладів)
- Нетипові клінічні випадки

Реєстрація на сайті: www.souu.org.ua
e-mail: info@souu.org.ua
факс: 8 (044) 259 02 73;
тел. 8 (050) 673 20 82, 8 (067) 442 68 09.

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА
Національний конгрес

Київ 10-11 вересня 2015

Чернівці 20 травня 2015

Дніпропетровськ вересень 2015

Запоріжжя вересень 2015

Вінниця жовтень 2015

Рівне жовтень 2015

Львів листопад 2015

Одеса листопад 2015

Харків листопад 2015

Реєструйтеся на сайті www.chil.com.ua
Дивіться пряму інтернет-трансляцію вибраних лекцій на головній сторінці порталу <http://www.chil.com.ua>

Організатор: ТОВ «Нью Віво»
Адреса: м.Київ, вул. С.Петлюри, 13/135, 2 поверх, 23 офіс
e-mail: office@newvivo.com.ua
Тел./факс: (044) 287-07-20

Современные стандарты диагностики и лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы

Согласно рекомендациям рабочей группы по вопросам диагностики и лечения рака предстательной железы Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology – EAU; 2008) кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) подразумевает биохимическую и радиологическую прогрессию опухолевого процесса у пациентов, имеющих кастрационные уровни тестостерона (<50 нг/мл или 1,7 нмоль/л). При этом биохимическая прогрессия характеризуется тремя последовательными повышениями уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови с интервалом определения не менее 1 нед, два из которых на 50% превышают надир (минимальное значение ПСА, достигнутое в результате гормональной терапии), при уровне ПСА >2 нг/мл. В свою очередь, радиологическая прогрессия констатируется при появлении двух и более метастатических очагов в костях (по данным остеосцинтиграфии), обнаружении новых очагов в мягких тканях или их увеличении в размерах согласно Критериям оценки ответа солидной опухоли на лечение (RECIST). Установлено, что выживаемость пациентов с КРРПЖ может варьировать в широком диапазоне: от 9-12 мес при массивном метастатическом поражении и повышении уровня ПСА (независимо от наличия клинических симптомов заболевания) до 24-27 мес в группе больных, у которых диагностируется изолированное увеличение сывороточной концентрации ПСА на фоне отсутствия метастазов.



Ю.В. Витрук

Причиной формирования КРРПЖ становится нарушение регуляции и функционирования андрогенных рецепторов (AR) и связанного с ними сигнального пути. AR относятся к семейству ядерных транскрипционных факторов, в которое также входят рецепторы ретиноидных и тиреоидных гормонов, рецептор для витамина D₃ и рецепторы-«сироты». После связывания AR с дигидротестостероном инициируется процесс трансформации рецептора в транскрипционный фактор – образование комплекса из двух лиганд-связанных фосфорилированных молекул AR с одновременным отщеплением белка теплового шока. После этого транскрипционный фактор транслируется в ядро, где связывается со специфичным участком ДНК, что сопровождается активацией генов и интенсификацией процесса синтеза белка.

В основе формирования резистентности лежат мутации, амплификации и эпигенетические модификации гена AR, гиперэкспрессия, сращение AR, изменение их активности под действием коактиваторов и корепрессоров, а также лиганд-независимая активация AR факторами роста (эпидермальным, инсулиноподобным), HER2/neu (трансмембранным гликопротеином, являющимся представителем семейства рецепторов эпидермального фактора роста), интерлейкином-6 и витамином D, реализуемая через митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК) и фосфоинозитол-3-киназу (PI3K), активирующую серин-треонинкиназу (Akt). Доказано, что при КРРПЖ, в отличие от локализованного рака простаты, мутации регистрируются одновременно в 9 различных генах и еще 3 дополнительных, роль которых в развитии этого заболевания в настоящее время не уточнена.

Преобладание тех или иных генных мутаций имеет ключевое значение для выбора стратегии лечения пациентов с КРРПЖ. В частности, S. Carreira и соавт. (2014) показали, что при проведении биопсии предстательной железы на начальных стадиях развития рака простаты обнаруживается только 1 вид опухолевых клеток, тогда как при переходе заболевания в КРРПЖ в кровеносном русле больных циркулирует гетерогенный по структуре геномный материал, чувствительность отдельных клеточных клонов которого к лекарственным препаратам варьирует в широком диапазоне.

На сегодняшний день в лечении пациентов с КРРПЖ используют несколько групп препаратов: селективные ингибиторы фермента 17α-гидроксилазы/C17,20-лиазы (CYP17), являющегося изоформой цитохрома P450 и принимающего участие в биосинтезе андрогенов в яичках, надпочечниках и клетках опухоли предстательной железы (абиратерон); противоопухолевые препараты растительного происхождения из группы таксанов (доцетаксел, кабацитаксел); ингибиторы AR (энзалутамид); иммунопрепараты (активированная клеточная вакцина, в состав которой входит комплекс антигенов предстательной железы и простатической кислой фосфатазы, конъюгированных с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором [PAP-GM-CSF] – сипулейцел-Т) и радиофармацевтические средства (радиоизотоп радий-223 дихлорид). Алгоритм лечения пациентов, у которых определяется повышение уровня ПСА после проведения гормональной терапии, рекомендованный EAU в 2014 г., представлен на рисунке 1.

Важно отметить, что в настоящее время онкоурологами из разных стран мира

ведется активное изучение эффективности и безопасности современных химиотерапевтических и таргетных препаратов, которое играет важнейшую роль в разработке оптимальной стратегии ведения пациентов с КРРПЖ. Так, P.F. Schellhammer и соавт. (2013), проанализировав показатели общей выживаемости у пациентов с метастатическим КРРПЖ, получавших в ходе исследования IMPACT в качестве первой линии терапии плацебо или сипулейцел-Т (3 инфузии с интервалом не менее 2 нед), показали, что к середине наблюдения (34 мес) общая выживаемость больных, принимавших сипулейцел-Т, достоверно превосходила таковую в группе плацебо: 25,8 против 21,7 мес. При этом лучшие показатели выживаемости на фоне приема сипулейцел-Т регистрировались у пациентов с низким риском (уровень ПСА уменьшался на 13 нг/мл по отношению к исходному). В другом исследовании (COU-AA-302) сравнивалась эффективность первой линии лечения метастатического КРРПЖ на основе абиратерона в комбинации с преднизолоном и монотерапии преднизолоном у пациентов со средней степенью выраженности симптомов или бессимптомным течением заболевания (D.E. Rathkopf et al., 2014). Оказалось, что к моменту достижения медианы наблюдения (27,1 мес) улучшение показателей выживаемости без признаков радиологической прогрессии заболевания и общей выживаемости было более значимым у пациентов, получавших абиратерон (медианы выживаемости: 16,5 против 8,2 мес и 35,3 против 30,1 мес соответственно). Интересные результаты были получены в III фазе двойного слепого многоцентрового рандомизированного исследования PREVAIL, в котором сравнивалась эффективность аналогов

гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), комбинируемых с энзалутамидом или плацебо в лечении пациентов с метастатическим КРРПЖ, не проходивших химиотерапию. Использование энзалутамида в комбинации с ГнРГ сопровождалось увеличением показателя медианы выживаемости в сравнении с плацебо (32,4 против 30,2 мес соответственно).

Отдельное внимание необходимо уделить эффективности таксанов в лечении пациентов с КРРПЖ, поскольку среди вышеперечисленных препаратов только они официально зарегистрированы в Украине. В 2004 г. I.F. Tannock и соавт. провели исследование (TAX 327), направленное на изучение возможности использования преднизолона в комбинации с доцетакселом (75 мг/м² один раз в 3 нед и 30 мг/м² еженедельно) или митоксантроном (12 мг/м² один раз в 3 нед) в качестве средств первой линии терапии метастатического КРРПЖ. Анализ результатов этого наблюдения показал, что медиана общей выживаемости была наибольшей в группе больных, получавших преднизолон (5 мг 2 раза в сутки) в сочетании с доцетакселом (75 мг/м² один раз в 3 нед) и составила 19,2 мес. При этом медиана выживаемости у пациентов, у которых удвоение концентрации ПСА происходило в более позднем периоде заболевания (>6 мес), была большей (в течение 25 мес против 13,3 мес) в сравнении с больными, имеющими более агрессивный характер природы ПСА (удвоение в течение первого месяца). Таким образом, снижение ПСА ≥30% на фоне проведенной химиотерапии показало себя в качестве лучшего опосредованного предиктора выживаемости пациентов.



Рис. 1. Алгоритм лечения пациентов, у которых определяется повышение уровня ПСА после проведения гормональной терапии

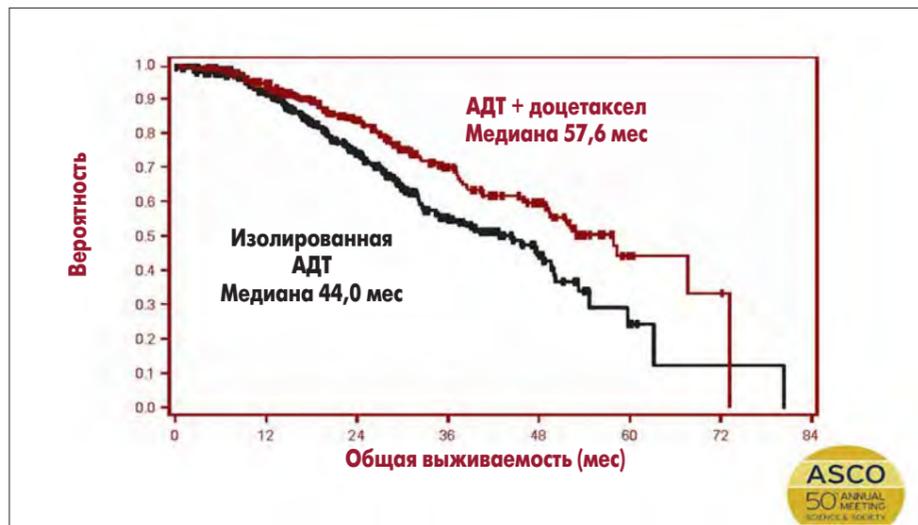


Рис. 2. Первичная конечная точка: общая выживаемость

Фебрильная нейтропения регистрировалась всего у 3% больных, получавших лечение доцетакселом, и у 2% пациентов, принимавших митоксантрон, что указывало на эффективность и хорошую переносимость исследуемых препаратов. Учитывая то, что назначение доцетаксела ассоциировалось со снижением риска смерти больных на 21%, существенно увеличивало долю пациентов с КРРПЖ, проживших ≥ 3 лет, в сравнении с митоксантроном (18,6 против 13,5%), а также улучшало качество их жизни, авторы исследования предложили рассматривать 3-недельный режим терапии на основе доцетаксела в качестве стандарта лечения КРРПЖ.

Принимая во внимание результаты исследования TAX 327, а также ряда других наблюдений, подтвердивших эффективность доцетаксела (75 мг/м² один раз в 3 нед) в лечении пациентов с КРРПЖ, этот препарат был признан экспертами EAU, Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology – ESMO) и Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN, США) стандартом первой линии терапии метастатического КРРПЖ. При этом в ходе многочисленных исследований было установлено, что добавление к доцетакселу других противоопухолевых препаратов (бевацизумаба, афлиберцепта, атрасента, кальцитриола, дазатиниба и др.) не приводило к повышению эффективности терапии.

В то же время необходимо помнить, что, несмотря на применение современных противоопухолевых средств, количество пациентов с КРРПЖ, не ответивших на лечение препаратами первой линии терапии, по-прежнему остается достаточно большим, что диктует необходимость разработки новых подходов к лечению данной категории больных. Так, анализ результатов исследования COU-AA-301 (B. Montgomery, 2014), в котором изучалась возможность использования преднизолона и его комбинации с абиратероном в качестве второй линии лечения метастатического КРРПЖ у пациентов, не ответивших на химиотерапию доцетакселом, показал, что добавление

в схему лечения абиратерона способствовало увеличению медианы общей выживаемости больных в сравнении с монотерапией преднизолоном (13,4 против 9,3 мес соответственно). В другом исследовании (ALSYMPCA, 2013) С. Parker и соавт. анализировали эффективность радия-223 дихлорида в лечении пациентов с КРРПЖ, не ответивших на химиотерапию. В ходе данного наблюдения было установлено, что добавление к стандартной терапии радия-223 дихлорида позволило уменьшить выраженность болевого синдрома на 29-75%, а также ассоциировалось с лучшей выживаемостью пациентов, удлинением периода до появления первых симптомных метастазов в костной ткани и нарастания уровня ПСА в сравнении с плацебо. В частности, медиана выживаемости больных на фоне применения радия-223 дихлорида в дозе 25, 50 и 80 кБк/кг (3 инъекции с интервалом в 6 нед) составила 548, 569 и 604 дня соответственно. Схожие результаты были получены F. Saad в исследовании AFFIRM в отношении другого препарата: энзалутамида (160 мг два раза в сутки) в качестве второй линии терапии КРРПЖ превосходил плацебо в отношении показателей выживаемости пациентов (18,4 против 13,6 мес), а также достижения ими вторичных конечных точек (снижения ПСА на $\geq 50\%$, улучшения качества жизни, времени до прогрессии ПСА, выживаемости без радиологической прогрессии заболевания и формирования костных метастазов).

Значительный интерес представляют результаты исследования TROPIC, в котором 755 пациентов с доцетакселрезистентным метастатическим КРРПЖ были рандомизированы в 2 группы: в первой больным был назначен преднизолон (10 мг/сут) в сочетании с кабазитакселом (25 мг/м² каждые 3 нед), во второй – преднизолон в аналогичной дозировке в комбинации с митоксантроном (12 мг/м² каждые 3 нед). Анализ полученных данных показал, что кабазитаксел был более эффективным в сравнении с митоксантроном в отношении показателей общей выживаемости пациентов (медиана общей выживаемости 15,1 против 12,7 мес), общей 2-годовой выживаемости (28 против 17% выживших), а также медианы

выживаемости без прогрессии заболевания (2,8 против 1,4 мес соответственно). При этом побочные явления ≥ 3 степени несколько чаще регистрировались в группе кабазитаксела и были представлены нейтропенией (82 против 58%), фебрильной нейтропенией (8 против 1%) и диареей (6 против 1% соответственно). Кроме этого, в начале лечения у пациентов, получавших кабазитаксел, отмечалось повышение уровня ПСА, не ухудшавшее показателей выживаемости. Это говорит о том, что увеличение уровня ПСА в первые 12 нед лечения таксонами может быть проигнорировано при оценке ответа больных на лечение. В свою очередь, в настоящее время назначение абиратерона после энзалутамида, а также энзалутамида после абиратерона считается нецелесообразным ввиду плохого ответа опухоли на лечение (K. Fizazi, 2012; Y. Lohot, 2013; K.I. Noonan, 2013; A. Schrader, 2014; D. Bianchini, 2014; F.B. Thomsen, 2014; S. Badrising, 2014).

В 2014 г. Di Lorenzo и соавт. опубликовали результаты ретроспективного анализа, посвященного изучению возможности использования кабазитаксела и абиратерона у пациентов с метастатическим КРРПЖ, не ответивших на терапию доцетакселом. В проведенном исследовании у больных, принимавших кабазитаксел в качестве второй линии терапии после доцетаксела, показатель общей выживаемости был большим в сравнении с таковым на фоне использования новых AP-таргетных препаратов (абиратерона, энзалутамида). В то же время назначение абиратерона в аналогичном режиме не приводило к снижению уровня ПСА, радиологическому или клиническому улучшению. Схожие результаты ранее были получены S. Oudard и соавт. (2013), пришедшими к выводу, что предварительное применение доцетаксела ≥ 2 линий, абиратерона после кабазитаксела и снижение уровня ПСА более чем на 30% в течение терапии кабазитакселом могут служить маркером лучшей выживаемости пациентов. Schadia и соавт. (2013), рассмотрев различные варианты назначения доцетаксела, кабазитаксела и абиратерона, установили, что для повышения общей выживаемости больных метастатическим

2 типа), формируя слитый ген TMPRSS2-ERG, оказывающий влияние на экспрессию AP. В частности, Antonarakis (2014) указывает на то, что медиана общей выживаемости у AR-V7-позитивных пациентов, получающих лечение абиратероном или энзалутамидом, меньше таковой в группе AR-V7-негативных больных (9,9 против 16 мес соответственно).

Обобщенные результаты применения рассмотренных препаратов в качестве первой и второй линии терапии метастатического КРРПЖ представлены в таблице.

Говоря о возможностях лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ (ранее не получавших гормональную терапию), отдельное внимание необходимо уделить результатам исследования CHAARTED (Chemohormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer), посвященного сравнению эффективности двух схем лечения пациентов с метастатическим РПЖ: стандартной андрогендепривационной терапии (АДТ) и ее сочетания с доцетакселом. В ходе анализа полученных данных было установлено, что добавление к АДТ доцетаксела ассоциировалось с улучшением общей выживаемости пациентов на 13,6 мес (рис. 2), выживаемости при различной интенсивности метастазирования (рис. 3), а также большей частотой достижения больными вторичных конечных точек. В частности, на фоне применения доцетаксела большее количество пациентов достигли уровня ПСА $< 0,2$ нг/мл через 6 мес терапии в сравнении с лицами, получавшими изолированную АДТ (27,5 против 14%), при этом медиана до развития КРРПЖ в группе доцетаксела была большей (20,7 против 14,7 мес), как и медиана клинического и радиологического прогрессирования заболевания (32,7 против 19,8 мес). Таким образом, у мужчин с гормоночувствительным РПЖ при комбинированном применении стандартной АДТ и 6 курсов лечения доцетакселом отмечается достоверное улучшение общей выживаемости в сравнении с проведением только АДТ. Преимущество лечения у пациентов с высокой интенсивностью метастазирования очевидно и оправдывают получаемую медикаментозную нагрузку.

Таблица. Результаты применения рассмотренных препаратов в качестве первой и второй линий терапии метастатического КРРПЖ					
Исследование	Агенты	Количество пациентов	Показание	Отношение рисков	Медиана общей выживаемости (мес)
Первая линия терапии					
IMPACT	Сипулейцел-Т против плацебо	512	Метастатический КРРПЖ (перед назначением доцетаксела)	0,78	+4,1
COU-AA-302	Абиратерон + преднизолон против преднизолона	1088	Метастатический КРРПЖ (перед назначением доцетаксела)	0,79	+5,2
PREVAIL	Энзалутамид против плацебо	1717	Метастатический КРРПЖ (перед назначением доцетаксела)	0,71	+2,2
TAX-327	Доцетаксел + преднизолон против митоксантрон + преднизолон	1006	Метастатический КРРПЖ	0,76	+ 2,9
Вторая линия терапии					
COU-AA-301	Абиратерон + преднизолон против преднизолона	1195	Метастатический КРРПЖ (после терапии доцетакселом)	0,74	+4,6
AFFIRM	Энзалутамид против плацебо (или преднизолона)	1199	Метастатический КРРПЖ (после терапии доцетакселом)	0,63	+4,8
ALSYMPCA	Радия-223 дихлорид против плацебо	921	Метастатический КРРПЖ (после терапии доцетакселом)	0,70	+2,8
TROPIC	Кабазитаксел + преднизолон против митоксантрон + преднизолон	755	Метастатический КРРПЖ (после терапии доцетакселом)	0,70	+ 2,4

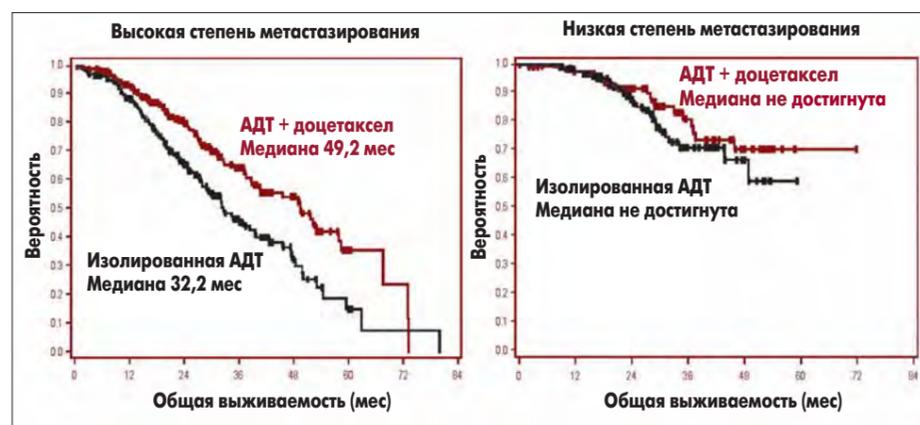


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с гормоночувствительным РПЖ с разной степенью метастазирования

КРРПЖ, получающих указанные препараты, кабазитаксел должен назначаться в составе второй линии терапии.

Накопленные к настоящему времени данные указывают на то, что резистентность метастатического КРРПЖ к абиратерону и энзалутамиду может быть связана с избыточной экспрессией AP, CYP17, наличием AR-V7 (одного из вариантов матричной РНК, кодирующей структуру AP) и ERG (онкогена, ответственного за синтез одноименного белка, выполняющего функцию транскрипционного фактора). При этом у 50% пациентов с раком предстательной железы ERG соединяется с геном TMPRSS2 (кодирует структуру трансмембранной сериновой протеазы

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что короткий ответ на первичную АДТ может считаться предиктором низкой эффективности предстоящей терапии AP-таргетными препаратами. Лучших показателей выживаемости в группе больных раком предстательной железы с высокой степенью метастазирования можно добиться за счет применения доцетаксела, тогда как при метастатическом КРРПЖ перед проведением лечения необходимо дообследовать пациента на предмет выявления факторов резистентности к действию AP-таргетных препаратов.

Место блокаторов α_1 -адренорецепторов в лечении задержки мочеиспускания

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – одно из наиболее распространенных урологических заболеваний у мужчин в возрасте старше 50 лет, ассоциирующееся с развитием нарушений мочеиспускания по обструктивному типу. О современных подходах к профилактике, диагностике и лечению этого состояния мы попросили рассказать доцента кафедры урологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), кандидата медицинских наук Михаила Васильевича Криштопу.



М.В. Криштопа

? Насколько часто в урологической практике встречаются пациенты, страдающие от расстройств мочеиспускания?

– Дизурические расстройства – это достаточно большая группа состояний, проявляющихся нарушениями мочеиспускания по ирритативному, обструктивному или постмиктурическому типу. На сегодняшний день пациенты, испытывающие проблемы с мочеиспусканием, являются одной из категорий больных, которые наиболее часто встречаются на амбулаторном приеме у уролога. При этом около половины из всех эпизодов дизурии связаны с задержкой мочеиспускания по обструктивному типу, происхождение которой может быть различным, в зависимости от возраста больного.

Важно учитывать, что мочеиспускание является достаточно сложно организованным физиологическим процессом, в котором принимают участие различные органы и структуры, поэтому изменения на любом из его этапов могут приводить к затруднению свободного оттока мочи. Подобное состояние встречается даже у здоровых мужчин. Оно возникает непосредственно после совершения полового акта и связано с гипертонусом предстательной железы, возникающим в процессе коитуса.

У мужчин в возрасте старше 50 лет ведущей причиной задержки мочеиспускания по обструктивному типу являются заболевания предстательной железы, в процессе развития которых простата увеличивается в объеме, что вызывает сдавление мочеиспускательного канала и препятствует физиологическому току мочи. В структуре патологий простаты у таких пациентов на первый план выходят доброкачественная гиперплазия, склероз и рак предстательной железы. Помимо изменений в предстательной железе в основе нарушений мочеиспускания могут лежать и другие причины – мочекаменная болезнь, рассеянный склероз и т.д.

? Какие симптомы характерны для инфравезикальной обструкции?

– Пациенты с подобными нарушениями предъявляют жалобы на ослабление струи мочи, затруднения, возникающие в начале акта мочеиспускания, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря. Кроме того, при инфравезикальной обструкции встречаются прерывистое мочеиспускание, выделение мочи по каплям в конце мочеиспускания, парадоксальная ишурия, частые, в том числе императивные, позывы к мочеиспусканию.

? Какие подходы к лечению задержки мочеиспускания используются в клинической практике?

– За последние 20 лет понимание патогенеза и подходов к терапии данных нарушений, отраженное в руководствах наиболее авторитетных мировых медицинских сообществ в области урологии – Американской и Европейской ассоциаций урологов, претерпело многочисленные изменения. Первоначальное мнение о том, что основным механизмом развития нарушений мочеиспускания при патологии предстательной железы является банальное увеличение объема органа, приводящее к сдавлению мочеиспускательного канала и появлению характерных симптомов, не подтвердилось. В ходе крупномасштабных клинических исследований взаимосвязи между размерами простаты и степенью выраженности инфравезикальной обструкции не выявлено. Установлено, что причинами нарушений мочеиспускания у мужчин могут быть не только изменения в предстательной железе, но и дисфункция мочевого пузыря, почек. В связи с этим назначению рационального лечения пациентам, испытывающим затруднения в связи с актом мочеиспускания, должно предшествовать полное обследование, в том числе с привлечением современных диагностических методик (уродинамическое исследование и др.), направленное на уточнение причины возникновения задержки мочеиспускания.

На сегодняшний день среди лекарственных средств, которые используются для лечения наиболее многочисленной категории пациентов с дизурическими расстройствами, возникшими на фоне инфравезикальной обструкции, препаратами выбора заслуженно считаются блокаторы α_1 -адренорецепторов и, в частности, высококачественный препарат Омник® – оригинальный тамсулозин производства компании Astellas Pharma Europe, который блокирует постсинаптические α_{1A} -адренорецепторы, находящиеся в гладкой мускулатуре предстательной железы, шейке мочевого пузыря и простатической части уретры, и α_{1D} -адренорецепторы, преимущественно локализующиеся в теле мочевого пузыря. Благодаря назначению Омника при инфравезикальной обструкции удается добиться одновременно нескольких целей: снизить тонус гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры, а также улучшить функцию детрузора. В результате уменьшается выраженность симптомов обструкции и раздражения, обусловленных ДГПЖ.

При использовании блокаторов α_1 -адренорецепторов у пациентов с инфравезикальной обструкцией, у которых показатель максимальной скорости тока мочи, измеренный методом урофлоуметрии, составляет <10 мл/с, а объем предстательной железы, по данным трансректального ультразвукового исследования, не превышает 40 см³, успешного разрешения симптомов заболевания можно ожидать в 80-90% случаев. Доля таких пациентов в общей структуре лиц, страдающих от задержки мочеиспускания, достигает 25-30%. В то же время в группе больных, у которых показатель максимальной скорости тока мочи снижен до критического уровня (<2 мл/с), а в мочевом пузыре регистрируется большой объем остаточной мочи, консервативные методы лечения, в том числе с использованием блокаторов α_1 -адренорецепторов, оказываются неэффективными. В таких случаях единственным возможным решением проблемы обструкции являются хирургические методы лечения.

Следует учитывать, что появление в арсенале врача блокаторов α_1 -адренорецепторов позволило существенно уменьшить количество оперативных вмешательств, связанных с инфравезикальной обструкцией на фоне ДГПЖ, что обусловило снижение осложнений, ассоциированных с хирургическими манипуляциями. В частности, за последние 20 лет частота выполнения подобных операций в мире сократилась на 65-70%. Оставшаяся часть больных – пациенты, которые несвоевременно обратились за медицинской помощью. Тяжесть их состояния, обусловленная наличием острой задержки мочи, нарушением функции почек, конкрементов в мочевом пузыре, гематурии, к сожалению, не оставляет возможностей для проведения консервативной терапии.

? Могут ли использоваться блокаторы α_1 -адренорецепторов в лечении состояний, не связанных с ДГПЖ?

– Интересные сведения о возможностях использования блокаторов α_1 -адренорецепторов были представлены на I Всемирном конгрессе по симптомам нижних мочевых путей, проходившем 11-13 июня 2014 года в г. Брюсселе (Бельгия). В ряде докладов была продемонстрирована эффективность этой группы препаратов в лечении такого трудно поддающегося терапии заболевания, как хронический абактериальный простатит. Как правило, данной формой хронического простатита болеют молодые мужчины в возрасте 25-30 лет, у которых на фоне полного здоровья появляются жалобы на учащенное мочеиспускание и боли в

области таза, что крайне негативно отражается на качестве жизни. Заподозрив наличие инфекционно-воспалительного процесса в предстательной железе, врач направляет таких пациентов на обследование, в результате которого обнаружить возбудителя в ткани простаты не удается, что крайне затрудняет выбор адекватной тактики лечения. В итоге лечение таким больным назначают врачи самых разных специальностей, но стойкого эффекта от терапии получить не удается.

Как оказалось, причина подобных изменений кроется в патологическом рефлюксе мочи в протоки предстательной железы, в результате чего оказывается раздражающее действие на ткань простаты и индуцируется развитие воспалительного процесса без участия инфекционного агента. Назначение блокаторов α_1 -адренорецепторов в данной ситуации позволяет уменьшить заброс мочи в предстательную железу, что приводит к снижению интенсивности воспалительного процесса в ткани простаты и предупреждает появление дизурии и болевых ощущений. Хочется верить, что успешный опыт применения блокаторов α_1 -адренорецепторов у молодых пациентов с хроническим абактериальным простатитом сможет изменить существующие подходы к лечению этой сложной группы пациентов и позволит им обрести шанс на выздоровление.

? Каковы методы профилактики заболеваний предстательной железы?

– Исследования, проведенные в различных регионах мира, продемонстрировали, что патология предстательной железы чаще встречается у мужчин, которые ведут малоподвижный образ жизни, неправильно питаются, злоупотребляют алкоголем, курят. Таким образом, наиболее эффективные меры профилактики заболеваний простаты легко доступны для каждого мужчины – это рациональное питание (уменьшение жареного, жирного, соленого, острого, копченого; увеличение доли растительной и сырой пищи), отказ от курения, алкоголя; контроль массы тела, уровня холестерина; ведение здорового образа жизни, включающего выполнение физических упражнений, усиливающих кровообращение в органах таза (езда на велосипеде, приседания, упражнения Кегеля для укрепления мышц промежности). Применение блокаторов α_1 -адренорецепторов и ингибиторов 5 α -редуктазы для профилактики рака предстательной железы остается спорным и не нашло одобрения в мировой практике.

Подготовил **Антон Пройдак**



Н.А. Колесник, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН України, головний внештатний спеціаліст Міністерства здравоохоронення України по спеціальності «Нефрологія», директор ГУ «Інститут нефрології НАМН України», г. Київ

Острое контраст-индуцированное повреждение почек: что изменилось?

Ежегодно в ходе диагностических манипуляций (урография, ангиография, компьютерная и магнитно-резонансная томография) и хирургических вмешательств используют до 60 млн доз рентгеноконтрастных средств. Несмотря на то что современные представители данного класса препаратов обладают пониженной нефротоксичностью в сравнении со своими предшественниками, частота острого повреждения почек вследствие их применения по-прежнему высока, особенно у пациентов группы риска.

До недавнего времени контраст-индуцированное повреждение почек называли контраст-индуцированной нефропатией (КИН). Это патологическое состояние, характеризующееся нарушением функции почек (повышение уровня креатинина в сыворотке крови на 44,2 мкмоль/л или на 25% от исходного уровня) и развивающееся через 48-72 ч после внутрисосудистого введения рентгеноконтрастного средства при отсутствии альтернативных причин этого нарушения. Затем вместо термина «острая почечная недостаточность» был предложен термин «острое повреждение почек» (ОПП). ОПП следует рассматривать как синдром, обусловленный быстрым (в течение 48 ч) снижением скорости клубочковой фильтрации с накоплением азотсодержащих и безазотистых продуктов метаболизма и нарушениями кислотно-щелочного и водно-электролитного баланса. Согласно рекомендациям KDIGO 2012 (Kidney disease: Improving global outcomes – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) основным критерием ОПП считается повышение концентрации креатинина в сыворотке крови на 26,5 мкмоль/л и более в течение 48 ч или в $\geq 1,5$ раза в сравнении с исходным уровнем (концентрация креатинина в течение последних 7 суток или ее наименьшее значение на протяжении последних 12 нед).

Термин «контраст-индуцированное острое повреждение почек» (КИ-ОПП) был введен в клиническую практику для обозначения того же понятия, что и КИН, но с использованием критерийности ОПП, предложенных KDIGO. Градация ОПП по стадиям в зависимости от содержания креатинина в сыворотке крови и скорости выделения мочи представлена в таблице.

Таблица. Стадии ОПП согласно рекомендациям KDIGO 2012		
Стадии ОПП	Концентрация креатинина в плазме	Диурез
I	Повышение уровня креатинина в плазме на $\geq 26,5$ мкмоль/л или в 1,5-1,9 раза от исходного уровня	$<0,5$ мл/кг/ч более 6 ч подряд
II	Повышение уровня креатинина в плазме в 2-2,9 раза от исходного уровня	$<0,5$ мл/кг/ч более 12 ч
III	Повышение уровня креатинина в плазме в ≥ 3 раза или >353 мкмоль/л, или почечно-заместительная терапия	0,3 мл/кг/ч более 24 ч
		Анурия длительностью более 12 ч

Согласно данным ряда авторов (C.S. Rihal, 2002; I. Iakovov, 2003; D.N. Cruz, 2012) на сегодняшний день распространенность КИ-ОПП достигает 3,3-16,5%, что выводит это состояние на третье место в Европе по частоте возникновения среди возможных причин развития ОПП в стационарах. Установлено, что частота развития КИ-ОПП у пациентов с нормально функционирующими почками достигает 10%, в то время как у больных с хронической почечной патологией или другими факторами риска в анамнезе, а также у лиц из группы высокого риска

частота ее возникновения существенно выше – 20-30 и 50% соответственно (S.K. Morcos, 1999; M. Sanaei-Ardekani, 2005). Кроме того, доказано, что незначительное повышение уровня креатинина ассоциируется с увеличением риска госпитальной смертности (отношение шансов 1,83 и 1,39). В частности, госпитальная смертность у пациентов с КИН составила 7,1 против 1,8% в группе лиц без КИН и 37,5% у лиц, нуждающихся в проведении диализа (рис. 1). В своем наблюдении S. Garcia и соавт. (2012) продемонстрировали, что у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование или протезирование клапанов сердца и страдающих КИН, развившейся на фоне проведения предоперационной коронарной ангиографии, частота формирования ОПП выше в сравнении с пациентами без КИН (рис. 2). В проведенном исследовании ОПП классифицировалось в соответствии с критериями Группы по изучению острого почечного повреждения (Acute Kidney Injury Network, AKIN), а также системы RIFLE (Risk – Риск, Injury – Повреждение, Failure – Недостаточность, Loss – Утрата функции почек и End-stage renal disease – Терминальная стадия почечной недостаточности).

Факторы риска возникновения КИ-ОПП можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. К первой группе относятся объем вводимого больному контрастного вещества, гипотензия



Н.А. Колесник

(систолическое артериальное давление менее 80 мм рт. ст.), анемия (гематокрит менее 39% у мужчин и 36% у женщин), кровопотеря, дегидратация, внутриаортальная баллонная контрпульсация, гипоальбуминемия (менее 35 г/л). Во вторую группу входят старческий возраст (≥ 75 лет), сахарный диабет без/с поражением почек, нефротоксическое действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, аминогликозидов, ванкомицина, амфотерицина В и др., низкая фракция выброса левого желудочка, сердечная недостаточность (III-IV функционального класса по NYHA и/или отек легких в анамнезе), хроническая болезнь почек, острый инфаркт миокарда, кардиогенный шок, трансплантированная почка.

В целях профилактики развития КИ-ОПП всем больным рекомендуется прекратить прием нефротоксических препаратов не менее чем за двое суток до проведения рентгеноконтрастного исследования (Z. Umruddin и соавт., 2012). Кроме того, ограничивают применение препаратов для лечения сахарного диабета. Если пациент принимает метформин, а СКФ находится на уровне ≥ 45 мл/мин, то коррекцию лечения не проводят. В случаях, когда показатель СКФ находится в диапазоне 30-44 мл/мин, следует прекратить прием препарата за 48 ч до процедуры или ранее и возобновить его через 48 ч после рентгеноконтрастного исследования при условии отсутствия признаков нарушения функции почек (на период проведения исследования контролировать гликемию необходимо альтернативными способами). При снижении СКФ до ≤ 30 мл/мин прием метформина противопоказан. В процессе подготовки больного к рентгеноконтрастному исследованию

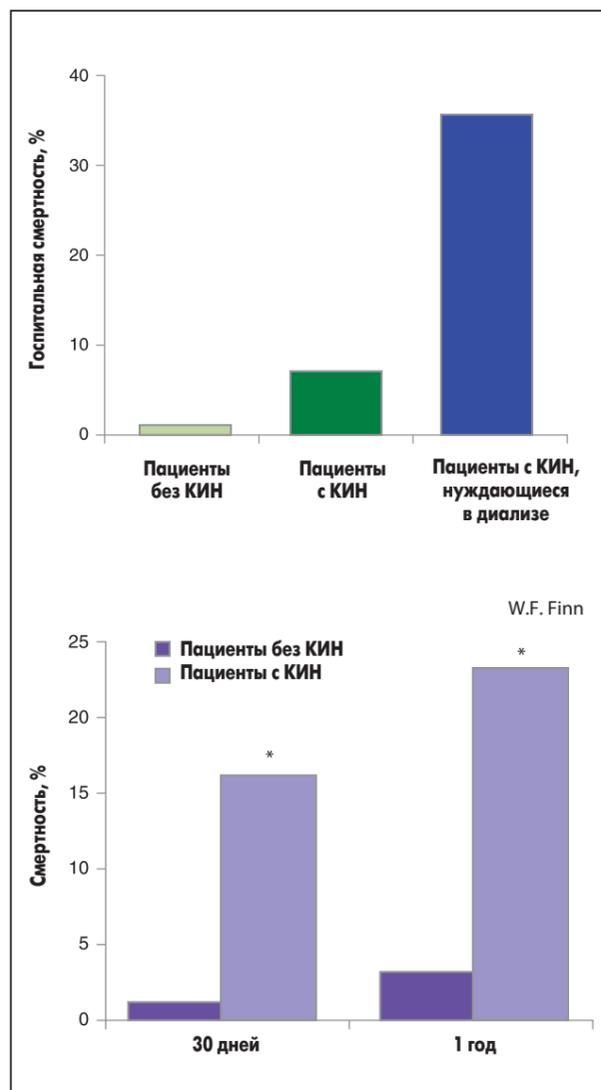


Рис. 1. Госпитальная и отсроченная смертность пациентов кардиологического профиля с/без КИН

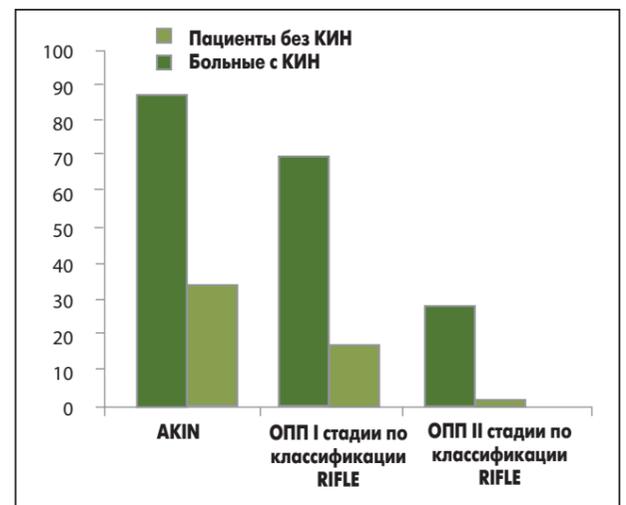


Рис. 2. Частота КИ-ОПП согласно критериям AKIN и RIFLE у пациентов с/без КИН, развившейся после проведения коронарной ангиографии

следует учесть, что путь введения контраста не влияет на риск развития КИ-ОПП, а оптимальный объем рентгенконтрастного агента рассчитывают по формуле $5 \times \text{вес (кг)} \times 88 / \text{СКФ}$ (мкмоль/л).

Для обследования пациентов с высоким риском возникновения КИ-ОПП эксперты KDIGO рекомендуют применять альтернативные методики, не требующие введения контрастного вещества. При проведении контрастного исследования у больных с повышенным риском формирования КИ-ОПП предпочтение следует отдавать минимальной дозе низко- или изоосмолярных контрастных соединений, подогретых перед введением до температуры 37°C. В случае повышенного риска развития КИ-ОПП пациента необходимого перевести с перорального на внутривенный режим гидратации физиологическим раствором натрия хлорида или натрия гидрокарбоната в комбинации с ацетилцистеином.

В рамках профилактики КИ-ОПП эксперты Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) рекомендуют проводить гидратацию физиологическим раствором со скоростью 1 мл/кг/ч (максимум 100 мл/ч) в течение 6 ч до и 6 ч после рентгенконтрастного исследования. При хронической сердечной недостаточности или фракции выброса левого желудочка менее 40% физиологический раствор следует вводить со скоростью 0,5 мл/кг/ч (максимум 50 мл/ч) за 6-12 ч до или через 12 ч после обследования. В urgentных ситуациях физиологический раствор вводят болюсно в объеме 500-1000 мл перед вмешательством (по возможности), а также в режиме 1 мл/кг/ч (до 100 мл/ч) в ходе процедуры и 12 ч по ее окончании.

Помимо физиологического раствора, гидратацию можно осуществлять гидрокарбонатом натрия, подготовленным путем смешивания 308 мл 4,2% раствора натрия гидрокарбоната и 692 мл 5% раствора глюкозы. Полученную смесь вводят со скоростью 3 мл/кг/ч (до 300 мл/ч) в течение 1 ч до и 1 мл/кг/ч (максимум 100 мл/ч) на протяжении 6 ч после

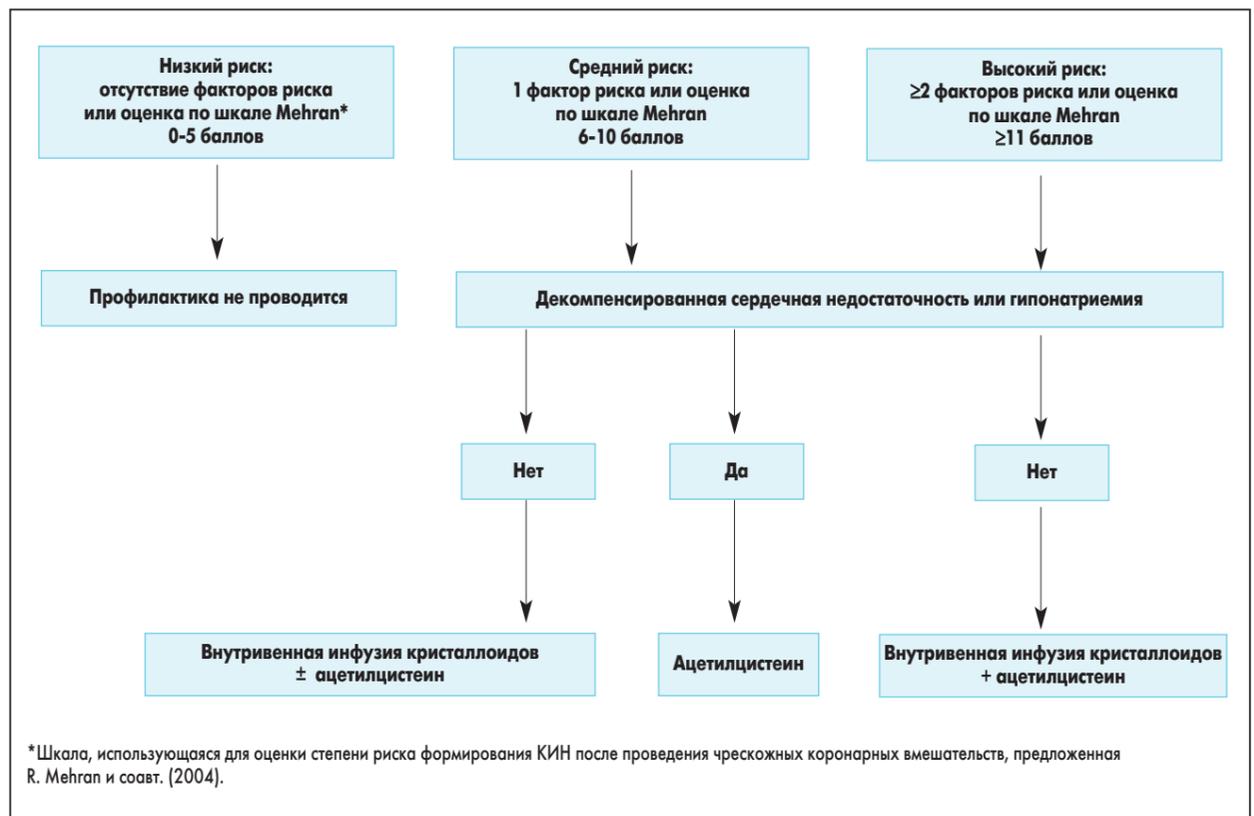


Рис. 3. Алгоритм профилактики КИ-ОПП

вмешательства на фоне контроля уровня гликемии. Параллельно может быть назначен ацетилцистеин в дозе 600-1200 мг перорально каждые 12 ч. Больному рекомендуется принять 2 дозы препарата до и 2 дозы после обследования, а при urgentных вмешательствах – 1 дозу до и 3 дозы после (M. Terel и соавт., 2000; C. Briguogi и соавт., 2004). Алгоритм профилактики КИ-ОПП представлен на рисунке 3.

Таким образом, возникновение КИ-ОПП увеличивает длительность пребывания больного в стационаре, повышает уровень госпитальной смертности

и существенно ухудшает отдаленные результаты лечения. Его развитие можно предупредить путем проведения предварительной оценки риска возникновения поражения почек в результате введения контраста и проведения необходимых профилактических мероприятий.

При подозрении на формирование у больного КИ-ОПП необходима консультация нефролога для определения профиля отделения, в котором пациент будет проходить дальнейшее лечение.

37

ДАЙДЖЕСТ

Сравнительное проспективное исследование безопасности и эффективности методики контактной лазерной абляции с использованием 980 нм лазера с кварцевым световодом в лечении пациентов с гиперплазией простаты

В исследовании египетских ученых приняли участие 210 пациентов с симптомами ИМП, развившимися на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Больные были рандомизированы в две группы: в первую включили пациентов с объемом простаты <80 мл, во вторую – больных с объемом простаты ≥80 мл. После контактной лазерной абляции ДГПЖ оценка состояния пациентов проводилась несколько раз – в периоперационном периоде, в 1-ю неделю, через 3 и 6 мес, а затем каждые 6 мес после операции.

Исходные демографические показатели и характеристики больных в предоперационном периоде были схожими в обеих группах, за исключением размера предстательной железы (первая группа: 54,96±15,49 мл; вторая группа: 124,68±40,88 мл). Длительность хирургического вмешательства варьировала в зависимости от объема предстательной железы и была меньшей во второй группе, при этом необходимость использования двух световодов возникла только у 10% пациентов. Несмотря на то что ни у одного участника исследования не было зарегистрировано существенных электролитных нарушений, у всех больных определялось незначительное снижение концентрации гемоглобина в крови.

Результаты хирургического лечения ДГПЖ с использованием методики контактной лазерной абляции, которые оценивались по критериям опросника IPSS (Международной системы оценки симптомов при заболеваниях простаты), IPSS quality of life (IPSS со шкалой оценки качества жизни) и данным урофлоуметрии, были более благоприятными во второй группе. Объем простаты уменьшился на 47±2 и 62,7±2% в течение 6 мес после операции в первой и второй группе соответственно.

В целом методика контактной лазерной абляции с использованием 980 нм лазера с кварцевым световодом продемонстрировала высокий уровень эффективности и безопасности в лечении ДГПЖ при увеличенном объеме предстательной железы и не обуславливала дополнительного риска развития осложнений в сравнении со случаями ДГПЖ, сопровождающимися незначительным увеличением простаты. В связи с этим данный

метод хирургического лечения может рассматриваться в качестве альтернативы открытой простатэктомии, особенно у пациентов с коморбидной патологией.

Shaker H.S., Saafan A., Yassin M.M., Fawzy M., Shohb M. Safety and Efficacy of Quartz Head Contact Laser Ablation for Large Prostates Using 980-nm Laser: A Comparative Prospective Study Against That for Small- and Medium-sized Prostates. *Urology*. 2014.

Экспрессия CD1d при почечноклеточной карциноме связана с повышенной частотой рецидивов и снижением канцерспецифической и общей выживаемости

Ученые из Сингапура выдвинули предположение о том, что экспрессия CD1d при почечноклеточной карциноме (ПЧК) может приводить к изменению иммунного ответа. Для подтверждения этой гипотезы было проведено исследование, включавшее изучение экспрессии CD1d и ее корреляции с патологическими изменениями в тканях и клиническими исходами у пациентов с ПЧК.

В ходе исследования была оценена экспрессия генов и тканевого микроокружения в образцах тканей ПЧК. Клинико-патологическая корреляция была проанализирована с помощью теста хи-квадрат и точного теста Фишера. Безрецидивная, канцерспецифическая и общая выживаемость были рассчитаны для высоких и низких уровней экспрессии CD1d.

Анализ микроокружения выявил значительное усиление экспрессии CD1d при ПЧК в сравнении с нормальной почечной тканью. При этом результаты иммуногистохимического исследования свидетельствовали о том, что экспрессия CD1d ассоциируется со стадией заболевания/степенью дифференцировки опухоли, более высокой частотой рецидива, уменьшением канцерспецифической и общей выживаемости.

Таким образом, можно говорить о том, что экспрессия CD1d при ПЧК коррелирует с агрессивным характером течения и неблагоприятным исходом заболевания.

Chong T.W., Goh E.Y., Sim M.Y., Huang H.H., Thike D.A., Lim W.K., Teh B.T., Tan P.H. CD1d expression in renal cell carcinoma is associated with higher relapse rates, poorer cancer-specific and overall survival. *J Clin Pathol*. 2014.

Влияние pH мочи на активность антибиотиков против уропатогенов

Эффективность антибиотиков при лечении инфекций мочевыводящих путей (ИМП) зависит от множества факторов, одним

из которых является pH мочи. Тот факт, что pH мочи человека может меняться в широком диапазоне и при необходимости легко поддается коррекции, может оказаться полезным в понимании взаимосвязи между pH и эффективностью антибактериальных препаратов при ИМП.

В 2014 г. группа исследователей из Китая и Канады опубликовала результаты наблюдения, посвященного определению влияния pH на активность наиболее распространенных антибиотиков, применяемых при ИМП. В ходе исследования *in vitro* была изучена активность 24 антибиотиков, широко используемых в клинической практике при инфекциях, вызванных одним из шести основных уропатогенов (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus* и *Staphylococcus epidermidis*), при различных показателях pH (5-8). Оценка активности антибиотиков проводилась на основании стандартного диско-диффузионного метода и метода серийных микроразведений.

Согласно полученным результатам pH оказывала значимое влияние на общую подавляющую активность 18 из 24 исследованных препаратов. При этом, несмотря на то что большинство тестируемых антибиотиков проявляли сходную активность в отношении большинства патогенов, активность некоторых из них против определенных возбудителей зависела от уровня pH. В частности фторхинолоны, триметоприм/сульфаметоксазол, аминогликозиды и макролиды были более активны в щелочной среде, тогда как тетрациклины, нитрофурантоин и многие β-лактамы проявляли максимальную активность в кислой среде. В свою очередь эффективность сульфаметоксазола, оксациллина, амоксициллина, клавулановой кислоты, ванкомицина, имипенема и клиндамицина чаще всего не зависела от значения pH.

На основании полученных результатов авторы исследования пришли к выводу, что при лечении ИМП следует учитывать pH мочи, особенно в случае осложненного течения. Дальнейшие клинические исследования влияния pH мочи на эффективность антибиотиков позволят более точно дозировать лекарственные препараты и определять оптимальную продолжительность лечения, а также замедлить формирование антибиотикорезистентности возбудителей.

Yang L., Wang K., Li H., Denstedt J.D., Cadieux P.A. The influence of urinary pH on antibiotic efficacy against bacterial uropathogens. *Urology* 84(3):731 2014.

Подготовил **Антон Пройдак**



28 ноября в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция «Новое в стандартах диагностики и лечения урологических и онкоурологических заболеваний» при поддержке Министерства здравоохранения Украины, Национального института рака (г. Киев) и Общества онкоурологов Украины. Этот симпозиум предоставил ведущим специалистам страны в области урологии, нефрологии и онкологии уникальную возможность для обмена опытом и обсуждения наиболее актуальных проблем диагностики, консервативного и хирургического лечения инфекционных, метаболических и опухолевых заболеваний мочевой системы.

Вслед за традиционным приветствием членов президиума слово предоставили члену-корреспонденту НАМН Украины, директору ГУ «Институт урологии НАМН Украины» (г. Киев), руководителю отдела рентген-эндоурологии и литотрипсии, доктору медицинских наук, профессору Сергею Александровичу Возианову, который затронул тему малоинвазивных способов удаления конкрементов из мочевыводящих путей.



Профессор отметил, что в Украине в 2013 г. было зарегистрировано 291 165 случаев мочекаменной болезни (МКБ) среди взрослых пациентов и 1300 случаев у детей, а количество операций на почках и мочевыводящих путях составило 40 955. По словам С.А. Возианова, в последние годы за рубежом слепой метод захвата и удаления камней петлей признан опасным, а область его применения ограничена случаями захвата камня или его фрагментов при проведении уретроскопии. В то же время в лечебных учреждениях Украины данная методика уретролитоэкстракции используется чаще всего и ассоциируется с высоким риском развития осложнений

– перфорации мочеточника, невозможности заведения петли за конкремент, отрывом мочеточника на фоне длительного стояния камня с развитием воспалительных изменений в его стенке, а также рядом проблем, обусловленных неправильной оценкой размеров конкремента. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2014) методикой выбора при проведении подобного рода вмешательств можно считать экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию (ЭУВЛ), которая позволяет удалить более 90% камней в мочевыводящей системе. В 2013 г. в Институте урологии осуществлено 2397 сеансов ЭУВЛ, что составило 83,3% от всех видов выполненных вмешательств по поводу МКБ в данном учреждении. Кроме того, еще в 283 случаях ЭУВЛ была применена в комбинации с методикой чрескожной нефролитотомии. По мнению профессора С.А. Возианова, основными препятствиями на пути широкого внедрения методики ЭУВЛ в урологическую практику в нашей стране являются недостаточное материально-техническое оснащение специализированных отделений необходимым количеством медицинской аппаратуры, а также несвоевременные работы по ее сервисному обслуживанию и ремонту.

Доктор медицинских наук Наталья Михайловна Степанова (ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев) уделила внимание вопросам классификации, диагностики и лечения инфекций мочевыводящей системы, подчеркнув наличие в Украине тенденции к гипердиагностике таких состояний, как тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) и пиелонефрит, что прежде всего обусловлено отсутствием методик, позволяющих объективизировать локализацию очага воспаления в мочевыводящей системе. Согласно статистическим данным эти заболевания в совокупности являются причиной 66% случаев хронической болезни почек. Учитывая низкую диагностическую ценность отдельных симптомов и признаков пиелонефрита (в частности, чувствительность дизурии и лейкоцитурии составляет 12,9 и 41,4% соответственно), верификацию этого состояния у небеременных женщин в возрасте до 65 лет необходимо основывать на выявлении ≥ 3 типичных симптомов инфекций мочевыводящей системы (лихорадка, озноб, болей в животе или крестцовом отделе позвоночника, никтурии, гематурии, лейкоцитурии, дизурии, учащенного мочеиспускания) в сочетании с положительными результатами бактериологического посева мочи и наличием очагов склероза в почечной паренхиме.

Также Н.М. Степанова обратила внимание на то, что предикторами развития рецидивирующего пиелонефрита зачастую являются воспалительные заболевания гениталий. Это подтверждено результатами исследования А. Khunda и соавт. (2012), согласно которым у пациенток с неосложненным рецидивирующим пиелонефритом обнаруживали кольпит (78% случаев), сальпингит (76%), цервицит

(43%), оофорит (24%). Далее докладчица остановилась на взаимосвязи между частотой рецидивов пиелонефрита и долей *Lactobacillus spp.* в составе микрофлоры влагалища и кишечника, наличием у пациенток гипероксалурии, а также пузырно-мочеточникового рефлюкса, который является причиной 50-70% случаев рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей и чаще всего связан с длительным пребыванием в вынужденной позе или употреблением большого количества жидкости и несвоевременным опорожнением мочевого пузыря. Кроме того, Н.М. Степанова рассказала о возможностях клинико-лабораторной и инструментальной диагностики рецидивирующих инфекций мочевыводящей системы, коснулась вопросов лечения данных заболеваний, указав на необходимость соблюдения рационального подхода к выбору антимикробного средства, а также роли иммуоактивных и пробиотических препаратов в профилактике повторных эпизодов инфекции.

Заведующий отделом воспалительных заболеваний ГУ «Институт урологии НАМН Украины», заведующий кафедрой урологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Сергей Петрович Пасечников осветил проблему диагностики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), акцентировав внимание на том, что более половины обращений в урологические клиники обусловлены этим заболеванием. После профессора представил современное видение аспектов патогенеза, классификации и диагностики ДГПЖ. По словам С.П. Пасечникова, верификация ДГПЖ представляет собой сложный процесс, в котором используют методики физического обследования больного, проводят оценку симптомов заболевания по шкале IPSS (Международная шкала оценки простатических симптомов), выполняют общий анализ крови, общий и бактериологический анализ мочи, трансректальное ультразвуковое исследование, урофлоуметрию, определяют уровень простатического специфического антигена и креатинина в сыворотке крови, а также осуществляют уретроскопию (перед эндоурологическим вмешательством).



Далее докладчик перешел к рассмотрению методик хирургического лечения ДГПЖ и основных лекарственных средств, используемых в терапии этого заболевания (α_1 -адреноблокаторы, ингибиторы 5 α -редуктазы, антагонисты мускариновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, аналоги десмопрессина, фитопрепараты), отдельно остановившись на преимуществах комбинированных препаратов на основе α_1 -адреноблокаторов и ингибиторов 5 α -редуктазы.

Темой выступления Алексея Анатольевича Кононенко (Национальный институт рака)



стали диагностика и лечение ятрогенных повреждений органов мочевыводящей системы, частота которых, по данным В.Р. Billmeyer и соавт., в 2001 г. составляла 2-30%. По информации докладчика, травмы мочевого пузыря являются наиболее распространенными повреждениями ятрогенного характера при операциях на органах малого таза (лапароскопических – 6%, открытых – 85%). При этом большинство ятрогенных повреждений диагностируют не во время проведения вмешательства, а в отдаленном послеоперационном периоде. А.А. Кононенко отметил, что в диагностике подобных нарушений широко используют инструментальные методики – ультразвуковое исследование, урографию, спиральную компьютерную томографию, магнитно-резонансную (МР) томографию, МР-урографию, цистоскопию. В частности, при подозрении на ятрогенную травму мочеточника/мочевого пузыря во время операции следует осуществить ревизию органа (оценить перистальтику, диаметр мочеточника), провести пробу с индигокармином, пробу Зельдовича, цистоскопию, интраоперационную рентгенографию с применением рентгеноконтрастных средств.

Кроме того, докладчик детально рассмотрел возможности, преимущества и недостатки отдельных диагностических методик, основные принципы и особенности реконструктивных оперативных вмешательств, применяемых в лечении ятрогенных повреждений органов мочевыводящей системы. Он указал на то, что при выборе тактики лечения в данной когорте пациентов необходимо основываться на комплексном изучении анатомо-функциональных изменений в почках и мочевыводящих путях, а хирургическая коррекция должна быть осуществлена в максимально ранние сроки, поскольку только своевременно проведенные пластические и реконструктивные операции позволяют восстановить уродинамику, сохранить почку, уменьшить риск формирования хронической болезни и повысить качество жизни больных.

Александр Эдуардович Стаховский (Национальный институт рака) привлек внима-



ние слушателей к вопросам лечения метастатического рака почки (МРП), отметив, что в настоящее время на долю этого состояния приходится порядка 20-30% всех случаев почечно-клеточного рака, а 5-летняя выживаемость пациентов с МРП достигает всего 8-10%. Основные трудности, с которыми приходится сталкиваться специалисту в процессе лечения больных с МРП, связаны с рефрактерностью заболевания не только к классической химио- и лучевой терапии, но и к лечению с применением цитокинов. При этом выбор тактики лечения (хирургическое или таргетная терапия) должен осуществляться с учетом особенностей как самого новообразования, так и состояния больного: наличия первичной опухоли, распространенности заболевания, прогностических факторов, гистологического строения опухоли, коморбидной патологии, реакции пациента на побочное действие препаратов, его возраста, физического статуса и финансовых возможностей. По словам Александра Стаховского, с появлением в арсенале врача новых препаратов

лечения заболеваний мочевыделительной системы

(интерферонов- α , высоких доз интерлейкина-2, сорафениба, сунитиниба, бевацизумаба, эверолимуса, пазопаниба) прогноз МРП значительно улучшился. В частности, медиана выживаемости больных на фоне применения этих лекарственных средств возросла с 13-18 до 19-26 мес.

После докладчик перешел к рассмотрению проблемы резистентности МРП к ингибиторам VEGF (фактора роста эндотелия сосудов), стратегии выбора первой линии терапии МРП, а также к сравнительному анализу эффективности отдельных таргетных препаратов. Он акцентировал внимание на преимуществе сунитиниба перед интерфероном- α в лечении пациентов низкого и умеренного риска по шкале MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), выразившись в увеличении медианы беспродвинутой выживаемости с 5 до 11 мес, а также указал на то, что назначение больным бевацизумаба в комбинации с интерфероном- α является более оправданным в сравнении с монотерапией интерфероном (медианы беспродвинутой выживаемости 10,2 и 5,4 мес соответственно). Кроме того, Александр Стаховский коснулся вопроса о возможности использования различных комбинаций препаратов в рамках второй линии терапии МРП, а также представил результаты клинических исследований, посвященных сравнительному анализу их эффективности.

Рассматривая варианты лечения пациентов, у которых на фоне применения второй линии терапии констатировалась прогрессия опухолевого процесса, выступающий указал на то, что на сегодняшний день ни за одним из таргетных агентов не закреплен статус препарата выбора для третьей линии терапии МРП. Согласно ретроспективным исследованиям при использовании режима ингибитор тирозинкиназы рецепторов VEGF – ингибитор протеинкиназы mTOR – ингибитор тирозинкиназы рецепторов VEGF средняя продолжительность общей выживаемости больных составляет 7-28,2 мес, а беспродвинутой выживаемости – 4,7-11,3 мес. При этом было доказано, что чувствительность к первой линии терапии ингибиторами VEGF является прогностическим фактором общей выживаемости больных с МРП, а использование таргетной терапии в неoadъювантном режиме позволяет сохранить функцию почек, уменьшить размер первичной опухоли, провести оценку ответа на лечение, а также в ряде случаев повлиять на метастазы и микрометастазы, тем самым уменьшив локальную распространенность новообразования.

Докладчик заметил, что, несмотря на все более частое использование современных препаратов у пациентов с МРП, хирургические методы лечения этого заболевания по-прежнему остаются востребованными. Так, по данным ряда авторов, применение интерферонов $\alpha_2\beta$ в комбинации с нефрэктомией (циторедуктивная нефрэктомия) позволяет достичь лучших результатов лечения в сравнении с монотерапией интерферонами $\alpha_2\beta$. В частности, сравнение эффективности этих методов в ходе исследования SWOG выявило превосходство комбинированного подхода к лечению МРП над монотерапией (медиана общей выживаемости 11,1 против 8,1 мес соответственно). Схожие результаты были получены в наблюдении EORTC (17 против 7 мес) и в анализе R.C. Flanigan и соавт., опубликованном в 2004 г. (13,6 против 7,8 мес).

Кроме того, Александр Стаховский поделился с присутствующими результатами ретроспективного исследования, проведенного на базе Национального института рака, в котором сравнивалась эффективность циторедуктивной нефрэктомии (n=72) и циторедуктивной резекции почки (n=44). Согласно полученным данным циторедуктивная резекция ассоциировалась с лучшими показателями выживаемости больных в сравнении с нефрэктомией (медиана выживаемости 34 против 19 мес; двухгодичная общая выживаемость 73 против 37 мес). В завершение докладчик выразил надежду, что уже в ближайшем будущем удастся разработать эффективные методы преодоления резистентности МРП к действию таргетных агентов, которые смогут улучшить клинические результаты общей выживаемости пациентов данной когорты.

Главный уролог Министерства обороны Украины, начальник клиники урологии Главного военно-медицинского клинического центра «Главный военный клинический госпиталь», доцент кафедры военной хирургии Украинской военно-медицинской академии (г. Киев), доктор медицинских наук Сергей Викторович Головкин



рассказал о современной боевой травме органов мочевыделительной системы. Докладчик подробно рассмотрел организацию процесса медицинской эвакуации, объем оказываемой помощи на ее догоспитальном и госпитальном этапах, особенности лечения пострадавших с огнестрельными ранениями, полученными в ходе боевых действий в зоне проведения антитеррористической операции (АТО). С.В. Головкин представил официальные данные, согласно которым количество поражений мочеполювой системы в структуре боевой травмы у госпитализированных из зоны АТО составило 3,5%, включая ранения (78%), закрытую (22%) и комбинированную травму (95%). Кроме того, выступающий коснулся очередности, тактики и основных ошибок, возникающих в процессе лечения пациентов с травмами таза и тазовых органов, а также повреждений почек, мочеточников, мочевого пузыря и уретры различного характера.

Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Урология», заведующий научно-исследовательским отделением пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор Эдуард Александрович Стаховский посвятил выступление современным подходам к лечению рака почки.



Прежде всего профессор продемонстрировал официальные статистические данные, свидетельствующие о том, что в 2013 г. в Украине рак почки был диагностирован у 5,5 тыс. пациентов, при этом в 70% случаев заболевание было представлено малыми (менее 4 см) опухолями с бессимптомным течением, а в 30% – местнораспространенным процессом с характерными клиническими проявлениями. Докладчик подчеркнул, что на протяжении последних 40 лет радикальная нефрэктомия считается золотым стандартом в лечении злокачественных новообразований почки, при этом 5-летняя выживаемость пациентов с локализованными формами рака после проведения данной процедуры составляет 75-95%, а с локально-распространенными – 40-80%. В то же время многочисленные сравнительные исследования показали, что резекция почки, в отличие от радикальной нефрэктомии, предупреждает развитие хронической болезни почек, метаболических и гормональных нарушений, включая ацидоз, анемию и остеопороз, а также увеличивает общую выживаемость в группе больных с раком почки T1a стадии. Кроме того, было установлено, что у пациентов с раком почки T1b-T3a стадий онкологический результат после проведения резекции почки соответствует таковому при радикальной нефрэктомии. Полученные данные свидетельствуют о том, что размер или стадия опухолевого процесса не могут рассматриваться в качестве критериев выбора тактики оперативного лечения. В данной ситуации целесообразнее руководствоваться объективным показателем – объемом функционирующей паренхимы.

Далее Э.А. Стаховский перешел к рассмотрению условий, необходимых для проведения резекции, и основных факторов, ухудшающих функциональное состояние почки в пострезекционном периоде (уменьшение объема здоровой паренхимы и тепловая ишемия длительностью более 25 мин), провел сравнительный анализ эффективности и безопасности открытого и лапароскопического способов выполнения резекции, а также методики временного периферического гемостаза при резекциях почки, применяемой в клинике Института онкологии. Подводя итоги, докладчик подчеркнул, что при выборе тактики оперативного лечения пациентов с раком почки предпочтение следует отдавать резекции органа, осуществляемой открытым способом, поскольку при сопоставимых с радикальной нефрэктомией онкологических результатах лечения резекция обладает рядом преимуществ: позволяет сохранить почечную паренхиму и ее функциональные возможности, ассоциируется с лучшими показателями общей выживаемости в группе больных с новообразованиями T1a стадии.

Второй доклад Э.А. Стаховского был посвящен вопросам радикальной цистэктомии и выбора метода деривации мочи. По словам профессора, продолжительность жизни подавляющего большинства (85%) пациентов с инвазивно-мышечным раком мочевого пузыря, не получающих лечения, составляет 2 года. В то же время локальный рецидив опухоли после радикальной терапии локализованных форм рака мочевого пузыря встречается более чем в 50% случаев. Тем не менее доказано, что своевременная радикальная цистэктомия позволяет достичь лучших результатов в сравнении с другими методами терапии. Э.А. Стаховский отметил, что радикальная цистэктомия у мужчин предусматривает удаление не только мочевого пузыря, но и предстательной железы, семенных пузырьков, лимфатических узлов, а совершенствование оперативной техники позволило значительно снизить летальность (до 1-3%) и частоту осложнений (0,8-8,3%) при выполнении данной процедуры. При этом цистэктомия с сохранением сосудисто-нервных пучков обладает рядом преимуществ: позволяет сохранить эректильную функцию и нормальное состояние прямой кишки, улучшает функциональные результаты ортотопического мочевого пузыря. В свою очередь простатосберегающая цистэктомия улучшает функциональные результаты лечения, но при этом ассоциируется с худшим онкологическим прогнозом, что существенно ограничивает ее применение в онкологической практике. При вовлечении в патологический процесс мочеиспускательного канала и предстательной железы радикальная цистэктомия должна предусматривать выполнение уретерэктомии с лечебной или профилактической целью на фоне применения суправезикального метода деривации мочи.

Затем выступающий сделал акцент на преимуществах и недостатках отдельных инконтинентных и континентных методик отведения мочи, а также показаниях и противопоказаниях к их назначению, указав на то, что к каждому больному необходим индивидуальный подход, который зависит от ряда факторов: стадии заболевания, функционального состояния печени и почек, возраста пациента, наличия противопоказаний. Идеальный конduit и ортотопический илеальный мочевой пузырь являются наиболее часто используемыми на современном этапе способами деривации мочи. Несмотря на то что оптимальный вариант деривации мочи не установлен, метод илеоцеостоластики обладает потенциальными преимуществами: обеспечивает сохранение анатомической целостности мочевыводящих путей, естественного акта мочеиспускания и отличается относительной простотой выполнения.

Подготовил **Антон Пройдак**



ЛЕФЛОЦИН 750

5 дней

Кратчайший путь к цели

Короткие высокодозовые курсы левофлоксацина официально одобрены FDA

Многочисленными исследованиями доказаны клинические и фармакоэкономические преимущества левофлоксацина перед препаратами других групп в лечении инфекций различной этиологии и локализации

ЛЕФЛОЦИН

Левофлоксацин является одним из наиболее безопасных антибактериальных препаратов, доступных сегодня



Информация о лекарственном препарате ЛЕФЛОЦИН®. Состав: 1 мл раствора содержит левофлоксацина полугидрата 5 мг. Показания для применения. Лефлоцин® для внутривенного введения назначается при лечении бактериальных воспалительных процессов у взрослых, если они вызваны бактериями, чувствительными к левофлоксацину: воспаление легких, осложненные инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефриты), инфекции кожи и мягких тканей, септицемия/бактериемия, интраабдоминальные инфекции. Способ применения и дозы. Лефлоцин® вводят взрослым внутривенно капельно, в зависимости от тяжести хода инфекции и чувствительности возбудителя. Внегоспитальная пневмония 500-1000 мг 1-2 раза/д 7-14 дней. Инфекции мочевыводящего тракта 250 мг 1 раз/д 7-10 дней. Инфекции кожи и мягких тканей 500-1000 мг 1-2 раза/д 7-10 дней. Интраабдоминальные инфекции 500 мг 1 раз/д 7-14 дней. Побочное действие. Со стороны желудочно-кишечного тракта/обмен веществ. Часто: тошнота, понос. В некоторых случаях: отсутствие аппетита, рвота, боль в животе, расстройства пищеварения. Редко: кровавые поносы, которые иногда могут быть признаками воспаления кишечника, в том числе псевдомембранозного колита. Очень редко: снижение уровня сахара в крови (гипогликемия), которая имеет, возможно, особое значение для больных сахарным диабетом. Признаками гипогликемии могут быть повышенный аппетит, нервозность, потение, дрожание конечностей. Относительно других хинолонов известно, что они, возможно, способны вызывать приступы порфирии у больных с наличием порфирий. Это может касаться также и Лефлоцина®. Со стороны печени и почек. Часто: повышенные показатели печеночных энзимов (АЛТ, АСТ). В некоторых случаях: повышенные показатели билирубина и креатинина сыворотки крови. Очень редко: печеночные реакции, такие как воспаление печени. Ухудшение функции почек, вплоть до острой почечной недостаточности, например, в результате аллергических реакций (интерстициальный нефрит). Со стороны центральной нервной системы. В единичных случаях: головная боль, головокружение, сонливость, расстройства сна. Редко: неприятные ощущения, например, парестезия в кистях, дрожание, беспокойство, состояния страха, судорожные припадки и помутнение сознания. Очень редко: расстройства зрения и слуха, нарушения вкуса и обоняния, сниженное ощущение прикосновения, а также психотические реакции, такие как галлюцинации и депрессивные изменения настроения. Расстройства процессов движения, также во время ходьбы. Со стороны сердца и кровообращения. Редко: тахикардия, снижение кровяного давления. Очень редко: коллапс, подобный шоку. Действие на мышцы, сухожилия и кости. Редко: поражение сухожилий, в том числе их воспаление, боли в суставах или мышцах. Очень редко: разрыв сухожилий (например, разрыв ахиллового сухожилия). Это побочное действие может проявиться в течение 48 часов от начала лечения и поразить ахиллово сухожилие обеих ног. Возможна мышечная слабость, которая может иметь особое значение для больных тяжелой миастенией. Единичные случаи: поражение мускулатуры (рабдомиолиз). Действие на кровь. В некоторых случаях: повышение количества определенных клеток крови (эозинофилия), уменьшения количества лейкоцитов (лейкопения). Редко: снижение количества определенных лейкоцитов (нейтропения), уменьшение количества тромбоцитов (тромбоцитопения), которая может вызвать повышенную склонность к кровоизлияниям или кровотечениям. Очень редко: достаточно значительное уменьшение количества определенных лейкоцитов (агранулоцитоз), которое может привести к тяжелым симптомам болезни (длительная или рецидивирующая лихорадка, фарингит, выраженное болезненное самочувствие). Единичные случаи: снижение количества эритроцитов в результате их разрушения (гемолитическая анемия). Сниженное число всех видов клеток крови (панцитопения). Со стороны кожи и общие реакции повышенной чувствительности. В некоторых случаях: зуд и покраснение кожи. Редко: общие реакции повышенной чувствительности (анафилактические и анафилактикоидные) с такими признаками, как крапивница, спазм бронхов и, возможно, тяжелое удушье, а также очень редко - отек кожи и слизистых оболочек (например, кожи лица и слизистой оболочки глотки). Очень редко: внезапное снижение кровяного давления и шок; удлинение QT-интервала, повышенная чувствительность к солнечному и ультрафиолетовому излучению. Единичные случаи: тяжелые сыпи на коже и слизистых оболочках с образованием волдырей, такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсичный эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и эксудативная многоформная эритема. Общим реакциям повышенной чувствительности могут иногда предшествовать более легкие реакции со стороны кожи. Такие реакции могут появиться уже после первой дозы и в течение нескольких минут или часов после приема. Другие побочные явления. Часто: боль и покраснение в месте инфузии; воспаление вен (флебит). В некоторых случаях: общая слабость (астения). Очень редко: лихорадка, аллергические реакции со стороны легких (аллергический пневмонит) или небольших кровеносных сосудов (васкулит). Применение каких-либо антибактериальных средств может привести к нарушению, связанным с их влиянием на нормальную микрофлору человеческого организма. По этой причине может развиться вторичная инфекция, которая будет требовать дополнительного лечения. Противопоказания. Повышенная чувствительность к хинолонам, беременность - ность, период кормления грудью, дети и подростки в возрасте до 18 лет, эпилепсия, жалобы на побочные реакции со стороны сухожилий после предыдущего применения хинолонов, удлинение интервала QT. Условия отпуска. По рецепту. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Перед применением следует обязательно ознакомиться с инструкцией для медицинского применения и общими предостережениями. PC M03 Украины: NUA/8639/01/01 от 15.07.08. Разработка макета: ООО «Би-Брайт Медиа». Фото: Shutterstock.com

ЮРИЯ-ФАРМ

03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua



Обзор рекомендаций Европейского общества урологов (EAU) 2014 г. по диагностике и лечению острого неосложненного пиелонефрита у небеременных женщин в пременопаузальном периоде

Клиническая диагностика

Клинически острый пиелонефрит проявляется болями в боку, тошнотой, рвотой, лихорадкой ($>38^{\circ}\text{C}$), а также повышенной чувствительностью в зоне реберно-позвоночного угла, развивающимися независимо от наличия симптомов цистита.

Лабораторная диагностика

Общий анализ мочи (например, с использованием метода шупа), включающий оценку белых и красных кровяных клеток, а также нитритов, рекомендуется в качестве рутинной диагностической процедуры (класс рекомендаций IV, уровень доказательств C). При этом количество колониеобразующих единиц уропатогенов в 1 мл мочи $>10^4$ свидетельствует о клинически значимой бактериурии (IIb, C).

Визуализационные методы диагностики

Ультразвуковое исследование верхних отделов мочевой системы проводится

с целью исключения обструкции мочевыводящих путей или мочекаменной болезни (IV, C). Дополнительное обследование с применением методик спиральной компьютерной томографии, экскреторной урографии или DMSA-сканирования может быть назначено в тех случаях, когда спустя 72 ч после начала терапии у пациента сохраняется лихорадка (IV, C).

Лечение

Ввиду отсутствия необходимых исследований по изучению спектра и антибиотикорезистентности возбудителей неосложненного пиелонефрита соответствующие положения рекомендаций по лечению неосложненного цистита могут быть использованы в качестве руководства по ведению пациенток с острым неосложненным пиелонефритом. Тем не менее известно, что при остром пиелонефрите *S. saprophyticus* выявляется реже в сравнении с острым циститом (IV, B).

Острый неосложненный пиелонефрит легкой и умеренной степени тяжести (табл. 1)

В большинстве случаев при легкой и средней тяжести острого неосложненного пиелонефрита назначения пероральной антибиотикотерапии на протяжении 10-14 дней оказывается достаточно для выздоровления пациента (Ib, B). В регионах, где уровень резистентности *E. coli* не превышает 10%, фторхинолоны (7-10 дней) могут быть рекомендованы в качестве препаратов первой линии терапии (Ib, A). При увеличении дозировки этих противомикробных средств допускается сокращение длительности курса лечения до 5 дней (Ib, B). Тем не менее в последнее время появляется все больше сообщений из разных частей мира о высоком уровне резистентности *E. coli* к действию фторхинолоновых

антибиотиков, что существенно ограничивает возможности для их назначения в качестве средств эмпирической терапии.

В качестве альтернативы фторхинолонам могут быть использованы цефалоспорины III поколения, в частности цефподоксима проксетил или цефтибутен (Ib, B). В то же время проведенные исследования показали, что цефалоспорины обладают сопоставимой клинической, но не микробиологической эффективностью, в сравнении с ципрофлоксацином.

Рост антибиотикорезистентности *E. coli* привел к тому, что триметоприм/сульфаметоксазол более не может быть рекомендован для эмпирической терапии в большинстве регионов, за исключением тех случаев, когда чувствительность возбудителя

Таблица 1. Рекомендуемая стартовая эмпирическая антибактериальная терапия при остром неосложненном пиелонефрите у здоровых женщин в пременопаузальном периоде		
I. Пероральная противомикробная терапия острого неосложненного пиелонефрита легкой и средней степени тяжести		
Антибиотик	Суточная доза	Длительность курса
Ципрофлоксацин	500-700 мг 2 раза в сутки	7-10 дней
Левифлоксацин ¹	250-500 мг однократно	7-10 дней
Левифлоксацин ¹	750 мг однократно	5 дней
Альтернативные средства (клиническая, но не микробиологическая эффективность терапии сопоставима с таковой фторхинолонов)		
Цефподоксима проксетил	200 мг 2 раза в сутки	10 дней
Цефтибутен	400 мг однократно	10 дней
Только при подтвержденной чувствительности патогена (не для стартовой эмпирической терапии)		
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 раза в сутки	14 дней
Амоксициллин/клавуланат ^{2,3}	0,5/0,125 мг 3 раза в сутки	14 дней
II. Стартовая парентеральная терапия тяжелых форм острого пиелонефрита		
После улучшения пациент может быть переведен на пероральный прием одного из вышеперечисленных антибактериальных препаратов для завершения 1-2-недельного курса терапии. Ниже приведены только суточные дозы используемых препаратов		
Антибиотик	Суточная доза	
Ципрофлоксацин	400 мг 2 раза в сутки	
Левифлоксацин ¹	250-500 мг однократно	
Левифлоксацин	750 мг однократно	
Альтернативные средства:		
Цефотаксим ²	2 г 3 раза в сутки	
Цефтриаксон ^{1,4}	1-2 г однократно	
Цефтазидим ²	1-2 г 3 раза в сутки	
Цефепим ^{1,4}	1-2 г 2 раза в сутки	
Амоксициллин/клавуланат ^{2,3}	1,5 г 3 раза в сутки	
Пиперацillin/тазобактам ^{1,4}	2,5-4,5 г 3 раза в сутки	
Гентамицин ²	5 мг/кг однократно	
Амикацин ²	15 мг/кг однократно	
Эртапенем ⁴	1 г однократно	
Имипенем/циластатин ⁴	0,5/0,5 г 3 раза в сутки	
Меропенем ⁴	1 г 3 раза в сутки	
Дорипенем ⁴	0,5 г 3 раза в сутки	

¹ Эффективность низких доз изучается, в то время как рекомендованными считаются более высокие дозировки.

² Не изучался в качестве средства монотерапии острого неосложненного пиелонефрита.

³ Преимущественно для грамположительных патогенов.

⁴ Аналогичный протокол для острого неосложненного пиелонефрита и осложненных инфекций мочевыводящих путей.

Таблица 2. Парентеральные противомикробные средства, назначаемые больным с тяжелым пиелонефритом

	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Парентеральные фторхинолоны, если уровень устойчивости к ним <i>E. coli</i> в популяции не превышает 10%	Ib	B
Цефалоспорины III поколения, если уровень устойчивости к ним БЛРС-продуцирующих штаммов <i>E. coli</i> в популяции не превышает 10%	Ib	B
Аминопенициллины в комбинации с ингибиторами β -лактамаз при доказанной чувствительности грамположительных микроорганизмов	IV	B
Аминогликозиды или карбапенемы в популяциях, в которых распространенность фторхинолонрезистентных и/или БЛРС-продуцирующих штаммов <i>E. coli</i> превышает 10%	Ib	B

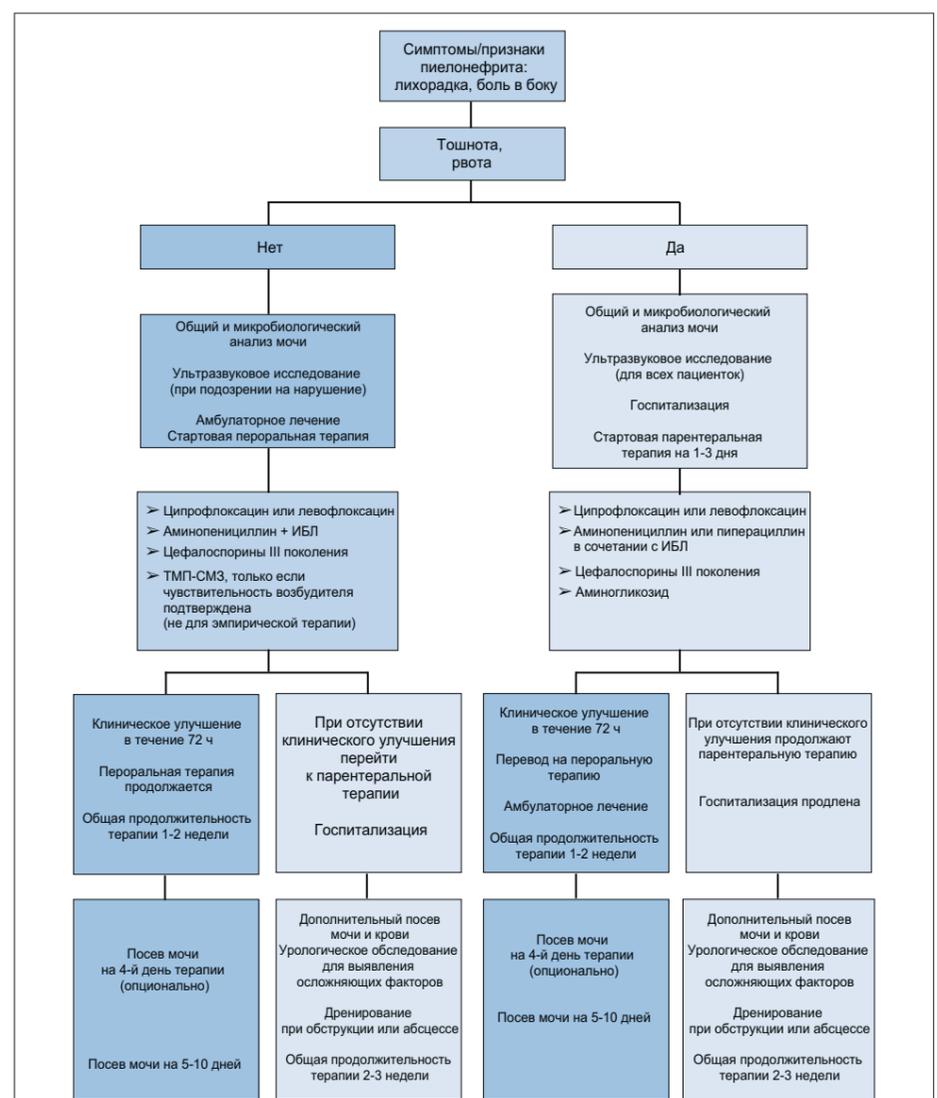


Рис. Алгоритм ведения пациенток с острым пиелонефритом

ИБЛ – ингибитор β -лактамаз, ТМП – триметоприм, СМЗ – сульфаметоксазол.

к его действию доказана соответствующими исследованиями (Ib, B).

Амоксициллин/клавуланат не рекомендуется как препарат первого выбора для эмпирической пероральной антибиотикотерапии острого пиелонефрита (IV, B), но может использоваться при подтверждении чувствительности грамположительных патогенов к действию этого противомикробного средства (IV, C).

В популяциях с высокой распространенностью штаммов *E. coli* (>10%), продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и резистентных к фторхинолоновым антибиотикам, стартовая эмпирическая терапия должна включать аминогликозиды или карбапенемы, и проводить ее следует до тех пор, пока чувствительность патогенов к пероральным формам антибиотиков не будет подтверждена результатами соответствующих исследований (IV, B).

Тяжелый острый неосложненный пиелонефрит (табл. 1)

У больных с тяжелым пиелонефритом, которым не могут быть назначены пероральные формы препаратов из-за развития системных симптомов, таких как тошнота и рвота, следует предварительно использовать парентеральные противомикробные средства (табл. 2).

Госпитализации подлежат пациенты, у которых нельзя полностью исключить наличие осложняющих факторов и/или имеются клинические симптомы сепсиса (IV, B).

После улучшения состояния больная может быть переведена на пероральный прием одного из вышеперечисленных антибактериальных препаратов для завершения 1-2-недельного курса терапии (Ib, B).

Последующее наблюдение:

Общий и микробиологический анализы мочи, проводимые в плановом порядке после лечения бессимптомных пациенток, могут оказаться неинформативными (IV, C).

В группе больных, у которых выраженность симптомов пиелонефрита не уменьшилась на протяжении 3 дней, или они были купированы, а после рецидивировали в течение 2 недель, должны быть повторно проведены посев мочи с определением чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, ультразвуковое исследование почек, компьютерная томография или ренальная сцинтиграфия (IV, B).

У пациенток, не имеющих урологических нарушений, следует предположить, что патогенный микроорганизм не был чувствителен к первоначально назначенному антибиотику, и рассмотреть возможность использования альтернативных средств с учетом результатов посева мочи (IV, B).

В группе больных, у которых при рецидиве заболевания выявлен тот же патоген, диагноз неосложненного пиелонефрита должен быть пересмотрен. Кроме того, необходимо провести дополнительное исследование для исключения любых осложняющих факторов (IV, C).

Алгоритм ведения пациенток с острым пиелонефритом представлен на рисунке.

Сокращенный перевод
с англ. **Антон Пройдак**

Полная версия руководства на английском языке:
<http://www.uroweb.org/>

ДАЙДЖЕСТ

Мультимодальная терапия в лечении пациентов с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли, фенотипированных по системе UPOINTS

Сложная система этиологических факторов, сигналов и тканевых реакций, участвующих в патогенезе хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХП/СХТБ), не может быть успешной мишенью для одного терапевтического агента. В настоящее время продолжается изучение мультимодальной концепции терапии ХП/СХТБ, в том числе в рамках комплексных диагностико-терапевтических фенотипических подходов, таких как система UPOINTS, включающая несколько доменов (мочевой, психосоциальный, органоспецифический, инфекционный, неврологический и мышечной слабости). В этом наблюдении была проанализирована эффективность комбинированной терапии 914 больных, обследованных, фенотипированных и пролеченных в условиях специализированной клиники. Пациентов лечили α-блокаторами и препаратами на основе экстракта *Sergoia repens* (*S. repens*) с/без поддерживающей терапии (ликопин и селен), к которым при подозрении или документальном подтверждении наличия инфекции добавлялись антибактериальные средства. В результате применения комбинированной терапии состояние больных значительно улучшилось, что выразилось в положительной динамике показателей NIH-CPSI (Индекса простатических симптомов Национального института здоровья, США), IIEF (Международного индекса эректильной функции), а также балльной оценки выраженности сексуальной дисфункции, пиковой скорости потока мочи и эффективности опорожнения мочевого пузыря. Улучшение, достигнутое после 6 мес лечения, сохранялось на протяжении всего периода наблюдения (18 мес). Клинически значимое уменьшение общей оценки по шкале NIH-CPSI (≥6 пунктов) было достигнуто у 77,5% пациентов, получавших лечение в течение 6 мес. После того как все больные были разделены на две группы, в зависимости от диагноза ХП/СХТБ (воспалительный [IIIa] и невоспалительный [IIIb] подтип), в обеих когортах было зарегистрировано значительное улучшение состояния здоровья больных к моменту завершения терапии. Сравнительный анализ выявил большую тяжесть признаков и симптомов заболевания (согласно балльной оценке по шкале NIH-CPSI, выраженности боли, снижению качества жизни, максимальной скорости потока мочи) у пациентов из категории IIIa по сравнению с больными из группы IIIb. Тем не менее улучшение самочувствия после лечения было значительно более выраженным у пациентов из категории IIIa.

Результаты проведенного исследования указывают на то, что воспалительные и невоспалительные типы ХП/СХТБ могут выступать в качестве двух различных патологических состояний или двух стадий одного и того же процесса, что противоречит текущей концепции патогенеза ХП/СХТБ. Применение простой схемы терапии с использованием α-блокаторов, препаратов *S. repens* и антибактериальных средств, воздействующих на мочеполовой, органоспецифический и инфекционный домены в системе UPOINTS, может привести к клинически значимому устранению признаков и симптомов ХП/СХТБ у большей части больных. У пациентов, не ответивших в достаточной мере на проведенное лечение, могут быть использованы препараты второй линии терапии (антидепрессанты, транквилизаторы, мышечные релаксанты, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа и др.).

Magri V., Marras E., Restelli A., Wagenlehner F.M., Perletti G. Multimodal therapy for category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in UPOINTS phenotyped patients. *Exp Ther Med.* 2015 Mar; 9(3): 658-666.

Распространенность вируса папилломы человека у мужчин с инфекциями придаточных желез

Группа ученых из Италии провела исследование, в котором оценивалась частота встречаемости вируса папилломы человека (ВПЧ) в сперме пациентов, страдающих от инфекций придаточных желез (ИПЖ). В наблюдении приняли участие 100 бесплодных мужчин с ИПЖ. Они были разделены на 2 группы: в группу А вошли больные с воспалительными формами ИПЖ (n = 48), в группу В – с микробным типом ИПЖ (n = 52). Контрольная группа насчитывала 20 здоровых фертильных мужчин соответствующего возраста (34,0 ± 4,0 года). Амплификацию ДНК ВПЧ, с целью обнаружения последовательностей ДНК вируса в белке L1 ORF, проводили методом полимеразной цепной реакции с использованием тест-системы HPV-HS Bio. Обследование выявило наличие ВПЧ-инфекции у 10 пациентов из группы А (20,8%), у 15 больных из группы В (28,8%) и у 2 мужчин (10,0%) из контрольной группы. Было продемонстрировано, что ВПЧ-инфекция значительно чаще встречалась у пациентов с ИПЖ, чем у представителей контрольной группы, а также

была более распространена среди больных с микробными формами ИПЖ (p<0,05). Изменения в морфологии и снижение подвижности спермы были более выражены у пациентов с ИПЖ и ВПЧ-инфекцией по сравнению с больными с ИПЖ без ВПЧ (p<0,05). Повышенная частота ВПЧ-инфекции у пациентов с ИПЖ, выявленная в ходе исследования, предполагает необходимость проведения рутинного обследования на предмет инфицированности ВПЧ в данной категории больных.

La Vignera S., Vicari E., Condorelli R.A., Franchina C., Scalia G., Morgia G., Perino A., Schillaci R., Calogero A.E. Prevalence of human papilloma virus infection in patients with male accessory gland infection. *Reprod Biomed Online.* 2015 Jan 13. pii: S1472-6483(15)00009-7.

Обсервационное исследование эффективности и переносимости 500 мг левофлоксацина один раз в день в лечении хронического бактериального простатита

ХП является распространенным урологическим расстройством у мужчин в возрасте младше 50 лет. Атипичность уропатогенов и целостность гематопростатического барьера создают трудности при использовании антибиотиков в лечении инфекционно-воспалительного процесса в предстательной железе.

В проведенном открытом обсервационном исследовании пациенты с ХП принимали 500 мг левофлоксацина один раз в сутки в течение 28 дней. Лечение считалось эффективным в тех случаях, когда на его фоне удавалось купировать все симптомы заболевания. Анализ эффективности терапии проводился в популяции PP (лечение по протоколу), а всех остальных показателей – в популяции ITT (все включенные пациенты).

В популяцию ITT входило 154 мужчины, в PP – 151 пациент. Средний возраст больных составлял 42±9 лет, общие сопутствующие состояния были представлены сахарным диабетом (7%) и артериальной гипертензией (5%). Выявленность симптомов заболевания уменьшилась к 28 дню наблюдения. Примечательно, что частота эпизодов дизурии сократилась с 86,1 до 10,6%, болезненных эякуляций – с 71 до 2,6%, а дискомфорта в промежности – с 60,3 до 7,3%. Излечение было констатировано в 58,9% случаях. Эпизодов неэффективности терапии на протяжении наблюдения зарегистрировано не было, а приверженность пациентов к терапии, согласно отчетам врачей, достигала 96,8%.

Таким образом, левофлоксацин продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость в лечении пациентов с хроническим бактериальным простатитом

El Meliegy A.I., Torky M. An observational study to monitor the efficacy and tolerability of levofloxacin 500 mg once daily for treatment of chronic bacterial prostatitis in Saudi Arabia. *Urol Ann.* 2015 Jan-Mar; 7(1): 71-3.

МикроРНК-155 стимулирует пролиферацию опухолевых клеток при раке простаты путем регуляции экспрессии аннексина-7

МикроРНК – это группа небольших некодирующих молекул РНК, способных регулировать экспрессию генов, участвующих в онкогенезе. Несмотря на то что в ряде публикаций была продемонстрирована способность микроРНК-155 участвовать в индукции рака молочной железы, легких и печени, ее роль в формировании рака простаты (РП) практически не изучалась. В результате проведения полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией было установлено, что в тканях опухоли и клеточных линиях при раке предстательной железы (РПЖ) происходит активация экспрессии микроРНК-155. Результаты МТТ-теста свидетельствовали о том, что сверхэкспрессия микроРНК-155 усиливала клеточную пролиферацию. В то же время благодаря проведению проточной цитометрии удалось установить, что ингибирование микроРНК-155 индуцирует арест клеточного цикла и способствует инициации процесса апоптоза в раковых клетках. Кроме того, Вестерн-блоттинг показал значительное подавление экспрессии аннексина-7 в опухолевых клетках и тканях, а анализ репортерного гена люциферазы подтвердил, что микроРНК-155 способствует пролиферации раковых клеток при РП за счет регуляции экспрессии аннексина-7.

Cai Z.K., Chen Q., Chen Y.B., Gu M., Zheng D.C., Zhou J., Wang Z. MicroRNA-155 promotes the proliferation of prostate cancer cells by targeting annexin 7. *Mol Med Rep.* 2015 Jan; 11(1): 533-8.

Подготовил **Антон Пройдак**



Открытие антибактериальных препаратов принципиально изменило тяжесть течения и прогноз множества инфекционно-воспалительных заболеваний. Тем не менее противомикробная терапия не смогла полностью решить проблему возникновения рецидивов инфекционного процесса. Современным видением подходов к терапии и предупреждению повторных эпизодов инфекционных поражений мочевых путей с нашим корреспондентом поделился старший научный сотрудник отдела сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», кандидат медицинских наук Андрей Михайлович Сытенко.

Рецидивирующий цистит: от антимикробной терапии к иммунопрофилактике

? Насколько часто на сегодняшний день в клинической практике встречаются инфекции мочевых путей (ИМП) и какова доля острого цистита в структуре данных заболеваний?

— Результаты последних эпидемиологических исследований указывают на то, что ИМП занимают лидирующие позиции по распространенности среди всех инфекционных заболеваний. Анализ обращаемости пациентов за медицинской помощью показал, что ежегодно в США регистрируется более 7 млн эпизодов ИМП, 120 тыс. из которых обусловлены острым пиелонефритом и более 2 млн — острым циститом.

? Какие особенности характера заболеваемости и течения острого цистита, на ваш взгляд, являются наиболее значимыми?

— Прежде всего, необходимо отметить то, что в подавляющем большинстве случаев острый цистит протекает как инфекционный процесс легкой степени тяжести и не требует госпитализации пациента для проведения специфического лечения. В ряде случаев (25–42%) заболевание может разрешиться без необходимости назначения терапии, либо прогрессировать (2%). При этом острый цистит склонен к рецидивированию (25% случаев) и значительно чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Большая распространенность данного заболевания в женской популяции обусловлена особенностями анатомо-физиологического строения женской мочеполовой системы — более широкой и короткой уретрой, ее близким расположением по отношению к влагалищу, физиологическими периодами в жизни женщины. Кроме того, существенную роль в развитии заболевания и его рецидивировании играет такой немодифицируемый фактор риска, как половая активность. Наблюдения показывают, что ежегодно у 10–20% сексуально активных женщин диагностируется минимум 1 эпизод ИМП, а 50–60% всех женщин в разные периоды своей жизни неизбежно сталкиваются с этой проблемой. При этом рецидив острого цистита возникает у 27% женщин в течение 6 мес после первого эпизода (Foxman B., 1990), а спустя год этот показатель достигает 50% (Hooton T.M., 1997). Очевидно, что повторные воспаления мочевого пузыря негативно влияют на качество жизни пациенток и требуют значительных денежных затрат на их лечение.

? Какие уропатогены чаще всего индуцируют развитие инфекционно-воспалительного процесса в мочевой системе?

— Результаты исследований ARESC, EARSS и ряда других наблюдений указывают на то, что в этиологической структуре возбудителей неосложненных ИМП, в том числе рецидивирующего цистита, доминирует *E. coli*, обнаруживаемая у 80% больных. Наряду с этим микроорганизмом инфекционные поражения нижних отделов мочевых путей могут вызываться *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, бактериями рода *Enterococcus*, *Pseudomonas* (15%), *Staphylococcus saprophyticus* (6%) и другими патогенами (4%).

? Расскажите о том, как происходит развитие инфекционного процесса, ассоциированного с *E. coli*, в слизистой мочевого пузыря.

— На сегодняшний день идентифицировано несколько типов основного фактора вирулентности уропатогенной *E. coli* — адгезина PapG, входящего в состав фимбрий микроорганизма. Было доказано, что характер белка адгезина влияет на тропность возбудителя к конкретным участкам слизистой мочевых путей. В частности, наличие PapG II типа ассоциируется с развитием цистита или пиелонефрита, а PapG III типа — только цистита. Также следует подчеркнуть, что важнейшим компонентом слизистой оболочки мочевого пузыря являются специфические белки уроплакины, связанные с мембраной зонтичных клеток. Эти энзимы защищают уротелий от неблагоприятного влияния конечных продуктов метаболизма, содержащихся в моче, и обеспечивают эластичность слизистой оболочки мочевого пузыря. В то же время уроплакины являются ключевым звеном в процессе адгезии *E. coli* к клеткам уротелия. После связывания с уроплакином возбудитель проникает внутрь зонтичной клетки, где начинает активно размножаться с образованием внутриклеточных колоний. При достижении колонией определенного размера происходит разрушение мембраны зонтичной клетки и выход микроорганизма в просвет мочевого пузыря. Важно учитывать возможность формирования *E. coli* латентных внутриклеточных бактериальных сообществ, которые в дальнейшем могут служить причиной бессимптомной бактериурии, а также

рецидива острого цистита, без явления реинфицирования. Как правило, эти колонии отличаются достаточно низкой метаболической активностью и труднее поддаются эрадикации.

? Какие нюансы необходимо учитывать при выборе антибактериального препарата для лечения рецидивирующего цистита?

— Традиционно главными критериями, влияющими на выбор противомикробного средства для лечения ИМП, являлись его активность в отношении наиболее актуальных уропатогенов (*E. coli*), наличие лекарственной формы препарата для приема внутрь, способность антибиотика выводиться из организма с мочой. К сожалению, учета исключительно этих параметров зачастую оказывалось недостаточно для проведения адекватного лечения пациенток с циститом. В частности, при рациональном подходе к назначению антибактериальной терапии при ИМП следует учитывать силу, тип активности антибиотика, сопутствующий вред здоровью, связанный с его применением, а также уровень локальной резистентности уропатогенов к действию конкретного лекарственного средства. Кроме того, необходимо принимать во внимание наличие у препарата постантибиотического эффекта, который выражается в следовой реакции угнетения метаболической активности и репликации возбудителя, проявляющейся после выведения антибиотика из организма.

В зависимости от типа действия противомикробные средства разделяют на времязависимые (например, Цефалоспорины, Цефалоспорины производства компании «Астеллас Фарма Юроп Б.В.») и дозозависимые (фторхинолоны, аминогликозиды и макролиды). Преимущество времязависимых антибиотиков заключается в том, что они обеспечивают эрадикацию возбудителя без необходимости существенного превышения уровня минимальной подавляющей концентрации (достаточно, чтобы на протяжении 40–50% времени междозового интервала концентрация действующего вещества в плазме была всего в 2–4 раза больше минимальной подавляющей концентрации — МПК), в отличие от дозозависимых препаратов, бактерицидный эффект которых реализуется при достижении высокой концентрации антибиотика в среде (в 25–30 раз больше МПК). Кроме того, времязависимые антибактериальные средства не обладают постантибиотическим эффектом, который может затруднять контроль эрадикации возбудителя на фоне проводимой терапии. Необходимо отметить, что на эффективность дозозависимых антибиотиков оказывает влияние и состояние иммунной системы организма. В частности, у пациентов с изменениями иммунореактивности на фоне сахарного диабета бактерицидное действие дозозависимых препаратов реализуется только в тех случаях, когда плазменная концентрация антибиотика значительно превышает МПК (в 100 раз).

При назначении пациенту антимикробной терапии особое внимание следует уделять профилю безопасности используемого антибиотика. Анализ потенциальных побочных эффектов наиболее актуальных противомикробных средств демонстрирует, что цефалоспорины III поколения обладают менее выраженным негативным влиянием на сердечно-сосудистую, нервную и гепатобилиарную систему в сравнении с фторхинолоновыми антибиотиками. Кроме того, применение фторхинолонов ассоциируется с повышенным риском разрыва сухожилий и развитием тендовагинита, что не характерно для цефалоспоринов.

Важно отметить, что эффективность терапии острого цистита напрямую зависит от локальной чувствительности *E. coli* к действию антибиотика. За последние десятилетия спектр антибиотикорезистентности основных уропатогенов существенно расширился в связи с нерациональным применением противомикробных средств, что подтверждается результатами исследований, проведенных в различных регионах Европы. На основании полученных данных эксперты сделали вывод о том, что одни из наиболее активно используемых в настоящее время в лечении ИМП групп антибиотиков (фторхинолоны и цефалоспорины) не могут быть рекомендованы к применению в тех регионах, где уровень устойчивости к ним *E. coli* превышает 10% (для фторхинолонов) и 20% (для цефалоспоринов). В частности, за последние годы в Италии устойчивость уропатогенной *E. coli* к действию фторхинолонов увеличилась с 18 до 40%. Совокупный анализ активности и резистентности возбудителей к антибиотикам, чаще всего используемым сегодня в лечении острого цистита (ципрофлоксацин, фосфомицина трометамол,

цефиксим, нитрофурантоин), показывает, что Цефалоспорины можно считать наиболее оптимальным препаратом для лечения этого заболевания, поскольку он отличается низким уровнем МПК90 (0,5 мг/л), высокой устойчивостью к действию плазмидных β-лактамаз широкого и расширенного спектра, продуцируемых *E. coli* (резистентность возбудителя встречается в 1,1% случаев). Следует также сказать об эффективности, безопасности и удобстве приема Цефалоспорины (1 диспергируемая таблетка в сутки, ее можно растворять в воде или глотать целиком).

? Каким образом можно снизить риск формирования рецидива острого цистита?

— Прежде всего, необходимо учитывать то, что назначение пациентке с острым циститом антимикробного препарата не решает проблему возникновения реинфекции. Это объясняется тем, что больная продолжает подвергаться негативному влиянию немодифицируемых факторов риска, которые повышают вероятность повторных эпизодов ИМП. Поскольку повторное назначение антибиотиков с целью профилактики рецидивов острого цистита зачастую оказывается неэффективным и приводит к развитию нежелательных последствий (сопутствующему ущербу здоровью, селекции антибиотикорезистентности и повышению вирулентности возбудителей, дополнительным расходам на лечение), в последнее время в рамках профилактики рецидивов ИМП рекомендуется использовать альтернативные средства. В частности, в обновленном в 2014 г. Руководстве Европейской ассоциации урологов (EAU) ключевая роль в профилактике ИМП отводится мерам, не связанным с применением антибиотиков, — назначению пробиотиков, гормональных средств (у женщин в периоде постменопаузы), сока клюквы и иммуноактивных препаратов.

По мнению экспертов EAU, одним из наиболее эффективных средств неантибактериальной профилактики рецидивов ИМП является иммуноактивный препарат Уро-Ваксом — лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов уропатогенной *E. coli*. В основе механизма действия Уро-Ваксома лежит активация антигенами *E. coli* макрофагов и дендритных клеток, расположенных в зоне пейеровых бляшек тонкого кишечника, которая приводит к стимуляции Т- и В-лимфоцитов, транспортируемых в последующем в ткани мочевыводящих путей. В результате этой иммунологической реакции интенсифицируется продукция эндогенного интерферона и специфических антител, угнетающих размножение уропатогенов и увеличивающих защитный потенциал слизистой оболочки мочевых путей. Доказано, что применение Уро-Ваксома ассоциируется со значительным повышением уровней сывороточных иммуноглобулинов IgA и IgG ко всем 18 штаммам *E. coli*, а также с формированием перекрестной активности секреторных IgA и IgG в отношении других штаммов и видов возбудителей, выделенных при ИМП (Gilbart J., 2011).

Эффективность и безопасность Уро-Ваксома в рамках предупреждения рецидивов острого цистита была подтверждена и в ходе многочисленных клинических исследований. Суммарный анализ их результатов показывает, что этот препарат практически в 2 раза превосходил плацебо в отношении снижения количества рецидивов ИМП, реже вызывал развитие нежелательных явлений терапии (2 против 6% для Уро-Ваксома и плацебо соответственно), а также способствовал уменьшению среднего количества дней приема пациентками антибиотиков на 50%. Аналогичные данные были получены при назначении Уро-Ваксома (6 мг/сут) женщинам на 16–28-й неделе беременности — общее количество эпизодов ИМП на фоне приема этого препарата снизилось с 32 до 12.

Таким образом, оптимальная стратегия лечения пациенток с ИМП и эффективного предупреждения рецидива инфекции должна базироваться на использовании не только антибактериальных, но и иммуноактивных препаратов. Принимая во внимание возросший уровень антибиотикорезистентности уропатогенной *E. coli* к действию фторхинолоновых антибиотиков, в лечении ассоциированных с этим возбудителем состояний предпочтение следует отдавать представителям других классов антимикробных средств. В частности, назначение Цефалоспорины (400 мг/сут) на 3–7 дней с одновременным приемом Уро-Ваксома (6 мг/сут) в течение 3 мес зарекомендовало себя как эффективный и безопасный метод эрадикации возбудителя и профилактики рецидивов ИМП.

Подготовил **Антон Пройдак**



І.С. МIRONЮК, к.м.н., Ужгородський національний університет

Урогенітальний мікоплазмоз, викликаний *Mycoplasma genitalium*: питання діагностики в практиці лікаря

У клітинах людини паразитує 11 видів мікоплазм, але причиною власне урогенітального мікоплазмозу може бути тільки *Mycoplasma genitalium* – облігатний для людини патоген [1].



І.С. МIRONЮК

Уперше цей новий вид мікоплазм було виділено в одній з клінік Лондона в 1981 році від чоловіків з негонококовим уретритом. Дослідили, що *Mycoplasma genitalium* має здатність здійснювати активні рухи, що дозволяє їй проникати в шари слизу, які покривають епітеліальні клітини, прикріплюватися й проникати в них. При прикріпленні до епітеліальних клітин *Mycoplasma genitalium* справляє виражений цитопатогенний вплив і викликає формування клітинної запальної відповіді [2].

У діагностиці урогенітального мікоплазмозу в практиці лікаря виникає ціла низка труднощів, зумовлених як особливостями власне *Mycoplasma genitalium*, так і перебігом викликаного нею патологічного процесу. Проблеми можуть з'являтися вже на етапі клінічної діагностики. Це зумовлено тим, що клініка урогенітального мікоплазмозу є неспецифічною й досить неоднозначною, оскільки його перебіг може бути безсимптомним, латентним, або, навпаки, з виразними клінічними проявами й ускладненнями [2, 3, 4].

Так, вважається, що принаймні у 40% випадків урогенітальний мікоплазмоз у чоловіків перебігає приховано, тільки за деяких умов (стрес, ослаблення захисних сил організму) мікоплазми стають активними і спричиняють появу низки клінічних проявів і серйозних ускладнень. Водночас окремі автори зазначають, що уретрит, викликаний *Mycoplasma genitalium*, перебігає в маніфестній формі частіше, ніж хламідійний уретрит. Взагалі в структурі причин негонококових уретритів чоловіків *Mycoplasma genitalium* посідає третє місце після *Chlamydia trachomatis* і *Ureaplasma urealyticum*. Частка негонококових уретритів у чоловіків, викликаних *Mycoplasma genitalium*, становить, за даними різних авторів, 12-25% [5]. Отже, визначити чіткі клінічні показання щодо обстеження чоловіків на наявність *Mycoplasma genitalium* досить проблематично, адже відсутність клінічних ознак уретриту не означає відсутності колонізації *Mycoplasma genitalium* урогенітального тракту в цієї особи; і навпаки, наявність клінічних ознак уретриту не дає підстав запідозрити інфікування саме *Mycoplasma genitalium*, адже специфічних проявів для цього інфекційного агента немає. Утім, дослідники звертають увагу на те, що *Mycoplasma genitalium* є причиною розвитку уретриту в чоловіків, які практикують гомосексуальні контакти, частіше, ніж у гетеросексуальних [5].

У жінок *Mycoplasma genitalium* може викликати слизово-гнійний цервіцит. Так, у низці незалежних досліджень було показано, що *Mycoplasma genitalium* викликає слизово-гнійний цервіцит у жінок за відсутності *Chlamydia trachomatis* та *Neisseria gonorrhoeae*, які є визнаними збудниками цього захворювання [6].

При цьому клінічні прояви цервіциту, викликаного *Mycoplasma genitalium*, практично не відрізняються від цервіциту хламідійної етіології.

Роль *Mycoplasma genitalium* у розвитку запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ) у жінок достовірно не доведена [7, 8]. Водночас низка досліджень свідчить про прямий зв'язок між інфікуванням *Mycoplasma genitalium* і розвитком ендометриту [9] та клінічної картини ЗЗОМТ [10]. Вважається, що чоловіки, хворі на негонококовий уретрит, можуть бути джерелом інфікування жінки з імовірним подальшим розвитком у неї ЗЗОМТ, обструкції фаллопієвих труб, безпліддя, позаматкової вагітності, а також синдрому хронічних тазових болей [5]. Аналогічно як у чоловіків, клінічні прояви інфікування урогенітального тракту у жінок *Mycoplasma genitalium* не є специфічними саме для цього збудника.

Дані як анамнезу захворювання, так і сексуального анамнезу є мало інформативними з точки зору підозри інфікування пацієнта саме *Mycoplasma genitalium*. Інкубаційний період для урогенітального мікоплазмозу оцінюють від 3 днів до 3-5 тижнів, що вписується у тривалість інкубаційного періоду при більшості інфекцій, які передаються статевим шляхом (ІПСШ) з переважним ураженням урогенітального тракту. Сексуальний анамнез не надає якоїсь значущої інформації для підозри щодо інфікування саме *Mycoplasma genitalium*. Так, на сьогодні доведено, що органом первинної колонізації *Mycoplasma genitalium* є урогенітальний тракт. Що ж до питання, чи є слизова оболонка носоглотки можливою зоною колонізації цим збудником, чітких достовірних даних немає (на відміну від *Ureaplasma urealyticum*) [5]. Але саме *Mycoplasma genitalium* є найбільш частим етіологічним агентом уретриту в гомосексуальних чоловіків, які практикують оральний секс. Немає також прямої залежності між частотою виявлення *Mycoplasma genitalium* та кількістю статевих партнерів [2].

Зважаючи на особливості *Mycoplasma genitalium* (дуже малі розміри збудника – найменший з усіх відомих представників сімейства *Mycoplasmataceae*; відсутність клітинної стінки, що перешкоджає виробленню достатньої кількості антитіл та інших факторів імунної захисту; збудник тісно прилягає до клітин макроорганізму, утворює інвазію в стінках клітин-мішеней, що обумовлює маскування збудника в макроорганізмі тощо), лабораторне виявлення цього виду мікоплазм теж викликає певні труднощі.

Основні методи лабораторної діагностики ІПСШ, які сьогодні широко застосовуються: мікроскопічні, культуральні (посіви), молекулярно-біологічні (полімеразно-ланцюгова реакція –

ПЛР тощо), серологічні (імуоферментний аналіз – ІФА, виявлення антигену збудника методом прямої імуофлюоресценції – ППФ) та деякі інші. У разі виявлення *Mycoplasma genitalium* є значні обмеження застосування цього арсеналу лабораторних методів ідентифікації збудника.

Так, метод прямої мікроскопії мазків, забарвлених за Романовським-Гімзою, для виявлення морфологічних структур мікоплазм зараз не використовується, оскільки світлова мікроскопія не дає змоги виявити мікоплазми через їх дрібні розміри.

Вважається, що для виявлення генітальних мікоплазм потрібно використовувати культуральний метод або метод ПЛР у реальному часі, що дозволяє визначити кількість мікоплазм у досліджуваному матеріалі (для *Ureaplasma spp.* та *Mycoplasma hominis*). Саме культуральні методи діагностики є досить поширеними в діагностиці *U. urealyticum* та *M. hominis*, адже концентрація цих видів мікоплазм понад 104 мікробних клітин в 1 мл або 1 г виділень може мати діагностичне значення, особливо за наявності конкретного захворювання, такого як вульвовагініт або цервіцит у жінок чи уретрит у чоловіків. Водночас більш низькі концентрації не слід враховувати, оскільки в таких кількостях ці мікоплазми можуть виявлятися у здорових людей [5]. До того ж застосування культуральних методів діагностики *Mycoplasma genitalium* обмежене. Це зумовлено складністю виділення та культивування збудника і відсутністю доступних селективних живильних середовищ [11, 12].

Серологічна діагностика *Mycoplasma genitalium* теж має істотні недоліки:

- можливість позитивного результату серологічних реакцій у практично здорових людей [13, 14];

- висока антигенна різноманітність мікоплазм [15, 16] не дає змоги проводити чітку інтерпретацію отриманих результатів;

- особливість морфології мікоплазм (відсутність клітинної оболонки послаблює виразність антигенних детермінант і знижує стимуляцію антитілотворення) [17, 18] утруднює аналіз результатів дослідження.

Однак окремі науковці вказують на можливу сферу застосування серологічної діагностики *Mycoplasma genitalium* для визначення наявності зв'язку між виникненням трубного безпліддя в жінок і попереднім контактом з *Mycoplasma genitalium* [7]. Але результати серологічних реакцій у жодному разі не можна застосовувати як метод контролю виживаності при мікоплазмозах взагалі та *Mycoplasma genitalium* зокрема.

Метод ППФ для діагностики *Mycoplasma genitalium* згадується в роботах

окремих російських учених, в яких використано діагностичними російського виробництва [19]. Між тим переважна більшість науковців вважає, що застосування методів ППФ для виявлення генітальних мікоплазм неприпустиме [5].

В останнє десятиріччя дедалі більшого поширення в діагностиці мікоплазмозу набуває застосування методу ПЛР [20], який в 1983 році винайшов американський вчений Кері Мюлліс (Kary Mullis). Принцип методу полягає в ампліфікації фрагмента ДНК, обмеженого праймерами, за допомогою ферменту ДНК-полімерази. Застосування цього методу на практиці дозволило істотно скоротити час і підвищити надійність кінцевих результатів діагностики захворювань мікоплазмозової етіології [21, 22].

Обираючи цей метод діагностики як основний, спеціалісти покладаються на такі його переваги:

- універсальність – як матеріал для досліджень може бути використаний практично будь-який біологічний субстрат [23];

- малий об'єм субстрату – для проведення дослідження потрібна невелика кількість матеріалу [24], що надзвичайно важливо за відсутності клінічних проявів захворювання;

- висока специфічність і чутливість, адже, згідно з даними низки авторів, ці показники методу ПЛР становлять 99-100% [25, 26]. Так, висока специфічність методу забезпечується завдяки тому, що виявлення збудника проводиться на підставі унікального тільки для нього фрагмента ДНК або РНК, а висока чутливість – завдяки тому, що метод ПЛР дозволяє верифікувати інфекцію, навіть якщо в досліджуваній матеріал потрапив лише один збудник (саме внаслідок багаторазового копіювання унікальної ділянки генетичного матеріалу) [23].

Важливою перевагою методу ПЛР у діагностиці урогенітальних інфекцій є те, що виконання діагностики є автоматизованим, що практично виключає виникнення діагностичних помилок на аналітичному етапі, зокрема за рахунок виключення людського фактору. Це значна перевага цього методу порівняно, наприклад, з методом ППФ. Крім власне ідентифікації збудника (якісний метод), метод ПЛР дозволяє визначити і його кількісні показники (кількісний метод) [25, 26]. Це широко застосовується при визначенні етіологічної ролі *Ureaplasma spp.* та *Mycoplasma hominis* при запальних захворюваннях урогенітальної сфери та для моніторингу ефективності лікування мікоплазмозів, зокрема викликаних *Mycoplasma genitalium* [27].

Звичайно, будь-який метод має свої недоліки, й метод ПЛР не є винятком. Його застосування утруднює появу таких проблем, як:

- 1) ампліфікація ДНК відбувається не тільки в живому, а й вже померлому

мікроорганізми, що потребує дотримання правил проведення контролю вилікованості саме цим методом лабораторної діагностики (для *Mycoplasma genitalium* контроль вилікованості здійснюється не раніше ніж через 4 тижні після завершення терапії);

2) можливість отримання хибно-негативного результату при порушенні правил забору матеріалу й інших компонентів преданалітичного етапу діагностики (правил зберігання, транспортування матеріалу та ін. [23]).

Проте наразі ці проблеми вдалося успішно подолати, зокрема завдяки використанню методу NASBA (Nucleic acid sequence based amplification). Він був винайдений J. Compton у 1991 році, науковець визначив його як «праймер-залежну технологію, яка може бути використана для безперервної ампліфікації нуклеїнових кислот в одній суміші при одній температурі». Але цей метод має суттєвий недолік – він не дуже поширений через його високу вартість і складність технологічного процесу дослідження. Тому його застосовують при вирішенні спірних моментів: при розбіжності результатів порівняно з результатами інших методів дослідження.

Найбільш широко на сьогодні для діагностики *Mycoplasma genitalium* у практичній охороні здоров'я застосовується метод ПЛР у реальному часі (Real Time PCR). Цей метод дозволяє знизити трудовитрати й збільшити достовірність результатів. Також він має низку інших важливих переваг, таких як можливість кількісної оцінки інфекційного агента в біологічному матеріалі [27], паралельну детекцію до 4 інфекцій в одному зразку [28]. Завдяки саме цим своїм характеристикам метод ПЛР у реальному часі

став найпопулярнішим у діагностиці мікоплазменних уражень уrogenітального тракту як у чоловіків, так і в жінок.

Отже, у практичній діяльності лікаря методом вибору діагностики уrogenітальних інфекцій, викликаних *Mycoplasma genitalium*, на сьогодні є методи ампліфікації нуклеїнових кислот (МАНК), зокрема ПЛР у реальному часі. Усі інші методи діагностики (клінічні, дані анамнезу, інші лабораторні методи) можуть виконувати лише допоміжні функції.

При цьому слід звернути увагу на обов'язкове дотримання правил забору матеріалу для лабораторного дослідження, його зберігання й транспортування в лабораторію. Вважається, що 80% діагностичних помилок при проведенні діагностики ППСШ методами МАНК пов'язані саме з порушеннями правил на преаналітичному етапі (від моменту забору біологічного матеріалу від пацієнта до його транспортування до дверей лабораторії).

Література

1. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними, 2006-2015 гг./ ВОЗ, Женева. – 2006.
2. Taylor-Robinson D. The history and role of *Mycoplasma genitalium* in sexually transmitted diseases. *Genitourin Med* 1995; 71: 1-8.
3. Балуянц Э.С. Этиологическое значение ассоциированных инфекций в патологии мочеполовых органов у мужчин, клинико-иммунологические особенности, диагностика и лечение // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1991. – 23 с.
4. Chang M.W. Studies fo genitourinary tract mycoplasmas // *Med. J. Hiroshims Univ.* – 1994. – Vol. 34, № 4. – P. 433-442.
5. Прилепская В.Н., Кисина В.И. и др. К вопросу о роли микоплазм в уrogenітальной патологии // *Гинекология.* – 2007. – № 9 (1). – С. 31-38.

6. Falk, Fredlund H., Jensen J.S. Tetracycline treatment does not eradicate *Mycoplasma genitalium*. *Sex Transm Infect* 2004; 79: 38-39.
7. McGowin C.L., Anderson-Smits C. *Mycoplasma genitalium*: новый возбудитель инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), у женщин / *Русский медицинский журнал.*
8. Гомберг М.А. Ведение больных с микоплазменной инфекцией/ *Гинекология.* – 2009. – № 4. – С. 14-17.
9. Cohen C.R., Manhart L.E., Bukusi E.A., Astete S., Brunham R.C. et al. (2002) Association between *Mycoplasma genitalium* and acute endometritis. *Lancet* 359: 765-766.
10. Haggerty C.L., Totten P.A., Astete S.G., Lee S., Hoferka S.L. et al. (2008) Failure of cefoxitin and doxycycline to eradicate endometrial *Mycoplasma genitalium* and the consequence for clinical cure of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 84: 338-342.
11. Скуратович А.А., Хачикян Х.М. Диагностика, патогенез, терапия инфекционных уrogenітальных заболеваний // *Тез. докл. VI Всерос. съезда дерматол. и венерол.* – М., 1989. – С. 3.
12. Бенькович А.С. Инфекции, вызываемые *Mycoplasma genitalium*: клинические проявления, особенности диагностики и терапии / *Клиническая дерматология и венерология.* – 2008. – № 3. – С. 61-62.
13. Гончарова С. А. Лабораторная диагностика микоплазмозов человека // *Вестн. АМН СССР.* – 1991. – № 4-5. – С. 44-46.
14. Yoder B.L. Microtest procedure for isolation of *Ureaplasma urealyticum* // *J. Clin. Microbiol.* – 1987. – Vol. 13, № 6. – P. 1036-1039.
15. Ильин И.И. Негонококковые уретриты у мужчин. – М.: Медицина, 1991. – 288 с.
16. Островский А.Д., Авраимов С.А., Бекетов К.А., Мошнин М.В. Новый метод определения микоплазмы // *Тез. докл. VI Всерос. съезда микробиол., эпидемиол., паразитол.* – М., 1991. – 229 с.
17. Горина Л.Г. Микоплазмы и L-формы стрептококков. Иммунологическая характеристика и лабораторная диагностика // *Автореф. дис. докт. мед. наук.* – М., 1991. – 29 с.
18. Nalini K., Sethi V.K. et al. Aetiologic factors in male infertility: clinical, microbiological and hormonal evaluation // *J. Assoc. Physicians. India.* – 1992. – Vol. 40, № 3. – P. 147-149.

19. Ришук С.В., Мирский В.Е. Диагностические подходы при уrogenітальной микоплазменной инфекции / *Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал.* – 2013. – № 1. – С. 4-12.
20. Godfrey T., Norwood D., Shaad N. Real-time PCR: Emerging Application., 2002.
21. Бочкарев Е.Г. Применение ПЦР в диагностике уrogenітальных инфекций // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.* – 1997. – № 3. – С. 28-30.
22. Cadieux N., Lebel P., Brousseau R. Use of a triplex polymerase chain reaction for the detection and differentiation of *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma genitalium* in the presence of human Dna // *J. Gen. Microbiol.* – 1993. – Vol. 139. – P. 2431-2437.
23. Кисилев В.И., Дмитриев Г.А., Латыпова М.Ф. Полимеразная цепная реакция в диагностике уrogenітальных инфекций / *Пособие для врачей.* – М., 2000.
24. Higuchi R. Kinetic PCR Analysis: Real-time monitoring of DNA amplification reactions. *Biotechnology*, 1993, 11: 1026-1030.
25. Hopert A., Uphoff C.C. et al. Specificity and sensitivity of polymerase chain reaction (PCR) in comparison with other methods for the detection of *Mycoplasma* contamination in cell.
26. Palmer H.M., Gilroy C.B. et al. Detection of *Mycoplasma genitalium* in the genitourinary tract of women by the polymerase chain reaction // *Int. J. STD AIDS.* – 1991. – Vol. 2, № 4. – P. 261-263.
27. Saha B.K., Tian B., Bucy R.P. Quantitation of HIV-1 by real-time PCR with a unique fluorogenic probe, *Journal of Virological Methods.* 2001, 93: 33-42.
28. Vet J.A.M., Majithia A.R., Marras S.A.E., Tyagi S., Dube S., Poiesz B.J., Kramer F.R. Multiplex detection of four pathogenic retroviruses using molecular beacons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96: 6394-6399.
29. Гушин А.Е., Бурцев О.А. и др. Мониторинг лечения пациентов с инфекцией, вызванной *Mycoplasma genitalium*, с помощью методов ПЦР и НАСБА в реальном времени // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2009. – № 4. – С. 58-63.



ДАЙДЖЕСТ

Идентификация макролидрезистентной *Mycoplasma genitalium* при помощи методики полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени

Несмотря на то что *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*) является частой причиной негонококкового уретрита в Западной Европе, рутинное обследование пациентов на наличие этой инфекции в клиниках не проводится. При этом распространенность макролидрезистентной *M. genitalium* в этом регионе достаточно высокая. В то же время простой в применении тест, позволяющий составить прогноз в отношении вероятности неудачи терапии макролидными антибиотиками, является потенциально очень ценным. Проведенное исследование способствовало разработке быстрого и надежного анализа с применением методики ПЦР в режиме реального времени, дающего возможность идентифицировать все локусы в гене 23S рибосомальной РНК (рРНК) *M. genitalium*, связанные с формированием антибиотикорезистентности этого микроорганизма.

Исследователи из Норвегии провели анализ образцов, поступивших в лабораторию в период с декабря 2012 г. по май 2013 г. для диагностического обследования на предмет инфицирования *M. genitalium*, и отобрали те из них, которые были *M. genitalium*-позитивными. В процессе ПЦР в режиме реального времени для амплификации использовались прямые праймеры, комплементарные наиболее часто идентифицируемым генным мутациям 23S рРНК, обратные праймеры, а также линейные разрушаемые флуоресцентные олигонуклеотидные зонды TaqMan. TaqMan-анализ использовался для обнаружения особенностей генотипа 23S рРНК в позициях 2058 и 2059 (нумерация аминокислотных остатков по *Escherichia coli*), ассоциированных с резистентностью к макролидным антибиотикам.

В результате проведенного исследования были выявлены генотипы (A2058G, A2059G и A2058C), связанные с развитием устойчивости *M. genitalium* к макролидам. Авторы продемонстрировали взаимосвязь между резистентностью *M. genitalium* и неэффективностью лечения, обосновав необходимость проведения обследования на наличие указанных мутаций с целью предотвращения роста антибиотикорезистентности и создания условий, требуемых для осуществления рационального выбора antimicrobialного препарата для лечения уrogenітального микоплазмоза.

Wold C., Sorthe J., Hartgill U., Olsen A.O., Moghaddam A., Reinton N. Identification of macrolide-resistant *Mycoplasma genitalium* using real-time PCR. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Jan 26.

Выделение и молекулярная идентификация *M. genitalium* в отделяемом из половых путей бесплодных мужчин и женщин

Микоплазмы могут приводить к развитию острых и хронических патологических процессов различных локализаций, сопровождающихся широким спектром осложнений, а также выступать в роли кофакторов заболеваний. Негативное влияние генитального микоплазмоза, в частности таких возбудителей, как *Mycoplasma hominis* и *M. genitalium*, может быть причиной формирования нарушений в репродуктивной сфере и бесплодия.

В рандомизированном проспективном клиническом исследовании, проведенном в Иране, приняли участие 100 бесплодных мужчин и женщин. Для молекулярной идентификации *M. genitalium*, выделенной из уретрального и влагалищного отделяемого, использовался метод ПЦР.

Анализ образцов спермы показал, что 45 пациентов (45%) были инфицированы микоплазмами, при этом инфекция, вызванная *M. genitalium*, была диагностирована у 13 (28,8%) мужчин. В то же время наличие микоплазм, в частности *M. genitalium*, в образцах влагалищного отделяемого было подтверждено в 43 (43%) и 10 (23,2%) случаях соответственно.

Таким образом, результаты исследования свидетельствовали о высокой распространенности *M. genitalium* среди бесплодных мужчин и женщин. С целью предотвращения значимых негативных последствий этой инфекции для репродуктивного здоровья пациентов авторами наблюдения было рекомендовано включить в программу обследования пар с симптоматическим бесплодием скрининг на *M. genitalium*.

Mohseni Moghadam N., Kheirkhah B., Mirshekari T.R., Fasihi Harandi M., Tafsiiri E. Isolation and molecular identification of *Mycoplasma genitalium* from the secretion of genital tract in infertile male and female. *Iran J Reprod Med.* 2014 Sep; 12 (9): 601-8.

Серин/треонин фосфатазы, кодируемые геном MG_207 *M. genitalium*, играют ключевую роль в формировании вирулентности возбудителя

Системы передачи сигнала в клетках бактерий, такие как двухкомпонентная система (ДКС), серин/треонин киназы (СТК) и серин/треонин фосфатазы (СТФ) играют важную роль в формировании вирулентности и патогенезе бактериальных патогенов. *M. genitalium* – это молликут, вызывающий уретрит у мужчин и цервицит у женщин, который не имеет ДКС, но обладает СТК/СТФ.

Целью наблюдения исследователей из США стало изучение биохимических и вирулентных свойств белка СТФ, кодируемого геном MG_207. Авторы сверхэкспрессировали MG207 как рекомбинантный белок His10MG207 в системе сверхэкспрессии *Escherichia coli* и очистили его с помощью методики аффинной хроматографии. Этот рекомбинантный протеин легко гидролизировал субстрат на основе р-нитрофенилфосфата по дозозависимому принципу. Дополнительные анализы с использованием синтетических пептидов в качестве субстратов показали, что этот белок также был способен гидролизировать треонинфосфат. Кроме того, в мутантном штамме *M. genitalium* (TIM207), отличающемся наличием транспозонных вставок и недостаточностью протеина MG207, были обнаружены дифференцированно фосфорилированные протеины, в отличие от дикого штамма *M. genitalium* типа G37. Масс-спектрометрия показала, что эти белки были представлены протеинами, входящими в состав цитоскелета, которые кодировались геном MG_328, а также α-цепи пируватдегидрогеназы E1, кодируемой геном MG_274. Также было отмечено, что TIM207 оказывал менее выраженное цитотоксическое действие на клетки HeLa, что коррелировало с более низкими темпами продукции этим штаммом перекиси водорода. К тому же TIM207 был менее эффективным в отношении индукции дифференцировки клеток линии THP-1 в сравнении с диким штаммом G37.

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на то, что MG207 является важным сигнальным белком *M. genitalium* и его присутствие может иметь решающее значение в формировании вирулентности этого возбудителя.

Martinez M.A., Das K., Saikolappan S., Materon L.A., Dhandayuthapani S. A serine/threonine phosphatase encoded by MG_207 of *Mycoplasma genitalium* is critical for its virulence. *BMC Microbiol.* 2013 Feb 21.

Подготовил **Антон Пройдак**

Украина продвинулась в лечении болезней почек

13 марта в г. Киеве прошла X Международная научно-практическая конференция «Здоровье почек для всех», которая собрала более 200 ученых и практиков из 39 городов Украины и зарубежных стран. Бурное обсуждение среди участников вызвало ознакомление с актуальными европейскими подходами к лечению болезней почек.

Сотни врачей ознакомились с новыми подходами к лечению патологии почек на X Международной конференции, приуроченной ко Всемирному дню почки.

Юбилейная конференция была приурочена ко Всемирному дню почки, к участию в котором Украина присоединилась уже в седьмой раз. Соорганизаторами мероприятия выступили Министерство здравоохранения Украины, Национальная академия медицинских наук Украины, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика и другие профильные организации.

«Мы гордимся проделанной работой, — поделился впечатлениями после конференции ее главный вдохновитель и организатор, профессор Дмитрий Иванов. — Нам удалось собрать сотни ученых и практиков со всех регионов Украины. Несмотря на сложные условия, мы обеспечили высокий уровень проведения мероприятия».

Особый интерес у участников конференции вызвал доклад специалиста из Беларуси, где, в отличие от Украины, разрешено донорство почек от любых доноров, а не только от родственников больного. Насыщенная научная программа мероприятия позволила осветить актуальные проблемы почечно-заместительной терапии, а также раскрыть возможности предотвращения хронических болезней почек в современных условиях благодаря использованию междисциплинарного подхода с участием врачей общей практики — семейной медицины, терапевтов, эндокринологов и кардиологов. Настоящий ажиотаж вызвал мастер-класс профессора Д. Иванова, проведенный в соответствии с высокими европейскими требованиями к организации подобных мероприятий.



Стремительно возросшая в последнее время распространенность заболеваний почек представляет серьезную опасность, что угрожает приблизить наличие этой патологии к одним из основных причин фатальных исходов в медицине — артериальной гипертензии и сахарному диабету. К тому же почки могут утрачивать до 90% своей функции без проявления каких-либо клинических симптомов. Считается, что хронической болезнью почек страдает 8-12% населения, а у лиц в возрасте старше 65 лет ее частота достигает 30%. Актуальность этой проблемы тяжело переоценить, поскольку осуществление своевременной диагностики и профилактики может иметь существенное влияние на состояние пациентов.

Мероприятие было проведено при поддержке генерального спонсора — украинской фармацевтической компании «Мегаком», а также благодаря содействию компании Woerwag Pharma.

Контакты:

Юлия Гулевич,
тел.: +38 (044) 587-87-50;
+38 (050) 338-89-80;
e-mail: mice@arena-cs.com.ua

Эритропоэтин-стимулирующие анемии у пациентов

13 марта в стенах Национальной академии наук Украины (г. Киев) состоялась научно-практическая конференция «Здоровье почек для всех», приуроченная ко Всемирному дню почки. В рамках прошедшего мероприятия современным видением подходов к диагностике и лечению анемии, являющейся одним из наиболее частых осложнений хронической болезни почек (ХБП), со всеми присутствующими поделилась доцент кафедры нефрологии и почечно-заместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Стелла Викторовна Кушниренко.



— Согласно реестру ERA-EDTA (Европейской ассоциация нефрологии, диализа и трансплантации) ведущими причинами почечной недостаточности у взрослых пациентов, начавших лечение методами заместительной почечной терапии (ЗПТ), в 2012 г. стали сахарный диабет (29,4% случаев), артериальная гипертензия (19,5%), гломерулонефрит (15,2%), поликистозная болезнь почек (7,4%), пиелонефрит (7,2%) и почечные сосудистые заболевания (4,6%). В свою очередь, у детей в возрасте <15 лет они были представлены врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей (30,2%), гломерулонефритом (14%), кистозной болезнью почек (11,6%), наследственной нефропатией (5,8%), метаболическими и тубулоинтерстициальными нарушениями (2,5%), а также гемолитико-уремическим синдромом (3,0%). По данным Vivante и соавт. (2014), на сегодняшний день в мире распространенность САКУТ-синдрома (сочетанного нарушения эмбриогенеза почки и мочевыводящих путей) у детей с ХБП достигает 40-50%. При этом в большинстве случаев у клинических проявлениях САКУТ-синдрома относятся почечная агенезия или гиподисплазия, мультикистозная диспластическая почка, гидронефроз, лоханочно-мочеточниковая обструкция, мегауретер, удвоение мочеточника, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и клапаны задней уретры. В целом результаты многочисленных эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах мира, указывают на то, что ХБП диагностируется в среднем у 10-16% взрослых.

Оддельного внимания заслуживает проблема верификации диагноза ХБП у новорожденных и детей, у которых показатель нормальной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) значительно отличается от такового у взрослых, что фактически ограничивает возможность использования классификации ХБП у пациентов в возрасте до 2 лет. Для того чтобы адекватно оценить состояние почек новорожденных разного гестационного возраста, следует использовать специальные таблицы, а у детей и подростков СКФ рассчитывать по формуле: $СКФ = (K \times \text{рост [в см]} \times 113) / (\text{креатинин крови [мкмоль/л]})$, где коэффициент К может быть равен 0,313 (у детей до 5 лет); 0,413 (5-13 лет) или 0,616 (у мальчиков старше 13 лет).

Последние наблюдения показывают, что количество больных с ХБП в мире удваивается каждые 7 лет, при этом 85-94% из них в дальнейшем получают лечение диализом.

В соответствии с руководством KDIGO 2012 (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) к наиболее частым проявлениям ХБП относятся анемия, артериальная гипертензия (АГ), дефицит 25-гидроксиолекальциферола, ацидоз, гиперфосфатемия, гипоальбуминемия, гиперпаратиреоз. В частности, у пациентов с нормальной СКФ (≥ 90 мл/мин/1,73 м²) частота развития анемии и АГ составляет 4 и 18,3% соответственно, а при уровне СКФ <30 мл/мин/1,73 м² — 51,5 и 82,1%. Так, исследование PAERI показало, что анемия формируется в среднем у 47% больных с ХБП: у 26,7% пациентов с I и 75,5% с V стадией заболевания. Схожие результаты были получены в ходе исследования MICEAS, в котором анемия диагностировалась у 58,5% больных с ХБП III-V стадий.

Доказано, что ведущими причинами развития анемии у пациентов с ХБП являются снижение выработки собственного эритропоэтина (ЭПО) почками, кровопотеря (в результате проведения гемодиализа, забора крови для исследований, кровотечений из желудочно-кишечного тракта), нарушения поступления и всасывания железа (вследствие анорексии, межлекарственного взаимодействия). При этом наличие анемии значительно повышает риск сердечно-сосудистых событий, являющихся одной из основных причин фатальных исходов в данной группе больных. В частности, сравнительный анализ выявил более высокую частоту развития инсульта и транзиторных ишемических атак у пациентов с ХБП и анемией, чем у больных без анемии (26,5 против 20,2%). Схожие данные были получены в отношении хронической сердечной недостаточности (44,2 против 19,5%) и инфаркта миокарда (12,5 против 6%).

Согласно рекомендациям KDIGO 2012 ведущим диагностическим критерием анемии у взрослых и детей старше 15 лет с ХБП является уменьшение содержания гемоглобина в крови: <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин; <110 г/л у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет, <115 г/л — у детей 5-12 лет и <120 г/л — у пациентов 12-15 лет. Обследование больных с ХБП при подозрении на анемию должно включать общеклинический анализ крови с определением концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов; подсчет абсолютного числа ретикулоцитов, определение уровня ферритина сыворотки (целевое значение 200-500 нг/мл), насыщения трансферрина сыворотки (целевое значение 30-50%), содержания витамина В₁₂ и фолатов в сыворотке. Частота проведения диагностических исследований зависит от стадии заболевания и наличия у пациента анемии. Так, детей с ХБП III стадии без анемии необходимо обследовать 1 раз в год, с ХБП IV-V стадий до диализа — 2 раза в год, больных с ХБП V стадии, находящихся на гемодиализе, — 4 раза в год. В свою очередь, у пациентов с ХБП III-V стадий, не получающих лечения эритропоэтин-стимулирующими агентами (ЭСА) в додиализном периоде, обследование должно проводиться 4 раза в год, а у детей с ХБП V стадии, находящихся на гемодиализе, — 1 раз в месяц.

Алгоритм ведения больных с анемией предусматривает мониторинг уровня гемоглобина в крови каждые 3 мес. В дальнейшем пациентам, у которых будет обнаружена анемия, назначается дообследование для исключения такого состояния, как дефицит железа в организме. Согласно наблюдению S. Fishbane и соавт. (2009) у 59% мужчин и 73% женщин с ХБП III-V стадий уровень железа в организме ниже пороговых критериев диагностики анемии, отмеченных в руководстве KDOQI (Инициатива качества лечения заболеваний почек) — ферритин сыворотки <100 нг/л или насыщение трансферрина <20%. При обнаружении железодефицита больным назначаются препараты железа для приема внутрь, как правило, в такой дозе, чтобы обеспечить поступление 200 мг элементарного железа в сутки. У детей с ХБП при пероральной терапии предлагается использовать 2-6 мг/кг/сут элементарного железа в 2-3 приема.

Если в ходе лечения железодефицитной анемии препаратами железа уровень гемоглобина не достигает целевых значений, пациентам должны быть назначены ЭСА на фоне контроля артериального давления при каждом введении этих препаратов.

В свою очередь, область применения гемотрансфузий в рамках борьбы с анемией ограничена urgentными случаями, в которых польза от этой процедуры перевешивает потенциальные риски: когда быстрая коррекция анемии необходима для стабилизации состояния больного (при острой кровопотере, нестабильной ишемической болезни сердца и др.), а также в рамках предоперационной подготовки пациента.

По мнению экспертов KDIGO, терапия ЭСА не следует назначать людям с уровнем гемоглобина ≥ 100 г/л, а также в целях поддержания концентрации гемоглобина >115 г/л у взрослых больных с ХБП. В то же время у лиц с ХБП V стадии, находящихся на диализе, лечение ЭСА необходимо начинать при уровне гемоглобина <90 г/л, а у детей при использовании ЭСА следует стремиться к достижению целевых уровней гемоглобина (110-120 г/л). Также в руководстве отмечено, что у пациентов с ХБП V стадии, находящихся на гемодиализе, гемофильтрации или гемодиализации, ЭСА могут вводиться внутривенно (в/в) или подкожно (п/к), а у больных с ХБП не на диализе и с ХБП

агенты в лечении с хронической болезнью почек

У стадии, получающих лечение методом перитонеального диализа, более предпочтителен п/к путь введения ЭСА.

Среди доступных на сегодняшний день ЭСА препаратом, который обладает одним из наиболее длительных периодов полувыведения, является Мирцера® (метокси полиэтилен гликоль-эпоэтин бета, производства компании «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»). Начальная доза Мирцера® обычно составляет 0,6 мг/кг массы тела каждые 2 нед п/к или в/в для додиализных и диализных пациентов соответственно или 1,2 мкг/кг массы тела п/к каждые 4 нед. У людей с кардиоваскулярной патологией, тромбозами и судорогами в анамнезе следует снижать начальную дозу препарата. Впоследствии для ЭПО-бета она может увеличиваться каждые 4 нед на 20 МЕ/кг 3 раза в нед, если не удалось достичь достаточного повышения уровня гемоглобина. Увеличение дозы не должно происходить чаще раза в месяц. Если концентрация гемоглобина нарастает и приближается к 115 г/л, дозу ЭПО следует уменьшить примерно на 25%. В тех случаях, когда уровень гемоглобина продолжает увеличиваться, лечение следует временно приостановить до тех пор, пока концентрация гемоглобина не начнет снижаться. В этот момент терапию следует возобновить в дозе, примерно на 25% ниже предыдущей. В целом задачей начальной терапии ЭСА является повышение уровня гемоглобина в диапазоне 10–20 г/л за месяц. Тем не менее следует избегать нарастания свыше 20 г/л за 4 нед. Стартовая доза препарата Мирцера® у пациентов, ранее не получавших терапию ЭСА, рассчитывается по формуле: 0,6 мкг/кг × 2 раза в месяц независимо от способа введения препарата. После достижения целевого уровня гемоглобина она удваивается, а лекарственное средство применяется в режиме 1 раз в месяц. Величина стандартной дозы в фазе коррекции составляет 50 мкг 1 раз в 2 нед, а в поддерживающей фазе – 100 мкг 1 раз в месяц.

К современным представителям ЭСА также относится оригинальный препарат Рекормон® – рекомбинантный человеческий ЭПО-бета, созданный при помощи методов генной инженерии и разрешенный для п/к и в/в применения у больных с хронической почечной недостаточностью.

! Благодаря отсутствию в составе данного лекарственного средства сывороточного альбумина человека Рекормон® обладает рядом важнейших преимуществ: минимальным риском развития аллергических реакций, отсутствием возможности для контаминации вирусами и другими патогенами, а также низким риском образования антител к ЭПО, лежащего в основе формирования ЭПО-резистентности.

При п/к применении период полувыведения препарата Рекормон® достигает 12–28 ч, а в/в – 4–12 ч. Начальная доза препарата для п/к и в/в введения составляет 20 и 40 МЕ/кг 3 раза в неделю соответственно. Для поддержания целевого показателя гемоглобина (100–120 г/л) дозу вначале следует уменьшить в 2 раза от предыдущей. Впоследствии поддерживающую дозу подбирают индивидуально с интервалом в 2 или 4 нед. При п/к введении недельную дозу можно вводить за 1 прием или делить на 3 или 7 введений в неделю. При стабилизации состояния на фоне применения препарата Рекормон® 1 раз в неделю можно перейти на введение препарата 1 раз в 2 нед.

При использовании ЭСА для лечения анемии у пациентов с ХБП контроль уровня гемоглобина проводится с частотой 1 раз в месяц (в начальной фазе лечения, а также у лиц с ХБП V стадии, которые не находятся на диализе, в рамках поддерживающей терапии) или 1 раз в 3 мес (у больных с ХБП не на диализе в поддерживающей фазе терапии ЭСА). Наряду с дефицитом ЭПО необходимо учитывать вклад в процесс развития анемии при ХБП потенциально корригируемых/некорригируемых факторов. К легко корригируемым факторам относятся абсолютный

дефицит железа, дефицит витамина В₁₂/фолатов, гипотиреоз, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II. В свою очередь, в группу потенциально корригируемых факторов риска входят инфекционные и воспалительные процессы, неадекватный диализ, гемолиз, кровотечения, гиперпаратиреоз, парциальная красноклеточная аплазия (ПККА), опухоли, белково-энергетическая недостаточность; а некорригируемых – гемоглобинопатии и патология костного мозга.

При внезапном снижении концентрации гемоглобина со скоростью 5–10 г/л за неделю или возникновении необходимости в проведении 1–2 гемотрансфузий в неделю при нормальном количестве тромбоцитов и лейкоцитов и абсолютном числе ретикулоцитов <10 тыс. в 1 мкл эксперты KDIGO рекомендуют обследовать больного на предмет антитело-опосредованной ПККА. При подтверждении диагноза ПККА следует остановить терапию ЭСА и использовать для лечения пациента пегинесатид.

Подготовил **Антон Пройдак**

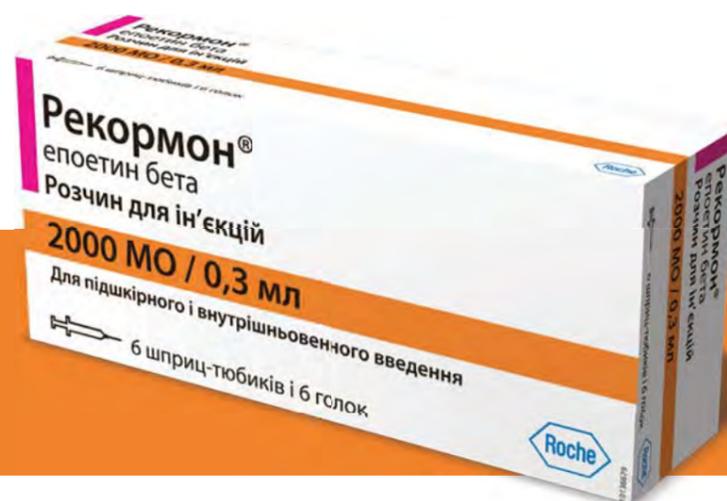


Рекормон®

эпоэтин бета



- оригинальный эпоэтин бета¹
- эффективен для достижения целевого уровня гемоглобина^{1,4}
- рекомендован для лечения анемии на всех стадиях ХБП^{1,2}
- уменьшает число госпитализаций³
- улучшает качество жизни^{5,6}



РЕКОРМОН® (RECOMRON®)

Діюча речовина: эпоэтин бета; 1 шприц-тюбик (0,3 мл розчину) містить 2000 МО (16,6 мкг) або 5000 МО (41,5 мкг) эпоетину бета; 1 шприц-тюбик (0,6 мл розчину) містить 30 000 МО (250 мкг) эпоетину бета; **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** – Симптоматична анемія у хворих із хронічною нирковою недостатністю. – Профілактика анемії у недоношених новонароджених, які народилися з масою тіла 750–1500 г до 34-го тижня вагітності. – Симптоматична анемія у хворих із солідними та гематологічними немілоїдними пухлинами, які отримують хіміотерапію. – Збільшення обсягу аутологічної крові, призначеної для наступної аутотрансфузії. Необхідно прийняти до уваги зареєстрований ризик виникнення тромбоемболічних явищ. Застосування згідно з цим показанням показане лише пацієнтам з помірною анемією (рівень гемоглобіну 100–130 г/л (6,21–8,07 ммоль/л) без дефіциту заліза), якщо отримати достатню кількість консервованої крові неможливо, а планове крупне елективне хірургічне втручання може потребувати більшого об'єму крові (≥ 4 одиниць для жінок або ≥ 5 одиниць для чоловіків). **Противопоказання.** Підвищена чутливість до эпоетину бета або будь-якого компонента препарату. Неконтрольована артеріальна гіпертензія. Інфаркт міокарда або інсульт протягом попереднього місяця, нестабільна стенокардія, підвищений ризик тромбозу глибоких вен (при венозній тромбоемболії в анамнезі) – при призначенні для збільшення об'єму аутологічної крові для аутогемотрансфузії. **Спосіб застосування та дози.** Лікування анемії у хворих із хронічною нирковою недостатністю. Препарат вводиться підшкірно або внутрішньовенно з метою досягнення рівня гемоглобіну, що не має перевищувати 20 г/л (7,5 ммоль/л). У хворих, яким не потрібен гемодіаліз, віддається перевага підшкірному введенню з метою уникнення пункції периферичних вен. При внутрішньовенному введенні препарат слід вводити протягом 2 хв, наприклад, хворим, які перебувають на гемодіалізі, – через артеріовенозний шунт у кінці сеансу діалізу. **Початкова терапія (стадія корекції).** При підшкірному введенні початкова доза – 20 МО/кг 3 рази на тиждень. При недостатньому підвищенні рівня гемоглобіну (<2,5 г/тиждень) дозу можна збільшувати кожні 4 тижні на 20 МО/кг 3 рази на тиждень. Сумарну тижневу дозу препарату можна розподілити також на щоденні введення у менших дозах. При внутрішньовенному введенні початкова доза – 40 МО/кг 3 рази на тиждень. При недостатньому підвищенні рівня гемоглобіну через місяць дозу можна збільшити до 80 МО/кг маси тіла 3 рази на тиждень. При необхідності подальшого підвищення дози її слід збільшувати на 20 МО/кг маси тіла 3 рази на тиждень з місячним інтервалом. Незалежно від методу введення, максимальна доза не має перевищувати 720 МО/кг на тиждень. **Підтримуюча терапія.** Для підтримки цільового показника гемоглобіну (100–120 г/л) дозу спочатку слід зменшити вдвічі від попередньої. Згодом підтримуючу дозу коригують індивідуально, застосовують з інтервалом в один або два тижні (підтримуюча доза). **Профілактика анемії у недоношених новонароджених.** Препарат вводять підшкірно у дозі 250 МО/кг маситіла 3 рази на тиждень. Лікування еритропоетином слід почати якомога раніше, переважно з 3-го дня життя, і тривати 6 тижнів. **Побічні реакції.** Пацієнти з анемією, асоційованою з хронічною нирковою недостатністю. Найчастішою поширеною побічною реакцією під час лікування препаратом Рекормон®, особливо під час початкової стадії лікування, є підвищення артеріального тиску, гіпертонічний криз, з чим без проявів енцефалопатії, таким як головний біль, сплутаність свідомості, сенсомоторні розлади, такі як порушення мови, ходи, тоніко-клонічні судоми. Артеріальна гіпертензія може виникати у пацієнтів з нормальним рівнем артеріального тиску та може спостерігатися погіршення перебігу існуючої артеріальної гіпертензії, особливо при зростанні гематокриту. Може виникати тромбоз шунта, особливо у пацієнтів з тенденцією до гіпотензії або у пацієнтів, у яких виникли ускладнення з боку артеріовенозної фістули (стеноз, аневризма). У більшості випадків одночасно з підвищенням гематокриту знижується концентрація феритину у сироватці крові. В окремих випадках спостерігається короточасне підвищення рівня калію і фосфатів у сироватці крові. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у захищеному від світла і недоступному для дітей місці при температурі 2–8°C (у холодильнику). У разі необхідності транспортування допускається зміна температурного режиму (до 25°C), але не більш ніж на 3 дні. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Література: 1. Инструкция для медицинского применения препарата Рекормон (Приказ МОЗ Украины от 6.09.11 №570); 2. Locatelli, et al., Nephrol Dial Transplant; 2005; 20(Suppl 6) vi1-vi2; 3. Silverberg DS et al., Kidney Blood Res 2005; 28:41; 4. Francesco Locatelli et al., Therapeutics and Clinical Risk Management 2007;3(3) 433–439; 5. M.B. Шестакова, С.А. Мартынов // Сахарный диабет. – 2006. – №4; 6. Shrivanthi R. Gandra et al. American Journal of Kidney Diseases, Vol 55, No 3 (March), 2010; pp 519–534

Информация приведена в сокращенном виде. Более детальная информация касательно препарата Рекормон® приведена в инструкции для медицинского применения препарата (утверждена приказом МЗ Украины № 570 от 06.09.11). Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения препарата. Регистрационное удостоверение МЗ Украины №5146/01/02 от 01.11.2011. Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей.

ООО «РОШ УКРАИНА» г. Киев, ул. П.Сагайдачного, 33 Тел.: +380 44 354 30 40 Факс: +380 44 354 30 41 www.roche.ua

UA.REC.15.003

Л.В. Натрус, д.м.н., профессор, директор Института проблем патологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Оптимизация эмпирической антибиотикотерапии пациентов урологического профиля

Урологические инфекции – частые заболевания, которые встречаются как в амбулаторной практике, так и у госпитализированных больных.

При этом золотым стандартом диагностики пиурии, являющейся одним из симптомов инфекционных поражений мочевой системы, по-прежнему остается микробиологический анализ мочи.

С одной стороны, постановка этиологического диагноза и лечение инфекций мочевыводящих путей (ИМП) не составляют проблем, поскольку процесс сбора биоматериала, как правило, не вызывает трудностей, а урологические инфекции в подавляющем большинстве случаев обуславливаются монокультурами патогенов и не требуют комбинированного назначения антибиотиков. Концентрации большинства антибактериальных препаратов в моче в десятки раз превышают сывороточные, что в условиях небольшой микробной нагрузки позволяет быстро достигнуть эрадикации возбудителя.

С другой стороны, при развитии осложнений всегда существует причина, поддерживающая развитие инфекционного процесса (обструкция мочевыводящих путей, структурно-функциональные нарушения в нижних отделах мочевой системы, локализация урологических инфекций в ткани предстательной железы, сниженная резистентность организма и др.), что затрудняет достижение полного клинического или бактериологического излечения. Учитывая возможность неблагоприятного прогноза заболевания, в ряде случаев требуется немедленное проведение эффективной антибактериальной терапии.

При осуществлении микробиологического анализа мочи прежде всего выполняется первичный посев мочи на питательную среду, что позволяет спустя сутки оценить рост колоний и охарактеризовать их. После этого требуются еще одни сутки на идентификацию возбудителя, определение его семейства, типа и вида, еще одни сутки – на составление антибиотикограммы. Таким образом, выполнение бактериологического анализа мочи даже с помощью современных анализаторов занимает минимум 2-3 сут.

В то же время с учетом быстрого развития осложненной антибактериальной терапии осложненной ИМП должна начинаться сразу после восстановления оттока мочи. Поэтому лечение таких пациентов должно проводиться в режиме эмпирической антибактериальной терапии, подразумевающей выбор антибиотиков, которые являются активными в отношении наиболее часто встречающихся возбудителей этого вида инфекций.

Сегодня существует большое количество рекомендаций относительно выбора препаратов и их комбинаций для лечения тяжелых ИМП – это разработки американских урологов, Европейской ассоциации урологов, собственные наблюдения различных исследователей. Имеются публикации российских и отечественных авторов, посвященные эмпирической антибактериальной терапии больных пиелонефритом. В ряде случаев рекомендации сходны, иногда противоречивы, но проблема борьбы с инфекцией при возникновении или уже развивающемся осложнении остается актуальной.

Планируя схему эмпирической антибиотикотерапии, врач прежде всего должен спрогнозировать, какой возбудитель вероятнее всего стал причиной развития инфекционного процесса. Кроме того, ориентируясь на результаты рандомизированных клинических исследований, врач должен учесть эффективность антибиотиков, чувствительность предполагаемого возбудителя к действию противомикробных средств, опираясь на локальные данные о его чувствительности. Наиболее трудным вопросом является последний, так как в большинстве случаев можно только предполагать степень чувствительности флоры данного пациента к антибиотикам и руководствоваться представлениями о чувствительности наиболее вероятных возбудителей инфекции.

Известно, что в подавляющем большинстве случаев внебольничные ИМП в амбулаторной практике и стационаре вызываются кишечной палочкой, поэтому при выборе антибиотика определяющими его эффектами являются природная активность против *Escherichia coli* и в некоторой степени уровень приобретенной резистентности возбудителя. Необходимо

отметить, что *E. coli* почти всегда присутствует во флоре наружных половых органов. Однако защитные свойства слизистой оболочки, выстилающей изнутри мочевой пузырь, крайне велики. Поэтому для того чтобы развился воспалительный процесс, необходимо наличие следующих условий: снижение иммунитета, нарушение оттока мочи и массивная контаминация мочевого пузыря патогенными микроорганизмами.

В то же время при госпитальных инфекциях возрастает значение других уропатогенных микроорганизмов с непредсказуемым уровнем резистентности (который определяется локальными эпидемиологическими данными). К уропатогенным микроорганизмам, вызывающим более 90% ИМП, относятся бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, а также *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*.

Нами было проведено исследование результатов бактериологических анализов мочи у различных групп пациентов с урологической патологией с целью идентификации возбудителей инфекции и определения чувствительности последних к действию противомикробных средств. Исследование было выполнено на базе бактериологического отдела университетской



Л.В. Натрус

Данные всех пациентов были разделены на четыре группы в зависимости от диагноза, указанного в направлении на бактериологическое исследование. В 1-ю группу вошли 20 больных с инфекцией, возникшей на фоне обострения мочекаменной болезни (МКБ) и обструкции мочевыводящих путей конкрементом. Во 2-ю – 29 пациентов с пиелитом или обострением хронического пиелонефрита, в 3-ю – 11 больных с острым циститом, в 4-ю – 91 обследуемый с ИМП неустановленной этиологии и все остальные участники, не попавшие в предыдущие три группы.

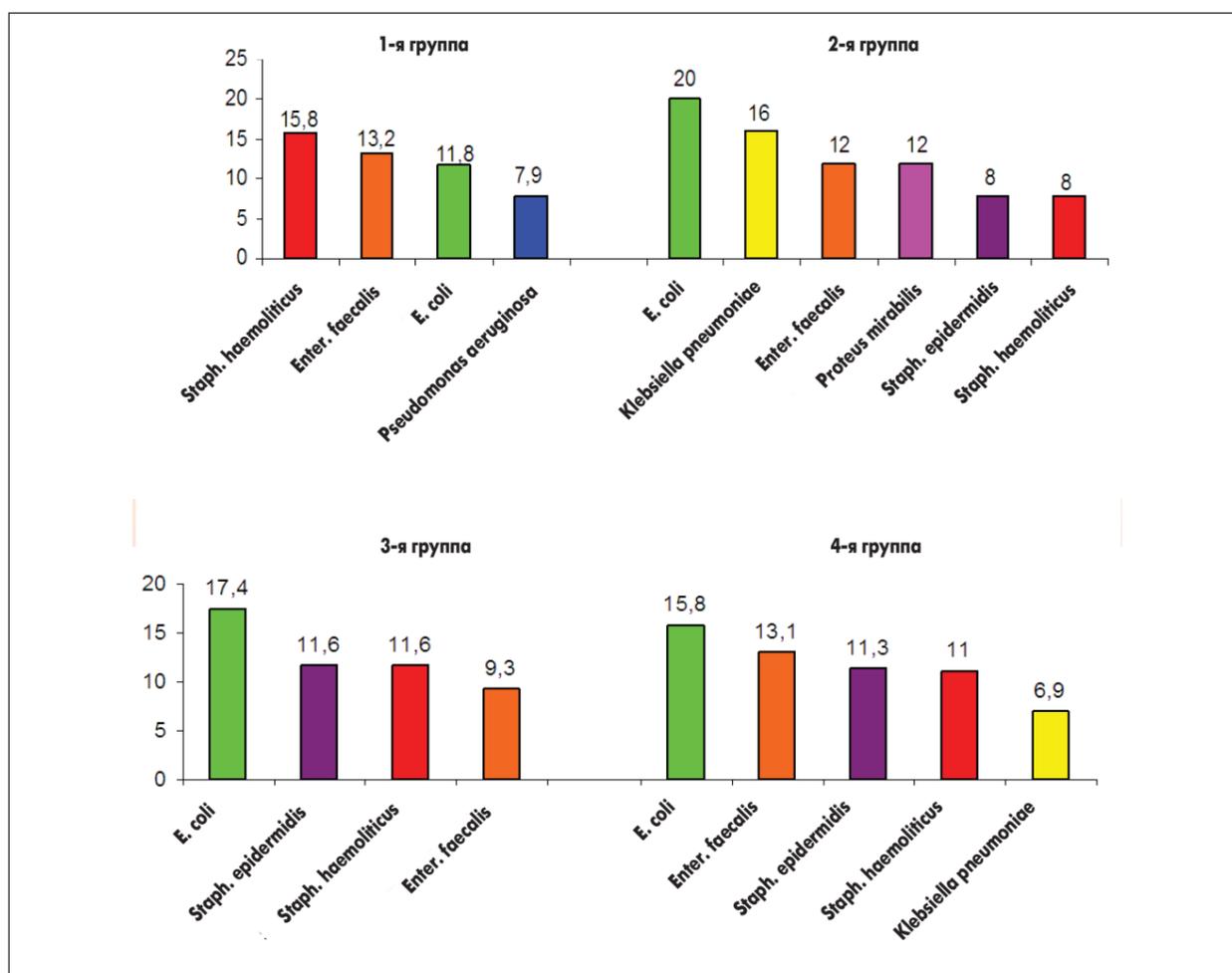


Рис. 1. Характеристика возбудителей у урологических пациентов 1-4-й групп по данным статистической программы

Примечание: 1-я группа – пациенты с МКБ; 2-я группа – с острым циститом; 3-я группа – с хроническим пиелонефритом; 4-я группа – с ИМП неустановленной этиологии.

клиники Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького с использованием полуавтоматического анализатора, тест-систем и специализированного программного обеспечения. За 18 мес исследования в наблюдение вошли пациенты (n=151) урологического стационара и поликлиники университетской клиники. Оценка ассоциаций микроорганизмов в моче показала, что монокультуры были причиной ИМП в 34% случаев, ассоциация двух культур – в 35% случаев, трех – в 25% случаев. Выявление в составе мочи ассоциации четырех культур у 6% пациентов рассматривалось как контаминация, в связи с чем эти данные были исключены из анализа.

Всем больным было выполнено бактериологическое исследование мочи по показаниям для назначения планового лечения либо с целью идентификации возбудителя в случае уже начатой эмпирической терапии. Характеристика возбудителей у урологических пациентов 1-4-й групп по данным статистической программы представлена на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1, кишечная палочка является ведущим возбудителем во всех случаях ИМП, кроме 1-й группы пациентов. Детальное изучение микробиологического пейзажа пациентов из этой группы показало, что *E. coli* в количестве КОЕ 1×10^3 удалось выявить в виде монокультуры лишь в 5% случаев.

Основной пул возбудителей был представлен монокультурой *E. faecalis*, его ассоциацией с *S. haemolyticus* или *P. aeruginosa* в количестве КОЕ $1 \times 10^3 - 10^4$.

Практически у всех пациентов этой группы основная жалоба была связана с острой болью в области почки, обусловленной наличием камней, что подтверждалось результатами ультразвукового исследования. У 4 из 20 больных отмечалось повышение температуры тела до 39°C. Остальные объективные показатели (лейкоцитоз, характеристика красной крови, анализ мочи и др.) значительно варьировали, что не позволило выделить конкретные специфические критерии, характерные для пациентов данной группы. Вероятно, такая особенность флоры, выявленной у больных одной из четырех групп, была связана с наличием камня в почке. Особенность инфекционно-воспалительных процессов, возникающих на фоне МКБ, состоит в том, что инфекционный агент попадает в кровоток из бактериальных пленок, которые образуются на камнях. Далее происходит фагоцитоз с последующей гибелью микроорганизма и его распадом, проникновение эндотоксина в клубочек нефрона с повреждением его мембраны, что, в свою очередь, повышает ее проницаемость для микробов. Таким образом, конкремент как инородное тело становится очагом инфекции для организма, в результате чего возникает бактериурия. Персистенция бактерий в мочевыводящих путях представляет одну из наиболее трудных задач в лечении ИМП. К сожалению, несмотря на многообразие консервативных методов терапии и лекарственных средств, полного выздоровления пациентам удается достичь не часто.

В ходе анализа лечения пациентов 1-й группы выявлено, что в 78% случаев ведущую группу антибиотикотерапии составляли цефоперазон и метронидазол. На мой взгляд, такая стартовая эмпирическая антибактериальная терапия вполне оправдана, поскольку чувствительность указанных возбудителей к комбинации этих препаратов не вызывает сомнения. Необходимо отметить, что программа микробиологического мониторинга позволяет анализировать антибиотикограммы в группах пациентов путем суммирования случаев с различной чувствительностью флоры для эпидемиологического анализа в популяции. В ходе выполнения этой процедуры обращено внимание на тот факт, что в разных группах чувствительность одних и тех же представителей флоры отличалась и ее изучение может лечь в основу разработки собственных схем эффективной и рациональной эмпирической терапии для конкретных групп пациентов. Анализ чувствительности *E. faecalis* урологических пациентов 1-4-й групп по данным суммарных антибиотикограмм показан на рисунке 2.

У пациентов разных групп чувствительность несколько отличалась, но во всех случаях регистрировалась выраженная чувствительность *E. faecalis* к фосфомицину – антибиотику широкого спектра действия, обладающему уникальным механизмом подавления первого этапа синтеза участков клеточной стенки микроорганизма.

При сравнении суммарных антибиотикограмм *E. coli* (рис. 3) нам удалось обнаружить, что во всех группах этот возбудитель действительно имел высокую чувствительность к карбапенемам (имипенему,

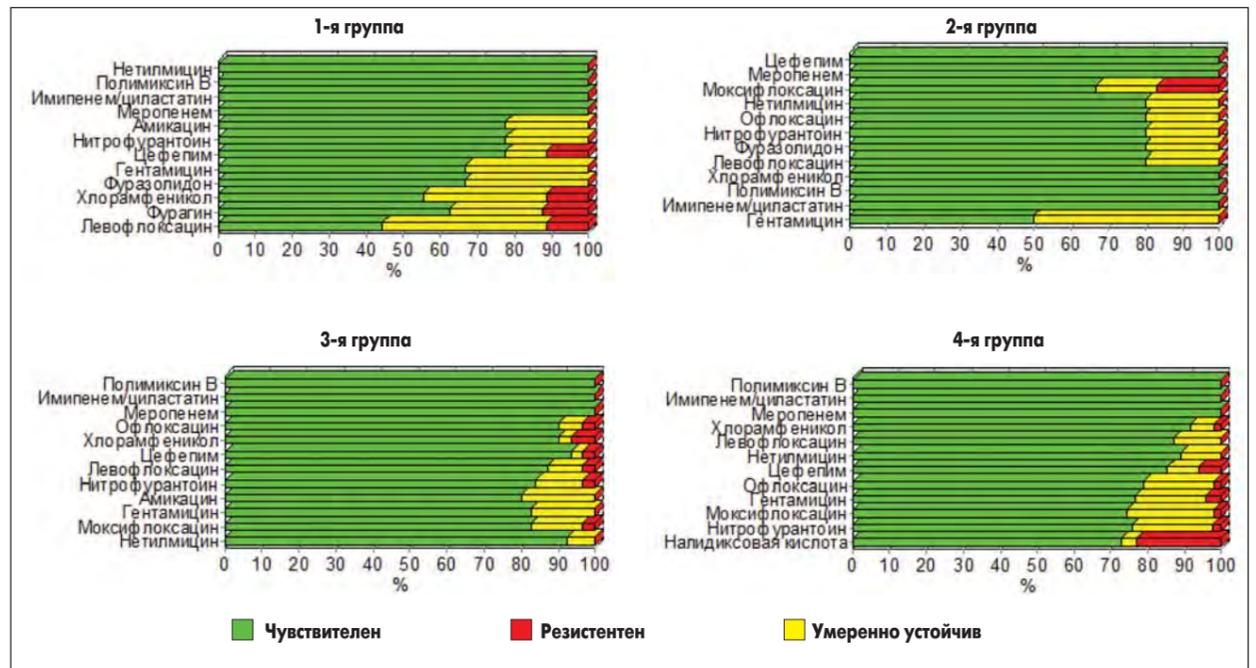


Рис. 3. Чувствительность *E. coli* к различным препаратам в разных группах пациентов

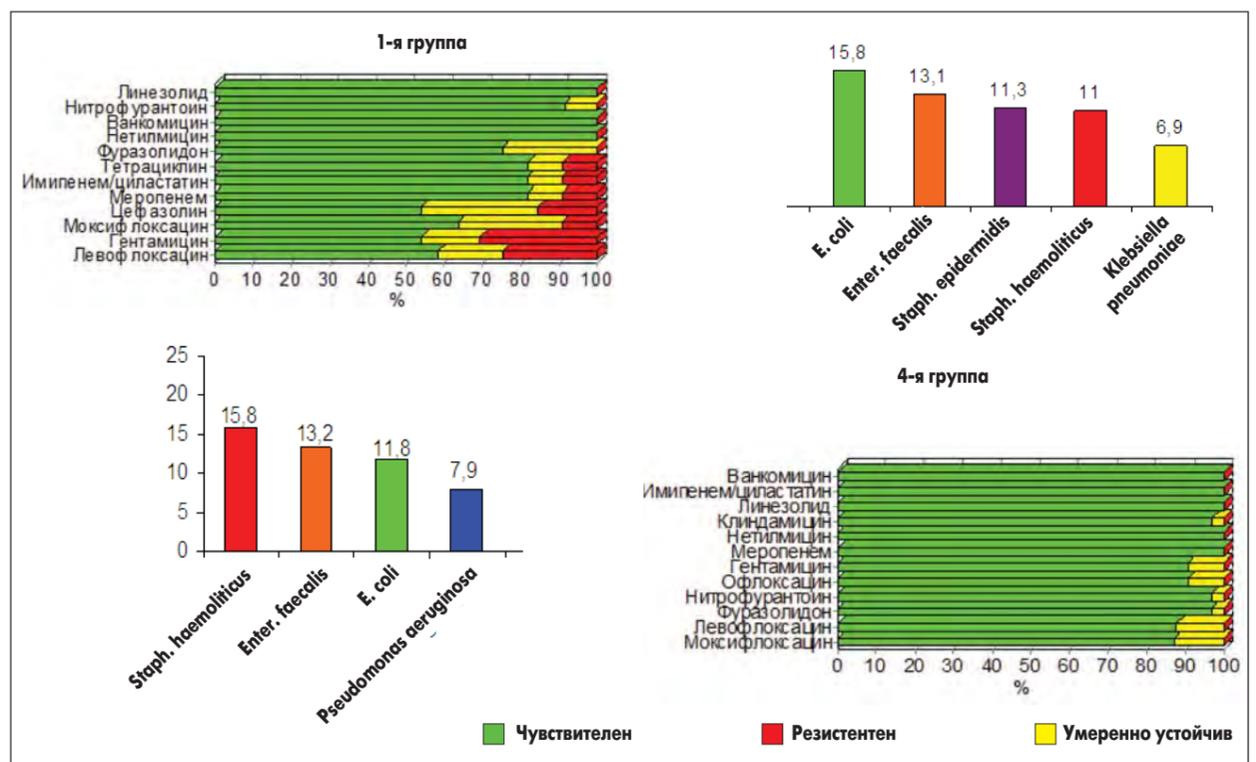


Рис. 4. Чувствительность *Staphylococcus haemolyticus* к антибиотикам в различных группах пациентов

меропенему). Однако рекомендованный многими авторами препарат цефепим (цефалоспорины IV поколения), по нашим данным, был эффективен только у пациентов 2-й группы с признаками острого цистита, а в остальных когортах чувствительность *E. coli* к данному антибиотику была невысокой.

Кроме того, интересные данные были получены в отношении *Staphylococcus haemolyticus* (рис. 4). Данный

возбудитель в 1-й группе пациентов был одним из ведущих урологических патогенов, тогда как в 4-й группе он занимал четвертое место по распространенности. Однако, учитывая большую численность 4-й группы, нельзя отрицать значительную роль данного микроорганизма в развитии инфекции. При этом его чувствительность к антибиотикам у пациентов 1-й группы (при наличии камня в почке) оказалась значительно более низкой, чем у участников 4-й группы. Возможно, в 1-й группе антибиотикотерапия больным показана, а у пациентов 4-й группы выявление данного микроорганизма может быть отражением иммуносупрессии организма, что следует учитывать при назначении комплексной терапии.

Необходимо отметить, что в лечении инфекции, обусловленной гемолитическим стафилококком, особое внимание следует уделять повышению иммунитета, тем более с учетом того, что длительная непрерывная антибактериальная терапия приводит к дисбактериозу кишечника, урогенитального тракта, алергизации организма и селекции резистентных штаммов микроорганизмов. В настоящее время для лечения ИМП чаще всего используются иммуномодуляторы.

Эти и подобные рекомендации можно сформулировать для конкретной группы пациентов на основании выявления определенных закономерностей ведущих возбудителей, изучения свойств микроорганизмов, определения эпидемиологических особенностей региона, биоорганического состава конкомитентов, особенностей течения инфекции. Полученные результаты будут способствовать разработке наиболее оптимальных подходов к лечению пациентов с ИМП.

Список литературы находится в редакции.

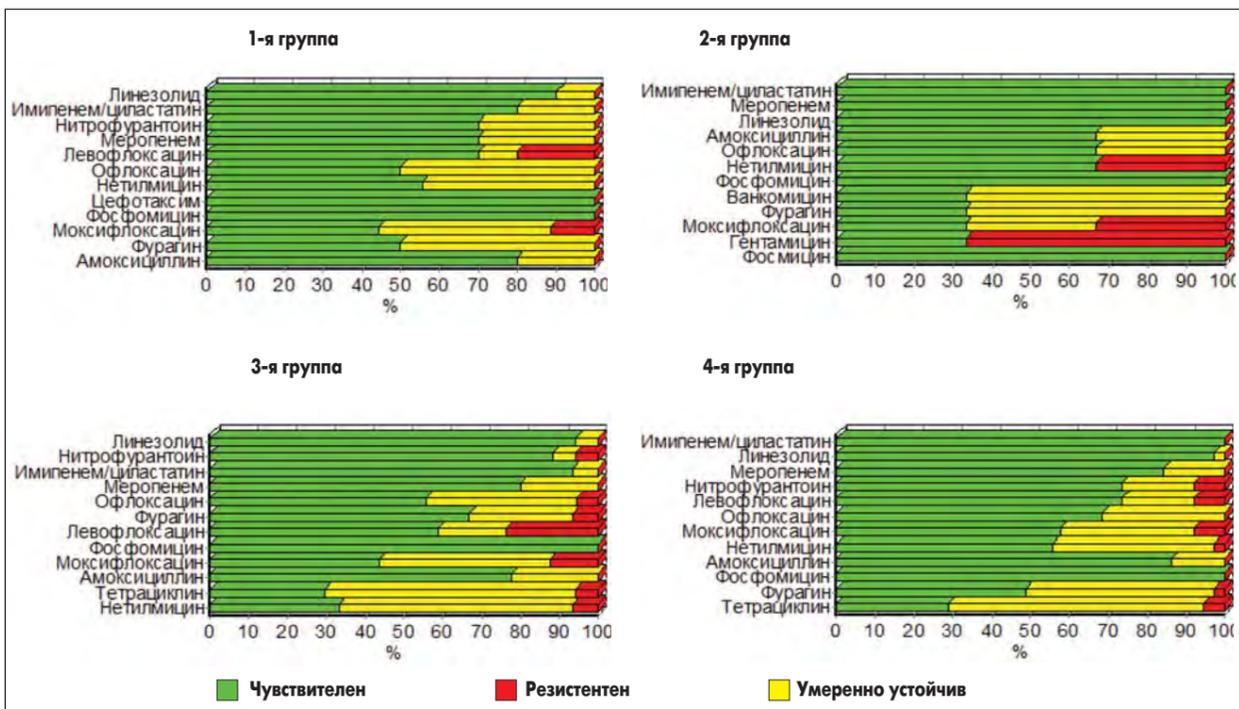


Рис. 2. Анализ чувствительности *E. faecalis* у урологических пациентов 1-4-й групп по данным суммарных антибиотикограмм

Современные представления о медикаментозной терапии хронического простатита

О нюансах диагностики и лечения хронического простатита (ХП) – заболевания, проявляющегося болью в области таза и тазовых органов, нарушениями мочеиспускания и половой функции, – наш корреспондент беседовал с доктором медицинских наук, профессором Сергеем Николаевичем Шамраевым (ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев).



С.Н. Шамраев

Насколько актуальна проблема ХП?

– Согласно данным различных источников распространенность ХП составляет 4,5-9%, а частота обращений мужчин за медицинской помощью к урологу в амбулаторной практике в связи с указанным заболеванием достигает 35-41%. На сегодняшний день ХП занимает лидирующую позицию в структуре заболеваний предстательной железы (ПЖ), выступая в качестве самостоятельной (59% случаев) либо сочетанной с доброкачественной гиперплазией ПЖ (85% случаев) патологии.

Какой классификацией простатита пользуются врачи-урологи в практической деятельности?

– Наибольшее признание и популярность во всем мире получила классификация простатита, предложенная Национальным институтом здоровья (США), согласно которой выделяют несколько категорий заболевания: I – острый бактериальный простатит; II – хронический бактериальный простатит; III – синдром хронической тазовой боли (СХТБ)/хронический абактериальный простатит, на долю которого приходится более 90% случаев ХП (IIIa – воспалительный простатит, IIIb – невоспалительный простатит); IV – асимптоматический воспалительный простатит. Различия между категориями IIIa и IIIb заключается в том, что в первом случае в простатическом секрете у больных определяются лейкоциты, что указывает на наличие скрытой инфекции.

Какие причины приводят к развитию ХП?

– Данные, полученные в ходе последних клинических исследований, указывают на то, что ведущую роль в возникновении ХП I-III категорий играют инфекционные агенты. В частности, основными возбудителями хронического бактериального простатита являются *Escherichia coli* (50-80% случаев) и другие представители семейства энтеробактерий (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* – 10-60%), *Enterococcus spp.* (5-10%), *Pseudomonas spp.* (<5%), а в некоторых случаях – *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Mycobacterium tuberculosis*. Так, Н.Р. Лин и соавт. (2007), проведя оценку этиологии и чувствительности возбудителей ХП у 1186 бесплодных мужчин, установили, что у 37% пациентов с ХП II категории причиной заболевания были микоплазмы и хламидии. Важно учитывать, что в половине случаев урогенитальный хламидиоз у мужчин протекает бессимптомно, а частота передачи *C. trachomatis* при половом контакте достигает 75%. При этом хламидийная инфекция может обуславливать снижение репродуктивной функции у молодых мужчин, а также в 20% случаев ассоциируется с развитием воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин, выступая в качестве причины вторичного бесплодия и СХТБ. Кроме того, у 10-50% пациентов с ХП II категории обнаруживаются *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis*, патогенные свойства которых реализуются при определенных условиях: высокому уровню бактериальной контаминации и состоянию иммуносупрессии.

В свою очередь, природа СХТБ на сегодняшний день остается неуточненной. Наряду с интрапростатическим рефлюксом мочи ряд авторов рассматривают возможность участия в патогенезе заболевания таких факторов, как аутоиммунное асептическое воспаление, нарушение кровообращения в простате и органах малого таза, вирусная инфекция. В то же время результаты исследования биоптатов ПЖ пациентов с СХТБ при помощи метода полимеразной цепной реакции свидетельствуют о наличии в них бактериальной флоры. В частности, V. Skerk и соавт. (2006) и A. Radonic (2009) указывают на то, что в 41%

случаев ХП IIIa и в 83% – ХП IIIb категории вызываются атипичной флорой. Таким образом, этиологическим фактором ХП/СХТБ в 74% случаев является инфекционный агент: *C. trachomatis* (37%), *Trichomonas vaginalis* (11%), *U. urealyticum* (5%), а при углубленной микроскопии биоптата ПЖ внутриклеточную инфекцию удается обнаружить в 88% случаев.

Как проводится диагностика ХП? С какими заболеваниями необходимо дифференцировать это состояние?

– Прежде всего необходимо уточнить анамнестические данные, выяснить, на что жалуются больной, провести физикальное обследование (пальцевое ректальное исследование с изучением простатического секрета). После этого пациенту должны быть назначены анализ мочи, трехстаканная проба мочи и трансректальное ультразвуковое исследование простаты. ХП/СХТБ необходимо дифференцировать с другими формами простатита на основании результатов микробиологического исследования средней порции мочи и отделяемого из простаты, а также содержания лейкоцитов в этих средах.

Расскажите о современных подходах к медикаментозной терапии ХП.

– Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2014) в процессе консервативного лечения пациентов с ХП наиболее эффективны антибиотики, блокаторы α_1 -адренорецепторов (среди которых препаратом выбора по праву может считаться Омник® – высококачественный оригинальный тамсулозин производства компании Astellas Pharma Europe), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ряд дополнительных методов терапии. Длительность антибактериальной терапии варьирует в зависимости от формы заболевания. При простатите I категории она составляет 4 нед, II – 4-6 нед, IIIa и IIIb – 2 нед (при эффективности может быть продлена до 4-6 нед). Проводимое лечение направлено на достижение эрадикации возбудителей, клинического выздоровления, предотвращения развития осложнений и инфицирования других лиц.

Какие критерии необходимо учитывать при выборе антибиотика для лечения пациентов с простатитом?

– Принимая во внимание разнообразие потенциальных возбудителей хронического бактериального/абактериального простатита, при выборе средства для эмпирической антибактериальной терапии предпочтение следует отдавать антимикробному препарату с широким спектром активности в отношении основных уропатогенов, включая *C. trachomatis* и *M. genitalium*. Кроме того, идеальный антибиотик должен обладать способностью проникать в ткани простаты, создавая в них концентрации действующего вещества, достаточные для достижения бактерицидного эффекта; отличаться минимальной вероятностью развития антибиотикорезистентности; не оказывать влияния на сперматогенез и характеризоваться оптимальным соотношением цена/качество.

В настоящее время к рекомендованным для применения при простатите группам антибиотиков относятся фторхинолоны, тетрациклины и макролиды. При этом частое использование фторхинолонов в клинической практике за последние 15 лет привело к росту антибиотикорезистентности *E. coli* и *Ureaplasma spp.*, что значительно ограничило возможность их назначения в урологической практике. Среди макролидов и тетрациклинов оптимальным профилем эффективности и безопасности, а также широким спектром действия в отношении грамположительных, грамотрицательных и атипичных

возбудителей отличаются оригинальные препараты Вильпрафен® (джозамицин) и Юнидокс Солютаб® (доксидолин), на фоне применения которых удается достичь высокой концентрации действующего вещества в тканях и секрете ПЖ. Экспериментальные исследования, проведенные на модели бактериального простатита у грызунов, показали, что при использовании джозамицина его концентрация в тканях ПЖ была в десятки раз выше плазменной, причем в условиях воспаления накопление происходило более интенсивно. В то же время следует помнить о том, что на фоне воспаления и гипоксии активность некоторых макролидов (например, азитромицина) в отношении *C. trachomatis* снижается, а доксициклина, наоборот, повышается, в связи с чем выбор в пользу доксициклина в данной ситуации более оправдан.

Насколько актуальна проблема антибиотикорезистентности в контексте лечения больных с простатитом?

– Основные трудности сопряжены со значительным ростом уровня антибиотикорезистентности ведущего возбудителя инфекций мочеполовой системы – *E. coli* к действию фторхинолонов, который, согласно данным исследования ARES, в настоящее время превышает 10% в различных регионах Европы, а также России. Схожая ситуация наблюдается в отношении *M. genitalium*, частота эрадикации которой, по данным разных авторов, при использовании офлоксацина и левофлоксацина не превышает 56 и 50% соответственно. Выходом из сложившейся ситуации может быть назначение больному джозамицина или доксициклина, устойчивость к действию которых со стороны *M. genitalium* встречается в 1,7 и 1,1% случаев соответственно. В целом на сегодняшний день доксициклин и джозамицин являются наиболее активными антибиотиками в отношении таких возбудителей, как *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *M. hominis* и *U. urealyticum*. В частности, R. Krause и соавт. (2010), проанализировав чувствительность различных штаммов *M. hominis* и *Ureaplasma spp.*, выделенных за последние 20 лет в Германии, пришли к выводу, что доксициклин остается препаратом выбора в лечении уреаплазменной инфекции и коинфекции *M. hominis*. Схожие результаты были получены K. Pongai и соавт. (2013), которые настоятельно рекомендовали использовать в лечении пациентов с урогенитальными инфекциями, ассоциированными с *U. urealyticum* и *M. hominis*, доксициклин.

Как изменяется профиль безопасности антибактериальной терапии ХП при использовании различных антимикробных препаратов?

– Сравнение потенциальных побочных эффектов макролидов, тетрациклинов и фторхинолонов свидетельствует о том, что последние не только оказывают более выраженное гепато-, нефро- и кардиотоксическое (удлинение интервала QT, являющегося предиктором фатальных нарушений сердечного ритма) действие, но и увеличивают риск разрыва сухожилий и мышц, что не характерно для представителей группы макролидов и тетрациклинов. Кроме того, анализ частоты и тяжести нежелательных реакций, ассоциированных с приемом различных макролидных антибиотиков, указывает на то, что джозамицин обладает более благоприятным профилем безопасности в сравнении с такими часто используемыми препаратами, как кларитромицин и азитромицин. Таким образом, с целью повышения безопасности и улучшения переносимости антибактериальной терапии предпочтение при выборе антибиотика следует отдавать оригинальным препаратам доксициклина и джозамицина.

Существует ли взаимосвязь между ХП и мужским бесплодием?

– Согласно заключению Всемирной организации здравоохранения ХП занимает третье место по распространенности в структуре причин мужского бесплодия (диагностируется у 12% бесплодных мужчин). В частности, хроническая инфекция и ассоциированное с ней изменение качества семенной жидкости рассматриваются экспертами как один из вариантов бесплодия. Установлено, что лейкоциты, мигрирующие в очаги инфекции в ПЖ при простатите, продуцируют активные формы кислорода, которые инициируют процесс перекисного окисления липидов в плазматической мембране сперматозоидов, в результате которого снижается их способность к проникновению в яйцеклетку.

Проведенные клинические исследования показали наличие бактериальной ДНК в простатическом секрете у пациентов с СХТБ и бесплодных мужчин, а также *U. urealyticum* (16% случаев) и *M. hominis* (4%) в уретральном соскобе у бесплодных мужчин с преобладанием олигоастенотератозооспермии или астенозооспермии в спермограмме. При этом, по данным N.J. Aragico, полная эрадикация *Ureaplasma spp.* на фоне лечения доксициклином 200 мг/сут в течение 20 дней ассоциировалась с увеличением подвижности сперматозоидов в 44% случаев, а также нормализацией или значительным улучшением показателей спермограммы в 20% случаев.

Каким образом антибактериальные препараты влияют на процесс сперматогенеза?

– Ряд клинических и экспериментальных наблюдений указывают на то, что фторхинолоны могут оказывать негативное влияние на сперматогенез. Так, R. Andreessen и соавт. (1993) отметили значимое снижение концентрации и подвижности сперматозоидов на фоне приема пациентами офлоксацина, A.R. Abd-Allah (2003) – способность ципрофлоксацина индуцировать апоптоз в сперматозоидах мышей, а F. Zobeiri (2013) – снижение активности лактатдегидрогеназы-X в тестикулах крыс на фоне применения ципрофлоксацина и офлоксацина, что выразилось в значимом уменьшении количества, подвижности и суточной продукции сперматозоидов.

В то же время было показано, что макролиды обладают иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, сравнимым с эффектом НПВП. Кроме того, P. Schramm в исследовании *in vitro* продемонстрировал улучшение показателя подвижности сперматозоидов, культивируемых в среде, содержащей джозамицин 0,5 мкг/мл, что позволяет рассматривать этот антибиотик в качестве оптимального кандидата для назначения в тех случаях, когда пара бесплодна или планирует рождение ребенка. Следует подчеркнуть, что доксициклин также обладает иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, которые реализуются посредством инактивации матричных металлопротеиназ, снижения окислительной активности латентной коллагеназы, подавления активности фосфолипазы A2 и нейтрофилов.

Таким образом, высокая эффективность, благоприятный профиль безопасности и переносимости в сочетании с положительными плейотропными эффектами позволяют рекомендовать Вильпрафен® и Юнидокс Солютаб® в качестве препаратов выбора для лечения пациентов с хроническим абактериальным простатитом и СХТБ, особенно при подозрении на инфицирование внутриклеточными возбудителями.

Подготовил Антон Пройдак



А.А. Ковалев, д.м.н., профессор, заведуючий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования

Микробиота человека и бактериальный канцерогенез



А.А. Ковалев

В течение последнего десятилетия стало окончательно ясно, что злокачественная опухоль является результатом взаимодействия раковых клеток с доброкачественными клетками ее микроокружения. Клетки стромы и иммунной системы нашего организма являются не пассивными наблюдателями опухолевой инициации, промоции и прогрессии, а активно участвуют в формировании и эволюции злокачественного клона. Сегодня признана роль опухолясоциированных фибробластов, макрофагов, моноцитов, лимфоцитов, цитокинов, факторов роста, других клеток и молекул в процессах иммунного редактирования, метаболического перепрограммирования и воспаления, без которых реализация механизмов канцерогенеза невозможна. В то же время без должного внимания исследователей и клиницистов остается еще одна группа клеток, влияющих на возникновение и развитие рака. Речь идет о многочисленных микробных клетках, населяющих наш организм.

Игнорировать влияние бактерий на физиологические и патологические процессы, происходящие в нашем теле, невозможно. Сегодня доказано, что человеческий организм только на 10% состоит из собственно человеческих клеток. 90% – это бактериальные клетки нормальной микрофлоры, которая была названа микробиотой. Эти клетки хорошо организованы, активно взаимодействуют между собой, имеют свой собственный метагеном, в 150 раз превышающий по объему человеческий, проявляют коллективную метаболическую активность, а некоторые исследователи даже наделяют микробиоту собственным интеллектом.

Микробные колонии человеческого организма, объединенные в многоклеточные ассоциации, формируют самый большой («забытый», по выражению О'Нара, 2006) орган нашего тела или даже некую биосоциальную систему, способную оказывать влияние на весь организм.

После неудачных попыток первой половины XX столетия обнаружить конкретные бактерии, вызывающие рак, сегодня благодаря методам молекулярной биологии накоплено большое количество фактов, свидетельствующих о влиянии микробиоты на разные этапы канцерогенеза, – в первую очередь за счет инициации хронического воспаления и изменения метаболизма тканей. Известно, что воспалительная реакция, сопутствующая раку, связана с аномальными патогенными микробными колониями. Однако полученные данные свидетельствуют, что не только патогенные, но и комменсальные бактерии нашего организма могут влиять на канцерогенез путем продукции генотоксинов, патологических метаболитов и индукции хронического воспаления. Это происходит после транслокации бактерий через слизистую оболочку или в условиях иммунодефицита.

Примерно 20% всех случаев рака имеют инфекционную причину. Косвенным доказательством роли бактериальной клетки в развитии злокачественной опухоли является тот факт, что рак чаще развивается в органах с интенсивным эпителиально-микробным взаимодействием (например, толстая кишка, легкие, печень) и namного реже в тех органах, клетки которого не контактируют с микробиотой (головной мозг, суставы).

Понимание фундаментальных механизмов эпителиально-микробного взаимодействия, а также изучение роли патогенной и комменсальной микрофлоры в развитии воспаления при ранних и поздних стадиях канцерогенеза может изменить парадигму скрининга и диагностики, а также выявить новые мишени таргетной терапии рака.

Бактериальные теории рака первой половины XX века

В 1881 году Robert Koch опубликовал историческую статью, в которой описал способ выращивания микробов на твердых питательных средах. Этот метод получения чистых бактериальных монокультур, а также безапелляционная доктрина Коха «нет возбудителя – нет болезни» сыграли в те годы решающую роль в развитии многих научных гипотез, в том числе и теории бактериального канцерогенеза.

В конце XIX и первой половине XX века многие ученые, основываясь на концепции Коха, пытались найти универсальный бактериальный возбудитель рака и на его основе создать противоопухолевые сыворотки, вакцины и токсины.

Возможно, первая обзорная статья по этой проблеме была опубликована еще в 1890 году шотландским патологом William Russell, приведшим косвенные доказательства бактериальной причины рака. Текст статьи с авторскими рисунками был опубликован в Британском медицинском журнале.

В 1926 году канадский врач Thomas Glover сообщил, что он смог изолировать конкретную бактерию из опухолевых тканей животных и человека. Изоляция чистой культуры позволила ему, jako бы, произвести противоопухолевую сыворотку и «получить значительные результаты при лечении 50 больных раком». К сожалению, ни вакцина, ни антисыворотка, изготовленные из бактерий Гловера, в дальнейшем не дали никаких клинических результатов.

Не обошлось и без Нобелевских скандалов. Johannes Fibiger, датский микробиолог из университета Rochester, США, опубликовал результаты серии экспериментов, из которых сделал вывод, что бактерия, названная им Spiroptera

carcinoma, способна вызывать рак желудка. Уже после вручения ученому Нобелевской премии (1926) оказалось, что результаты были сфальсифицированы. Премия отобразилась, а его имя стало нарицательным примером нечистоплотности в науке.

В 1950-х годах Virginia Livingston, исследователь из г. Ньюарка (США), опубликовала цикл статей, в которых утверждала, что причиной развития большинства опухолей является обнаруженная ею Mucobacterium cyrptocides. Результаты экспериментов в других лабораториях воспроизвести не удалось, а впоследствии выяснилось, что «канцерогенная бактерия» оказалась обычным эпидермальным стафилококком.

С 30-х по 60-е годы многие ученые утверждали, что нашли бактерии, связанные с различными видами рака. Большинство имен (разве что за исключением William Coley, создавшего противоопухолевый токсин из смеси Serratia marcescens и Streptococcus ryogenes) нам теперь не известны.

Действительно, в проведенных исследованиях практически все ткани злокачественных опухолей были контаминированы бактериальной флорой, однако долгое время оставалось неясным, имеется ли между микробной колонизацией тканей и канцерогенезом причинно-следственная связь или же инфицирование опухолей является результатом повышенной васкуляризации и метаболической активности раковых клеток.

Достижения молекулярной онкологии конца XX – начала XXI века изменили наши взгляды на механизмы бактериального канцерогенеза. Сегодня очевидно, что доктрина Коха применима к некоторым инфекционным, но не к онкологическим заболеваниям.

Мирное сосуществование

Революционным достижением современной микробиологии является использование новых диагностических методов поиска и визуализации бактерий. Вместо выделения патогенов на питательных средах появились сверхчувствительные молекулярные методики, основанные на идентификации генома отдельного бактериального штамма.

В результате проведенных исследований оказалось, что более 70% бактерий нашего тела не могут быть выделены в виде чистой культуры и не обнаруживаются обычными микробиологическими методами. В целом нам до сих пор было известно не более 5% населяющих нас бактерий.

Тело человека колонизировано триллионами бактерий, вирусов, паразитов и грибов. В процессе миллионов лет эволюции одноклеточные заняли новую нишу, колонизировав появившиеся новые многоклеточные организмы и образовав при этом сложнейшую экологическую систему (super-organism). В этой экосистеме существуют разнообразные механизмы и типы взаимоотношений как между бактериями, так и между бактериями и клетками хозяина (комменсализм, мутуализм, паразитизм).

При секвенировании генома микрофлоры кишечника человека оказалось, что наш желудочно-кишечный тракт плотно заселен не только одноклеточными бактериями, но и археями и эукариотическими микроорганизмами.

Археи – одноклеточные микроорганизмы без ядра. Это наиболее древняя форма жизни, имеющая отличную от всех одноклеточных независимую эволюционную историю, разные гены и метаболические пути. Археи не бывают паразитами или патогенными организмами. В домене архей присутствуют метаногены, преобразующие в процессе метаболизма водород и углекислый газ в метан.

В отличие от архей, бактерии имеют ядро, но не имеют ядерной мембраны. К этому домену относят всех известных патогенных грамположительных и грамотрицательных прокариот.

У эукариот уже есть ядерная мембрана, появляются мембранные органеллы. В человеческом организме эукариотические микроорганизмы представлены грибами.

Большое количество микробов находится в складках кожи, полости рта (язык, зубы, ткани пародонта), носоглотке, в бронхах, влагалище и мочеполовой системе, однако 99% микрофлоры нашего тела находится в желудочно-кишечном

тракте. Микробиота каждого органа человеческого тела имеет существенные отличия.

Соляная кислота желудочного сока, желчные кислоты в просвете тонкого кишечника, секреция поджелудочной железы и некоторые другие факторы препятствуют колонизации желудка и тонкой кишки большинством бактерий.

Бактериальная плотность желудочно-кишечного тракта увеличивается в дистальном направлении, достигая максимума в толстой кишке, где содержится приблизительно 10^{11} – 10^{12} бактерий на 1 грамм толстокишечного содержимого, что соответствует 60% объема фекальных масс. В микробиоте человеческого кишечника преобладают четыре основных типа бактерий: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria. Соотношение состава микробной популяции (аэробы/анаэробы) отличаются в зависимости от локализации микрофлоры – находятся они в просвете кишечника или на поверхности слизистых оболочек.

Сушественное преобладание кишечной флоры в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта объясняет частое развитие рака именно в толстом, а не в тонком кишечнике.

Основные бактериальные популяции формируются в течение первых лет жизни. Желудочно-кишечный тракт плода стерильный, колонизация начинается сразу после рождения и зависит от состава пищи, уровня гигиены и приема медикаментов.

В дальнейшем микрофлора стабилизируется и остается постоянной в течение всей нашей жизни, даже после лечения антибиотиками. Фундаментальные сравнительные исследования фекальной микрофлоры человека выявили удивительный факт, что каждый индивидум имеет уникальную, отличную от всех, собственную композицию микробиоты. Кишечная микрофлора взрослого человека может изменяться при некоторых острых и хронических заболеваниях.

Бактерии желудочно-кишечного тракта способны существовать только с эпителиоцитами кишечной стенки. Эта ассоциация образует единый микробно-тканевый комплекс, в который входят микроколонии бактерий, их метаболиты, слизь (муцин), эпителиальные клетки слизистой оболочки, гликокаликс, клетки стромы (фибробласты, лейкоциты, нейроэндокринные клетки и др.), иммунные клетки.

Микробиота человеческого организма обладает разнообразными локальными и системными функциями. К таковым относятся энергообеспечение эпителия, регуляция теплообмена всего организма, поддержание ионного гомеостаза, регулирование перистальтики кишечника, участие в регуляции, дифференцировке и регенерации эпителиальных тканей, выведение эндо- и экзогенных токсинов, разрушение мутагенов, образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров, стимуляция гуморального и клеточного иммунитета с образованием иммуноглобулинов, ингибирование роста патогенов и их адгезии к эпителию, захват и выведение вирусов, обеспечение субстратами глюконеогенеза и липогенеза, метаболизм белков, участие в рециркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул, хранилище микробных, плазмидных и хромосомных генов, регуляция газового состава полостей, синтез и поставка организму витаминов группы В, пантотеновой кислоты, активация лекарственных соединений, обеспечение цитопротекции, повышение резистентности эпителиальных клеток к канцерогену.

Основные функции микробиоты тонкого и толстого кишечника отличаются друг от друга. Микробиота тонкого кишечника активно участвует в иммунных реакциях, в метаболизме глюкозы, поддержании регенерации слизистой и в системном гомеостазе. Бактерии толстого кишечника участвуют в ферментации нерасщепляемых олигосахаридов, метаболизме ксенобиотиков и уничтожении мутагенных метаболитов, что позволяет рассматривать микробиоту толстого кишечника, как большой ферментативный орган.

В настоящее время проводятся масштабные молекулярно-биологические и функциональные исследования по изучению метагенома микробиоты, а также по ее влиянию на гомеостаз организма-хозяина.

Бар'єри

В процесі еволюції для предотвращения вторгнення бактерій во внутрішню среду організму сформувалися анатомічні бар'єри – шкіра і слизові оболонки. Ці бар'єри, розділяючи клітки, дозволяють підтримувати симбіотичне сосуществование численних однокліткових мікроорганізмів з колонізованим багатоклітковим організмом людини.

Епітеліальні бар'єри не просто анатомічно розділяють мікробіоту і клітки організму хазяїна. Вони мають додаткові функціональні механізми захисту. Так, між клітками слизової оболонки і епітеліальними клітками слизової оболонки існує біологічна плівка, що складається з муцину (високоглікозилювані макромолекули). Зміни в композиції слизу можуть привести до хронічного запального захворювання. Подібну роль на шкірі виконує роговий шар.

Головний бар'єр між внутрішньою і зовнішньою середою представлений епітеліальним шаром поляризованих кліток (ентероцити і колоноцити), покритих глікокаліксом.

В слизових і шкірних тканинах існують певні типи кліток, що регулюють склад і численність мікробіоти за рахунок секреції антибактеріальних пептидів (дефензинів), лізоциму, лактоферину, фосфоліпази. До них належать клітки Панета і бокаловідні клітки в кишечнику, а також кератиноцити в шкірі.

В бар'єрах існує велика кількість імунних кліток, також регулюють склад людської мікробіоти, – GALT в лімфоїдній тканині кишечника, TH17 в слизових, клітки Лангерганса в шкірі. Близько 80% імунологічно активних кліток тіла людини знаходяться в слизових оболонках. Ці імунні клітки дуже чутливі, вони регулюють відповідь на їдичні антигени і на антигени нормальної бактеріальної кишкової флори. Для предотвращения неконтрольованих запальних реакцій на компоненти комменсальних мікроорганізмів, сигнальні шляхи імунних кліток кишечника жорстко регулюються численними молекулами. Інгибування імунної відповіді призводить до феномену «толерантної слизової».

Сама мікробіота також захищає організм хазяїна від патогенних бактерій, утворюючи функціональний бар'єр між патогенною флорою і кишковою стінкою. Бактерії-комменсали продукують слиз, сприяють відновленню епітеліальних кліток, а також конкурують за їдичні ресурси з мікробами-патогенами.

При пошкодженні комменсальної мікробіоти кишечника розвивається гостра інфекція *Clostridium difficile* з важкими клінічними наслідками в формі токсичного коліту.

Хронічне пошкодження природних бар'єрів (наслідок дефектів генів, що кодують відповідні білки, інфекції і запалення) сприяє розвитку різних захворювань, включаючи рак.

Канцерогенні бактерії

Сучасна онкологія має доказальні дані на користь існування деяких «канцерогенних бактерій».

У 1863 році Rudolf Virchow вперше описав зв'язок між раком шлунка і запаленням, спостерігаючи в місцях розвитку злоякісної пухлиди скоплення лейкоцитів («лімфоретикулярну інфільтрацію»). Більш часту локалізацію пухлиди в нижній частині шлунка Virchow пояснив травматичним запаленням через проходження їжі.

У 1893 році Walery Jaworsky відкрив спіральну бактерію в шлунку людини. Потім було встановлено, що ця бактерія (*Helicobacter pylori*) є канцерогеном I класу за класифікацією МАІР і саме вона, а не травматичне запалення, як вважав Virchow, відповідає за механізми канцерогенезу раку шлунка (Нобелівська премія Marshall і Warren, 2005).

Механізм утворення злоякісної пухлиди в шлунку описується каскадом Соггеа. Це стадійний процес, при якому спостерігаються послідовні зміни слизової оболонки від атрофічного гастриту до раку. Патоген *Helicobacter pylori* грає роль в каскаді канцерогенезу.

Відміння однієї бактеріальної патогени при раку шлунка, в канцерогенезі раку кишечника залучені різні бактерії. У хворих на колоректальний рак часто виявляють позитивні серологічні проби крові на *Streptococcus gallolyticus* (раніше *Streptococcus bovis* тип 1) – визнаний онкологічним маркером. Молекулярний аналіз фекальної кишкової мікробіоти також дозволив виявити певні закономірності. Так, *Bacteroides vulgatus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacterium* spp., *Ruminococcus* spp., *Streptococcus hansenii*, *Bifidobacterium* spp. і *Faecalibacterium prausnitzii* виявляються значно частіше у людей з високим ризиком колоректального раку, а *Lactobacillus* і *Eubacterium aerofaciens* – у людей з низьким ризиком колоректального раку.

Відомо, що MALT-лімфома шлунка асоційована з *H. pylori*, MALT-лімфома шкіри – з *Borrelia burgdorferi*, лімфопроліферативні захворювання тонкого кишечника асоційовані з *Sarpylobacter jejuni*, лімфома ока – з *Chlamydia psittaci*.

Промотором раку жовчного міхура є хронічна інфекція, викликана деякими видами сальмонелл і паратифом (*Salmonella enterica*, серовар paratyphi). Різні види *Mycoplasma* можуть грати певну роль в розвитку різних типів раку.

Деякі патогени (*Enterococcus faecalis*, *Bacteroides* і *Helicobacter hepaticus*) сприяють розвитку раку в експериментальних моделях тварин.

Механізми бактеріального канцерогенезу

Начальним механізмом бактеріального канцерогенезу є пошкодження фізіологічних бар'єрів і зв'язане з ним запалення. Сьогодні достовірно відомо, що і хронічне запалення, і канцерогенез реалізуються через одні і ті ж рецептори і сигнальні молекулярні шляхи. Це дало підставу причислити запалення до одного з обов'язкових ознак раку (Hanaan, Weinberg, 2011).

Відповідно до дисбіозу і хронічного пошкодження тканин бактеріальної етіології запускається цілий каскад молекулярних подій по активації численних рецепторів і ядерних факторів транскрипції, в тому числі MAMPs, TLRs, MYD88, NLRs, NOD2, NF-κB, STAT3, наслідком чого є продукція прозапальних цитокінів (IL-17 і IL-23), інших сигнальних молекул і інфламмасом. Рецептори і сигнальні шляхи імунної системи є не тільки учасниками запального каскаду, але і промоторами канцерогенезу в товстому кишечнику, печінці, підшлунковій залозі і шкірі.

Існує два основні механізми пошкодження кліток бактеріями-комменсалами: вироблення генотоксинів і синтез патологічних метаболітів. Бактерії кишечника мають різну здатність індукувати канцерогенез, що залежить від їх вірулентності.

Генотоксини

Деякі бактерії здатні пошкоджувати ДНК кліток хазяїна за допомогою продукції генотоксинів – токсичних активних форм кисню і реактивного азоту. Класичними прикладами генотоксинів є колибактин, який виробляється деякими штаммами сапрофітної кишкової палички (*E. coli*), і цитотоксичний некротичний фактор (CDT), що виробляється *B. fragilis*. Генотоксини продукують також *Helicobacter* spp., *Salmonella enterica*, серовар paratyphi.

Colibactin і CDT діють в період G2/M клітинного циклу. Вони формують сильні ковалентні зв'язки між ароматичними амінами, викликають мутації і перешкоджають точній реплікації ДНК, а також викликають прискорене старіння інфікованого клітки.

Цей механізм грає важливу роль в розвитку раку ободочної, прямої кишки, шлунка і жовчного міхура.

Бактеріальний метаболізм і канцерогенез

Метаболіти бактерій, які можуть впливати на індукцію і прогресування гастроінтестинального раку, давно привадили науковців і клініцистів інтересом. Механізм бактеріального канцерогенезу тісно пов'язаний з метаболічною активністю мікробіоти.

Метаболізм людини є комбінацією активності людських і мікробних ферментів. Бактеріальний метаболізм, що регулює метаболізм жовчних кислот, ксенобіотиків, біосинтезу вітамінів і ізопреноїдів, функціонально більш різноманітний людського. Різні бактеріальні метаболіти можуть викликати нестабільність геному людських кліток.

Бактеріальна флора кишечника активно бере участь в обміні первинних жовчних кислот, в частині в їх підвищеній мікробіологічній конверсії в канцерогенні вторинні жовчні кислоти (літохолову і дезоксихолову кислоти). Навпаки, короткі жирні кислоти, включаючи бутират, здатні захищати кишечник від розвитку раку.

Метаболізм канцерогенних вторинних жовчних кислот відбувається в основному в товстому, а не в тонкому кишечнику, що є ще одним доказом впливу мікробіоти на розвиток злоякісних пухлид.

Їжа з високим вмістом білка і низьким вмістом вуглеводів може змінити кишкову ферментацію, що призведе до збільшення рівня небезпечних метаболітів (нітрозамінів) і до зниження рівня захисних метаболітів рослинного походження. Броження білка з участю кишечної мікробіоти може мати негативні наслідки внаслідок генерації потенційно токсичних метаболітів, таких як аміак, аміни, феноли, нітрозаміни.

Серед канцерогенних метаболітів кишечної мікробіоти найбільш вивченими є ацетальдегід, сероводор і вторинні жовчні кислоти. Ацетальдегідвиробляють бактерії і сульфатредуруючі бактерії, такі як *Bacteroides vulgatus*, *Eubacterium* spp., *Ruminococcus* spp., *Streptococcus hansenii*, *Bifidobacterium* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, найбільш часто виявляються з допомогою молекулярного аналізу фекальних мас у хворих на колоректальний рак.

Бактеріальна кишечна продукція ацетальдегіду, що призводить до 10-100-кратного підвищення цього метаболіту в крові, відповідає також за підвищення ризику розвитку раку ротової порожнини і ендометрія.

К метаболітам, що знижують ризик раку ободочної і прямої кишки належать бутират, лінолева кислота і інші короткі жирні кислоти. Ці корисні метаболіти продукуються деякими комменсальними бактеріями – Clostridiales, Lactobacillales, Bifidobacteriales і Actinomycetales.

К генетичній, хромосомній нестабільності і подвійним разривам ДНК можуть привести і інші бактеріальні метаболіти, в частині сероводор і супероксидні радикали (продукуються *Enterococcus faecalis*, *Fusobacterium*, *Deltaproteobacteria*).

Кишечна мікробіота грає важливу роль в метаболізмі ксенобіотиків (через механізм глюкоронідази), що може призводити до побічних ефектів при лікуванні антибіотиками і деякими цитостатиками, в частині іринотеканом.

Кишечна мікробіота може активувати або інактивувати екзогенні і ендогенні карциногени і таким чином модулювати канцерогенез. В частині, бактеріальна мікробіота активно бере участь в метаболізмі алкоголю (доказаний коканцероген для раку ротової порожнини, глотки, шлунка, товстої кишки, прямої кишки, молочної залози). Мікробіота кишечника також контролює метаболізм гормонів (ендогенних естрогенів і тестостерону) через механізм естрогенепатичної циркуляції і деактивації естрогенів.

Перспективи протипухлинної терапії

В даний час проводяться спроби впливати на перебіг деяких гострих і хронічних захворювань за допомогою оптимізації складу кишкової мікробіоти. Для цього використовують дієтичні заходи, пробіотики (молочнокислі лактобацили, бифідобактерії, ентерококи або деякі штами *E. coli*), пребіотики (сполучення, що підтримують проліферацію корисних лактобацил і бифідобактерій), симбіотики, антибіотики і навіть трансплантацію мікробіоти іншої людини. Метою цих заходів є відновлення еубіозу кишкової флори.

Подібні терапевтичні стратегії обговорюються також в контексті профілактики і лікування раку.

Модифікація кишкової бактеріальної мікробіоти може заблокувати ранні стадії канцерогенезу шляхом зменшення запалення, патологічного метаболізму, утворення генотоксинів, впливу на проліферативні і антиапоптозні сигнали.

Возможно, що профілактичний протипухлинний ефект можуть мати і деякі антибіотики, селективно подавляючі генотоксинпродукуючі бактерії.

Що стосується ранньої діагностики раку, то сьогодні не викликає сумнівів, що виявлення бактерій високого канцерогенного ризику (їх генотоксинів або метаболітів) в найближчому майбутньому може стати програмним скринінгом онкологічних захворювань на новий рівень.

Відкриті питання

Хоча вже вивчені багато механізмів бактеріального канцерогенезу, ряд ключових питань потребує роз'яснення. К відкритим питанням належать наступні:

1. Які патогенні бактерії можна однозначно вважати канцерогенними?
2. Чи є бактерії причиною розвитку пухлид або тільки сприяють її прогресії?
3. Яка роль комменсальних бактерій в розвитку гастроінтестинальних локалізацій раку (рак легкого, уrogenітальний рак, рак шкіри)?
4. Яка роль бактерій в утворенні гематогенних метастазів?
5. Чи може маніпуляція з кишечною мікробіотою (трансплантація комменсальних бактерій і заміна ими бактерій-патогенів) мати профілактичний протипухлинний вплив?

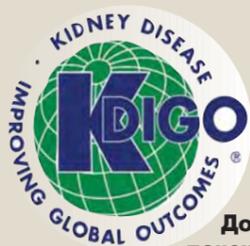
Висновок

Не викликає сумнівів той факт, що ендогенна (в першу чергу кишечна) мікробіота і дисбактеріоз можуть впливати на численні функції організму хазяїна, а в певних умовах (запалення, порушення функцій природних бар'єрів, імунodefіцит) можуть ініціювати розвиток раку.

Недавно наші знання були поповнені відкриттям ролі мікробних генотоксинів і вторинних метаболітів жовчних кислот в механізмі бактеріального канцерогенезу.

Возможно, що в найближчому майбутньому завдяки фундаментальним метаболічним, транскрипційним, протеомним і метаболомним дослідженням ми отримали нові докази впливу мікробіоти на розвиток злоякісних пухлид людини.

Сьогодні мішенями терапії є ракова клітка і її мікроокруження. Впевнено, що в найближчому майбутньому профілактичні і терапевтичні протипухлинні стратегії будуть враховувати ще одного, третього, учасника канцерогенезу – мікробіоту людського організму.



Обзор рекомендаций KDIGO 2013

(Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) по лечению стероидрезистентного нефротического синдрома у детей в возрасте от 1 до 18 лет

Доказано, что частота развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН) у пациентов, у которых на протяжении 5 лет после подтверждения диагноза стероидрезистентного нефротического синдрома (СРНС), и в частности фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), не удалось достигнуть состояния частичной или полной ремиссии, составляет 50%. При этом наличие персистирующего нефротического синдрома (НС) ассоциируется с ухудшением качества жизни, развитием тромбэмболических событий, артериальной гипертензии, перитонита и других серьезных инфекций, а также возникновением персистирующих дислипидемий и высокой смертностью.

Формирование ТСПН приводит к существенному сокращению ожидаемой продолжительности жизни детей. В среднем она достигает 19 лет после начала почечно-заместительной терапии и около 40 лет после трансплантации почки.

Совокупность текущих осложнений заболевания должна быть соотнесена с потенциальной токсичностью кортикостероидной и иммуносупрессивной терапии.

Потенциальные преимущества терапии включают излечение болезни, контроль НС и/или замедление прогрессирования ТСПН. На определенном этапе нефролог вместе с семьей или опекунами ребенка вынуждены признать, что лечебные мероприятия становятся неэффективными, что выражается в прогрессирующем снижении функции почек, развитии устойчивости заболевания к комбинированной лекарственной терапии, угрозе формирования кумулятивной лекарственной токсичности.

Обоснование

- Лечение детей с СРНС требует подтверждения устойчивости заболевания к действию кортикостероидов, что, как правило, определяется отсутствием ответа на преднизон или преднизолон, используемые в течение минимум 8 нед.

- Проведение биопсии почки необходимо для исключения вторичных причин формирования НС, а также оценки степени выраженности интерстициального и клубочкового фиброза.

- Ухудшение функции почек с течением времени, оцениваемое по динамике расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), ассоциируется с риском развития почечной недостаточности в отдаленном периоде.

- Количественная оценка протеинурии имеет существенное значение, поскольку она позволяет осуществить сравнительную оценку ответа на проводимую терапию.

Резистентность к стероидам

Минимальная стероидная нагрузка, способная привести к формированию резистентности при лечении СРНС, в настоящее время не определена. Кроме того, проведение сравнительного анализа результатов клинических исследований затруднено из-за вариабельности определений СРНС. Согласно данным Международного исследования заболеваний почек у детей (ISKDC) у 95% пациентов детского возраста со стероидчувствительным НС протеинурия купируется после 4 нед ежедневного введения кортикостероидов и у 100% — после дополнительной гормональной терапии в альтернирующем режиме на протяжении 3 нед. В дальнейших исследованиях было показано, что частота достижения ремиссии возрастает при длительном использовании низких доз преднизона и при внутривенном или пероральном применении высоких доз кортикостероидов. До сих пор остается неясным, укладывается ли столь поздний ответ на терапию в рамки естественного течения заболевания, либо же он является следствием продленного воздействия кортикостероидов или отдаленного эффекта предшествующей терапии. В связи с этим мы решили использовать один из наиболее распространенных способов определения резистентности — применение преднизона в течение как минимум 8 нед, из них на протяжении первых 4 нед в дозе 2 мг/кг/сут или 60 мг/м²/сут, а затем 4 нед в дозе 1,5 мг/кг или 40 мг/м² в альтернирующем режиме. Подтверждение наличия стероидрезистентности на данном этапе служит основанием для выполнения биопсии почки с целью верификации морфологического варианта повреждения.

Биопсия почки

Биопсия почки является рекомендованным методом исследования для оценки СРНС. Изучение биоптата с применением методик световой микроскопии, иммунофлюоресценции и электронной микроскопии позволяет выявить изменения, лежащие в основе развития проявлений НС (например, иммуноглобулин А-нефропатию, волчаночный нефрит). В то же время могут быть обнаружены морфологические изменения, характерные для ФСГС, или, несмотря на стероидрезистентность, болезнь минимальных изменений. Кроме того, результаты биопсии почки позволяют оценить выраженность интерстициального и гломерулярного фиброза, используемую в качестве критерия оценки прогноза СРНС, а также объяснить пациенту и его родственникам, почему не был получен ответ на терапию и что послужило причиной пересмотра оценки прогноза заболевания.

Лабораторная оценка

Оценка состояния функции почек должна быть выполнена в момент установления диагноза СРНС в связи с необходимостью определения прогноза и ответа на последующую терапию. Несмотря на неточности определения рСКФ при НС, функция почек на момент верификации диагноза рассматривается как предиктор отдаленного риска развития почечной недостаточности. При исследовании протеинурии следует учитывать соотношение белок/креатинин мочи (Б/К), что в дальнейшем может быть полезным для оценки эффективности терапии (отсутствие ответа, частичная или полная ремиссия). Показатель Б/К определяется путем анализа первой утренней порции мочи, что позволяет исключить погрешности, обусловленные ортостатическим эффектом. Кроме того, у детей, уже приученных к горшку, может быть определена концентрация белка в суточной порции мочи. Согласно результатам обсервационных

исследований частота 5-летней почечной выживаемости у больных, достигших полной ремиссии на фоне моно- или комбинированной терапии, составляет 90%. Установлено, что частичная ремиссия у взрослых ассоциирована с 80% 5-летней почечной выживаемостью, в то время как соответствующие данные в отношении детской популяции не получены. Отсутствие ремиссии является предиктором 5-летней почечной выживаемости приблизительно в 50% случаев.

У больных СРНС и ФСГС удалось обнаружить множество генетических мутаций. В частности, у детей с СРНС в возрасте старше 1 года мутации подоцина регистрировались в 0-30% случаев. Распространенность СРНС-ассоциированных мутаций характеризуется значительной вариабельностью, что было подтверждено в ходе обследования 18 детей афроамериканского происхождения с ФСГС и 25 детей из европейской когорты. В результате в первой группе обследованных мутации подоцина обнаружены не были, а во второй — регистрировались у 28% пациентов.

В настоящих рекомендациях обследование на предмет обнаружения генетических мутаций не рассматривается в качестве рутинной диагностической процедуры в связи с ограниченной доступностью и высокой стоимостью генетических исследований, низкой распространенностью мутаций в отдельных популяциях, а также ограниченным количеством систематических исследований, посвященных влиянию конкретных генетических полиморфизмов на эффективность терапии и прогноз заболевания.

Рекомендации по лечению СРНС

1. Рекомендуем применять ингибиторы кальциневрина (ИКН) в качестве инициальной терапии у детей с СРНС:

- терапия ИКН должна проводиться в течение как минимум 6 мес и быть прекращена, если к этому времени не удалось достигнуть частичной или полной ремиссии протеинурии (2С);
- если через 6 мес была достигнута хотя бы частичная ремиссия, считаем целесообразным продолжить терапию ИКН еще как минимум на 6 мес (2С);
- предлагаем комбинировать терапию низкими дозами кортикостероидов с терапией ИКН (2D).

2. Для лечения детей с СРНС рекомендуем использовать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (1В).

3. Для лечения детей, не достигших ремиссии на фоне терапии ИКН:

- предлагаем назначать мофетила микофенолат (2D), высокие дозы кортикостероидов (2D) или комбинацию этих препаратов (2D) пациентам, не достигшим полной или частичной ремиссии при терапии ИКН и кортикостероидами;
- не рекомендуем использовать циклофосфамид у детей с СРНС (2В).

4. При рецидиве НС после достижения полной ремиссии предлагаем возобновить терапию с использованием одной из следующих схем (2С):

- кортикостероиды внутрь (2D);
- дальнейший прием иммуносупрессивного препарата, который ранее был эффективен (2D);
- назначение больному альтернативного иммуносупрессивного препарата с целью уменьшения кумулятивной токсичности (2D).

Предпосылки

Для снижения риска формирования почечной недостаточности у пациентов с персистирующим НС, резистентным к действию кортикостероидов, целесообразно использовать альтернативные методы лечения. Установлено, что циклоспорин и кортикостероиды, помимо иммуномодулирующего эффекта, оказывают непосредственное влияние на цитоскелет подоцита.

Обоснование

— Циклоспорин вызывает полную или частичную ремиссию у большинства детей с СРНС (средняя степень доказательности).

— Такролимус оказывает сходное воздействие на протеинурию, а также может способствовать повышению комплаенса за счет снижения риска развития гипертрихоза

Таблица 1. Исследования, посвященные изучению эффективности ИКН при СРНС

Исследование	N	Препарат	Контроль	Длительность лечения, мес	Ремиссия: полная или частичная	Относительный риск ремиссии	Заключение
Lieberman, 1996	24	ЦС	Плацебо	6	12 (100%) против 2 (17%)	5,48 (1,95-15,44)	Ремиссия ЦС>плацебо
Ponticelli, 1993	17*	ЦС	Симптоматическая терапия	12**	6 (60%) против 0 (0%)	9,45 (0,62-1,51)	Ремиссия ЦС>контроля
Garin, 1988	8	ЦС	Нет	2	0 (0%) против 0 (0%)	0 (0,0-0,0)	Не обнаружено значимых различий
Choudhry, 2009	41	Такролимус + преднизон	ЦС + преднизон	12	18 (86%) против 15 (75%)	1,14 (0,84-1,55)	Не обнаружено значимых различий
Gipson, 2011	138	ЦС	Мофетила микофенолат + дексаметазон	12	33 (45,8%) против 22 (33%)	1,35 (0,90-2,10)	Не обнаружено значимых различий

Примечание: ЦС – циклоспорин.

* Дети.

** 6 мес приема полной дозы с дальнейшим снижением на 25% каждые 2 мес.

и гиперплазии десен по сравнению с циклоспорином (низкая степень доказательности).

– Терапия блокаторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС) ассоциируется с уменьшением выраженности протеинурии (средняя степень доказательности).

– Риск формирования почечной недостаточности значительно выше у пациентов, не достигших частичной или полной ремиссии на фоне любой моно- или комбинированной терапии.

Терапия ИКН

Аспекты применения циклоспорина в лечении СРНС изучены наиболее широко. Так, в 3 исследованиях, в которых приняли участие 49 пациентов (26 был назначен циклоспорин, 23 – плацебо или контрольная терапия), у больных, получавших циклоспорин на протяжении 6 мес, были зарегистрированы случаи как полной, так и частичной ремиссии (31 и 38% соответственно). Кроме того, суммарная частота достижения пациентами ремиссии на фоне приема циклоспорина также была более высокой в сравнении с больными контрольных групп (69 против 0-16% соответственно). В одном из исследований эффективность циклоспорина (n=72) сравнивалась с таковой мофетила микофенолата в комбинации с высокими дозами дексаметазона внутрь (n=66) у взрослых и детей. Согласно полученным результатам лечение циклоспорином на протяжении 12 мес способствовало наступлению полной ремиссии у 19,4% пациентов и частичной ремиссии – у 26,4%.

Проведенные исследования показали, что больные с НС, у которых обнаруживаются мутации подоцина, реже достигают ремиссии (полной и частичной). Тем не менее считается, что пробная терапия ИКН может индуцировать по меньшей мере частичную ремиссию даже в этой когорте больных. В ходе сравнения эффективности воздействия такролимуса и циклоспорина на протеинурию значимые различия не выявлены. Кроме того, указанные препараты были сопоставимы по частоте развития нефротоксичности, артериальной гипертензии и сахарного диабета. Различия были обнаружены только в отношении частоты возникновения таких побочных эффектов, как гипертрихоз (95 по сравнению с 0%, p<0,001) и гиперплазия десен (60 по сравнению с 5%, p<0,001) для циклоспорина и такролимуса соответственно, применение которых потенциально может значительно ухудшить комплайенс.

Оптимальная длительность терапии ИКН не установлена. В ходе проведенных исследований у детей назначались 6- и 12-месячные курсы лечения препаратами данной группы. При этом уменьшение выраженности протеинурии было зафиксировано на 4,4±1,8 нед, а медиана до развития полной или частичной ремиссии была достигнута на 8-й и 12-й неделе соответственно. После завершения терапии частота рецидивов у пациентов, ответивших на лечение ИКН, составляла 70%. Несмотря на то что увеличение длительности лечения (более 12 мес) с целью предупреждения развития рецидивов в настоящее время является рутинной практикой, влияние подобного подхода на риск рецидивирования, формирования нефротоксичности, а также на состояние функции почек в отдаленном периоде не установлено. Мониторинг концентрации лекарственных средств применяется достаточно широко, однако оптимальные уровни для больных СРНС по-прежнему не известны.

Также отсутствует информация о влиянии на эффективность монотерапии циклоспорином добавления низких доз преднизона, в связи с чем необходимость включения в схему терапии ИКН кортикостероидов при СРНС не доказана. В таких ситуациях низкие дозы гормонов могут быть рекомендованы к применению в режимах, используемых в большинстве клинических исследований. При этом доза кортикостероидов должна постепенно снижаться вплоть до минимального уровня, способного поддерживать ремиссию.

Влияние подоцитповреждающих генетических полиморфизмов на результаты иммуномодулирующей терапии было показано в ходе малых когортных исследований у пациентов с генетически обусловленным СРНС, частота ответа на терапию в которых достигала 7-80%.

Блокаторы РАС

С целью уменьшения протеинурии при СРНС в дополнение к терапии ИКН рекомендуется назначать блокаторы РАС. В двух исследованиях было продемонстрировано дозозависимое уменьшение протеинурии на фоне использования ИАПФ (эналаприла и фозиноприла) – на 33 и 52% при использовании эналаприла в дозах 0,2 и 0,6 мг/кг соответственно. В свою очередь ретроспективные когортные исследования показали, что риск развития почечной недостаточности значительно выше среди взрослых и детей с ФГС, у которых не удалось достичь частичной или полной ремиссии протеинурии. На сегодняшний день опубликованы результаты всего 2 исследований, подтверждающих эффективность комбинации циклоспорина и блокаторов РАС при СРНС.

Таблица 2. Частота наступления ремиссии в контрольных группах, леченных кортикостероидами в рандомизированных исследованиях СРНС

Исследование	Лечение	Ремиссии	Количество ремиссий	Всего больных, n	Ответ, %
ISKDC 1974	Преднизон	Полная	6	13	46,2
Tarhish 1996	Преднизон	Полная или частичная	12	21	57,1
Ответ на преднизон		Полная или частичная	18	34	52,9
Liberman, 1996	Плацебо	Частичная	2	12	16,7
Ponticelli, 1993	Без назначения стероидов	Полная или частичная	0	7	0
Garin, 1988	Плацебо	Полная	0	4	0
Не получен ответ на преднизон		Полная или частичная	2	23	8,7

Таблица 3. Терапия цитостатиками при СРНС

Исследование	N	Вмешательство	Контроль	Ремиссия полная или частичная	Относительный риск ремиссии	Выводы
ISKDC, 1974	31	Циклофосфамид внутрь + преднизон 3 мес	Преднизон 3 мес	10 (56%) против 6 (46%)	1,20 (0,59-2,47)	Не сделаны
Tarhish, 1996	53	Циклофосфамид внутрь 3 мес + преднизон 12 мес (через день)	Преднизон 12 мес (через день)	16 (50%) против 12 (57%)	0,88 (0,53-1,45)	Не сделаны

Альтернативные применению ИКН методы лечения

Высокие дозы кортикостероидов

Считается, что более длительные курсы кортикостероидов (внутри или внутривенно), назначаемые после традиционных стартовых режимов гормональной терапии, могут увеличивать вероятность наступления ремиссии (низкая степень доказательности). В одном из наблюдений детям с СРНС, выражающимся в отсутствии ответа заболевания на терапию преднизоном (ежедневный прием кортикостероида на протяжении 4 нед, а затем еще 4 нед в альтернирующем режиме), были назначены 6 доз кортикостероидов внутривенно (метилпреднизолон или дексаметазон) в сочетании с преднизоном внутрь. Эффективность терапии оценивалась к концу 2-й недели лечения в указанном режиме. Учитывая то, что в данном наблюдении меньшинство рандомизированных для приема метилпреднизолон пациентов действительно получали этот препарат, качество исследования было оценено как низкое. Остальным больным был назначен дексаметазон. В ходе анализа результатов установлено, что на фоне пульс-терапии кортикостероидами наступили 34% полных и 13% частичных ремиссий, без значимых различий между группами метилпреднизолон и дексаметазон. Частота наступления ремиссии вследствие применения низких доз кортикостероидов (табл. 2) указывает на то, что более 53% пациентов с СРНС достигают этого состояния на фоне пролонгированной стероидной терапии, а у 0-17% больных (в среднем 8%) ремиссия наступает без дополнительного применения гормонов.

Мофетила микофенолат

Сравнению эффективности приема внутрь мофетила микофенолата в сочетании с дексаметазоном и циклоспорина было посвящено всего одно клиническое исследование. В этой работе суммарная частота достижения ремиссии (полной и частичной) пациентами, которые получали мофетила микофенолат на протяжении 12 мес, составила 33%. Значимых различий между группами наблюдения не обнаружено. Схожие результаты получены в ходе исследований, в которых дети с СРНС получали мофетила микофенолат на протяжении 6 мес: частота наступления полной ремиссии достигала 23-62%, частичной ремиссии – 25-37%, а ее отсутствия – 8-40%.

Цитостатические препараты

Накопленные к настоящему времени данные указывают на то, что цитостатические препараты не следует использовать у детей с СРНС (средняя степень доказательности). Данная концепция базируется на результатах 2 клинических исследований, продемонстрировавших отсутствие преимуществ включения этих препаратов в схему терапии на основе преднизона. В частности, в исследовании ISKDC не было получено значимых различий в частоте достижения больными полной ремиссии на фоне лечения циклофосфамидом в комбинации с кортикостероидами по сравнению с монотерапией кортикостероидами. Полная ремиссия была констатирована у 10 из 18 пациентов в группе комбинированной терапии и у 6 из 13 больных в группе монотерапии и ассоциировалась с более высокой частотой развития побочных эффектов при комбинированном лечении. Несмотря на неточности, которые могли повлиять на оценку риска, относительный риск и доверительный интервал оказались близки к 1. В наблюдении Tarhish, в котором эффективность циклофосфамида в сочетании с кортикостероидами сравнивалась с таковой монотерапии кортикостероидами, также не было получено данных о преимуществах добавления к терапии циклофосфамида: ремиссии достигли 16 из 32 больных, получающих комбинированную терапию, и 12 из 21 – монотерапию. Кроме того, было проведено дополнительное рандомизированное исследование, в котором эффективность циклофосфамида (n=17) сравнивалась с таковой циклоспорина (n=15). Испытание было прервано на 12-й неделе в связи с обнаружением значимых различий в кумулятивной частоте достижения ремиссии между пациентами из групп циклоспорина и циклофосфамида (60 и 17% соответственно).

Ритуксимаб

На сегодняшний день ритуксимаб не может быть рекомендован в качестве альтернативного варианта терапии СРНС в связи с отсутствием доказательной базы относительно его применения, а также риском развития серьезных побочных эффектов, которые могут длительно персистировать после прекращения лечения. Перспективная польза от использования этого средства должна быть оценена в ходе проспективных рандомизированных исследований.

Рецидивирующее течение

В лечении больных, у которых развился рецидив НС после периода ремиссии, рекомендуем повторно использовать ранее эффективную схему иммуносупрессивной терапии. Это связано с тем, что неконтролируемое течение СРНС, вероятнее всего, приведет к развитию осложнений самого персистирующего нефротического статуса, а также обусловит высокий риск формирования почечной недостаточности. На сегодняшний день доказательства в пользу преимуществ того или иного метода терапии не получены. Рассматриваются варианты, предусматривающие использование кортикостероидов внутрь, повторные курсы лечения ранее эффективным иммуносупрессивным препаратом или альтернативным иммуносупрессивным агентом, с целью предупреждения развития потенциальной токсичности. Значимость оценки соотношения риск/польза возрастает при каждом последующем рецидиве заболевания.

Рекомендации по проведению исследований

- Должны быть проведены рандомизированные клинические исследования, посвященные сравнению эффективности ИКН и альтернативных иммуносупрессивных и не-иммуносупрессивных препаратов.
- Необходимо исследовать различные схемы терапии для пациентов с НС, ассоциированным с генетическими мутациями.
- Необходимы клинические исследования, направленные на изучение эффективности ритуксимаба при СРНС.

Сокращенный перевод с англ. **Антон Пройдак**

Полная версия руководства доступна на английском языке по адресу: <http://kdigo.org/home/glomerulonephritis-gn/>

Добавляет
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

О.В. Рыкова, руководитель клинического направления лабораторной диагностики компании «Синэво»

Диагностика гиперпролактинемии у мужчин: лабораторные аспекты

Гиперпролактинемия – один из наиболее распространенных нейроэндокринных синдромов, который может быть как проявлением самостоятельного заболевания (пролактинома, которая чаще встречается у женщин, ее доля составляет примерно 40% в структуре всех опухолей гипофиза), так и синдромом, сопровождающим ряд других заболеваний гипоталамо-гипофизарной области (опухоль, травмы), эндокринные заболевания, соматическую патологию, нервно-рефлекторные поражения; может иметь ятрогенный характер (лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия). Данная патология чаще встречается у женщин, однако не менее актуально ее исключение у мужчин с теми или иными нарушениями со стороны сексуального здоровья и репродукции. Несмотря на то что соотношение заболеваемости женщин и мужчин составляет 1 к 6-10, установлено, что частота макроаденом у мужчин достоверно более высокая по сравнению с этим показателем у женщин вследствие более поздней постановки диагноза. Поэтому тема исключения гиперпролактинемии у мужчин является актуальной для практических врачей, занимающихся вопросами репродуктивного здоровья мужчин.

Несмотря на многообразие причин повышения уровня пролактина (ПРЛ), клинические проявления и основные принципы диагностики данного синдрома едины и базируются на лабораторных методах оценки уровня гормона в крови. Кроме того, лабораторная диагностика позволяет провести дифференциальную диагностику возможных причин гиперпролактинемии для постановки этиологического диагноза и назначения лечения в соответствии с основным диагнозом, так как достичь нормализации уровня ПРЛ в случаях, когда гиперпролактинемия сопровождается другими заболеваниями, невозможно (например, при гипотиреозе без нормализации тиреоидного статуса лечение гиперпролактинемии неэффективно). В статье освещены современные алгоритмы лабораторной диагностики при постановке диагноза и контроле эффективности лечения в соответствии с руководством Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2011 года.

Основные сведения о пролактине

На сегодняшний день доказано, что секреция ПРЛ происходит не только в лактотрофах гипофиза под контролем синтезируемого гипоталамусом дофамина, ингибирующего его секрецию, но и в других тканях организма. Являясь гормоном, ПРЛ не имеет эндокринного органа-мишени, поэтому классического варианта гормонально опосредованной системы обратной связи не существует. ПРЛ структурно подобен гормону роста, главным органом-мишенью являются грудные железы, однако спектр воздействия на различные органы и системы значительно шире, что определяет его ключевое значение в функционировании многих систем организма, и в первую очередь репродуктивной.

ПРЛ представлен тремя формами, которые отличаются гормональной активностью:

- мономерная – составляет 80% уровня общего ПРЛ, является активной с биологической и иммунологической точки зрения;
- димерная (big ПРЛ) – составляет 5-20% уровня общего ПРЛ, является биологически неактивной фракцией ПРЛ;
- тетраметрическая (big-big ПРЛ) – составляет только 0,5-5% уровня общего ПРЛ, обладает низкой биологической активностью.

У здоровых людей повышение уровня ПРЛ происходит при стрессе, гипогликемии, физических нагрузках, во время сна, после полового акта, стимуляции сосков. Поэтому при направлении на данное исследование или интерпретации повышенного уровня гормона необходимо исключить факт влияния вышеперечисленных факторов. Наиболее оптимальным временем для его определения являются утренние часы, не позднее чем через 2 ч после пробуждения. Высокая концентрация ПРЛ подавляет продукцию и секрецию гонадотропных гормонов гипофиза, что приводит к развитию вторичного гипогонадизма и соответствующей клинической картине.

Клинические проявления гиперпролактинемии

Клиническая картина у мужчин обусловлена влиянием высоких уровней ПРЛ (в первую очередь на репродуктивную систему) и эффектами давления опухолевой массы на окружающие структуры.

1. Нарушения со стороны репродуктивной системы – снижение либидо и эректильная дисфункция – одни из первых клинических проявлений данного синдрома, поэтому во всех случаях рекомендуется исключать гиперпролактинемия. По мере прогрессирования патологического процесса появляется клиника вторичного гипогонадизма, развивается бесплодие, гинекомастия (в 20-25%

случаев с лактореей). Помимо нарушений в репродуктивной сфере развиваются метаболические нарушения (гиперинсулинемия), ожирение, остеопороз.

2. Головная боль и нарушения со стороны зрения (сужение полей зрения и снижение его остроты) как результат давления опухолевой массы на окружающие структуры.

3. Психозомоциональные нарушения.

Лабораторная диагностика

Основным методом оценки гормонального статуса для постановки диагноза и проведения дифференциальной диагностики, контроля эффективности лечения является лабораторная диагностика. На сегодняшний день диагностические алгоритмы базируются на оценке общего ПРЛ и выявлении его фракций (процентного содержания биологически неактивного макропролактина).

Согласно руководству Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2011) для постановки диагноза гиперпролактинемии рекомендовано однократное определение уровня ПРЛ (уровень доказательств 1, ++++). Однако существует ряд факторов, которые должны быть учтены при направлении на исследование или интерпретации уже полученных результатов лабораторного тестирования.

1. Физиологические причины повышения уровня ПРЛ: интенсивные физические нагрузки, сон, стресс (в том числе при венопункции), коитус. Влияние данных факторов должно быть исключено или учтено при интерпретации повышенных уровней для исключения получения ложноположительных результатов.

2. Повышение уровня ПРЛ в результате приема фармакологических препаратов: блокаторов рецепторов дофамина (фенотиазинов), антагонистов дофамина (метоклопрамида), антигипертензивных препаратов, антигистаминных препаратов, холинергических агонистов, анестетиков, противосудорожных средств, антидепрессантов, антипсихотических препаратов, нейролептиков, нейропептидов, опиатов и антагонистов опиатов. Согласно руководству эти лекарственные средства должны быть отменены (при клинической возможности) за 3 дня до определения уровня ПРЛ или заменены на препараты, которые не стимулируют синтез данного гормона (уровень доказательств 2, ++). В случае получения повышенных уровней ПРЛ на фоне приема данных лекарственных средств необходимо провести повторное тестирование (в условиях отмены) или учитывать возможность препаратиндуцированной гиперпролактинемии при постановке этиологического диагноза заболевания. При нормальных уровнях ПРЛ на фоне приема вышеперечисленных препаратов проводится дополнительное тестирование нет необходимости – гиперпролактинемия в данных случаях исключается. В то же время необходимо учитывать прием препаратов, снижающих уровень ПРЛ, – дофаминергических (бромкриптин, каберголина, тургурида, ропинирола).

При обнаружении повышенного уровня ПРЛ и отсутствии вышеперечисленных факторов влияния на уровень гормона необходимо исключение гиперпролактинемии за счет увеличения гормонально неактивной фракции – макропролактинемии (уровень доказательств 2, ++). В руководстве отмечается, что примерно в 40% всех случаев гиперпролактинемии наблюдается макропролактинемия. Данное повышение ПРЛ протекает в основном бессимптомно и в специфическом лечении не нуждается, однако, как отмечается в руководстве, приблизительно в 20% случаев наблюдается галакторея, в 20% случаев, по данным инструментальных методов диагностики, выявляются аденомы гипофиза, поэтому тактика ведения должна учитывать результаты клинических, а также лабораторных и инструментальных методов исследования.

Наиболее распространенным методом оценки фракций ПРЛ является иммунный анализ (иммунохемилюминесценция) для определения уровня ПРЛ до и после проведения реакции иммунопреципитации с полиэтиленгликолем, который осаждает фракции ПРЛ, связанные с иммуноглобулинами (макропролактин). В данном случае определяется уровень общего ПРЛ (до проведения реакции осаждения) и мономерного ПРЛ (после проведения реакции осаждения), а затем рассчитывается процентное содержание макропролактина. В результате определяются все три показателя, которые позволяют клиницисту оценить уровень ПРЛ в день взятия биологического материала и процентное содержание фракции макропролактина. При выполнении такого исследования с использованием реагентов компании Roche на аппаратах Cobas положительным результатом считается уровень макропролактина >60%. В данном случае повышенный уровень ПРЛ обусловлен гормонально неактивной фракцией гормона, и это необходимо учитывать при определении тактики ведения такого пациента. При значениях <40% результат является отрицательным в отношении макропролактинемии и положительным в отношении гиперпролактинемии, что требует соответствующей тактики ведения и лечения. При уровнях 40-60% результат считается сомнительным, поэтому тактика ведения пациента, целесообразность специфического лечения определяются клиникой и данными дополнительных исследований.

В руководстве отмечается необходимость исключения ряда заболеваний в случае обнаружения повышенного уровня ПРЛ: в первую очередь необходимо провести оценку тиреоидного статуса и исключить гипотиреоз (и наоборот, при наличии гипотиреоза всегда необходима оценка уровня ПРЛ) для принятия тактики ведения и объема лечения пациента, интерпретации имеющихся клинических проявлений (уровень доказательств 1, ++++). Отсутствие нормализации тиреоидного статуса у пациента с гипотиреозом не позволит эффективно нормализовать уровень ПРЛ. Согласно руководству, в случае выявления гиперпролактинемии необходимо исключить наличие других опухолей гипоталамо-гипофизарной области: при соматотропном возможно сочетание с пролактиномой и развитием гиперпролактинемии. Лечение пациента будет учитывать наличие этих двух аденом. Однако возможны варианты наличия клиники гиперпролактинемии при соматотропном без повышения уровня ПРЛ – это обусловлено лактотропным действием соматотропного гормона (СТГ). Наиболее оптимальным лабораторным тестом оценки соматотропной функции и исключения соматотропиномы согласно руководству American Association of Clinical Endocrinologists (Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly, 2011) является определение уровня инсулиноподобного фактора роста 1, который наиболее корректно показывает уровень продукции СТГ за предыдущие сутки и обладает высокой диагностической чувствительностью с ранних стадий нарушений гормонального статуса организма.

Кроме того, в руководстве указан ряд других заболеваний, которые могут сопровождаться гиперпролактинемическим синдромом, – различные гипоталамо-гипофизарные поражения (гранулемы, травмы, включая операционные, воспалительные поражения, воздействие облучения, разнообразные опухоли, метастазы других опухолей, аденомы гипофиза, сопровождающиеся гиперсекрецией других гормонов).

Одной из причин гиперпролактинемического синдрома может быть почечная недостаточность, поэтому оценка функции почек обязательна у пациентов с выявленным повышением уровня ПРЛ. В то же время необходимо периодически оценивать уровень данного гормона у пациентов с уже установленным диагнозом почечной недостаточности для

возможности своевременного выявления гиперпролактинемии. Доказано, что у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на диализе, после сеанса нормализация уровня ПРЛ не происходит, что приводит к развитию соответствующей клинической симптоматики, и только трансплантация почки позволяет его нормализовать.

Учитывая, что у мужчин более часто отмечаются макроаденомы, клиницистам необходимо особое внимание обращать на результаты определения уровня ПРЛ в пределах нормы или в случае незначительного повышения при наличии клинических проявлений гиперпролактинемии и данных инструментальных методов, ассоциирующихся с аденомой. В случае наличия у пациента высоких уровней ПРЛ при лабораторном тестировании может наблюдаться так называемый hook-эффект. Это лабораторный феномен, обусловленный особенностями проведения иммунного анализа, который приводит к ложноотрицательным результатам. Согласно руководству в данных ситуациях рекомендовано проводить тестирование уровня ПРЛ в пробах с разведением 1:100 для возможности получения истинного уровня гормона, определения объема терапии и контроля эффективности лечения (уровень доказательств 1, ++++). Для реагентов Roche на аппаратах Cobas данный эффект может быть при уровнях ПРЛ, которые превышают 12 690 нг/мл.

После постановки диагноза и определения объема лечения для контроля эффективности используются только динамика уровня ПРЛ (достижение нормального уровня гормона) в соответствии с данными об уменьшении объема опухоли: не всегда есть прямая корреляция. В одних случаях наблюдается только нормализация гормонального статуса, в других – уменьшение объема опухоли без полной нормализации уровня ПРЛ. Наиболее неблагоприятным вариантом является отсутствие положительной динамики обоих показателей эффективности проводимого лечения. После достижения ремиссии проводится контроль уровня ПРЛ для возможности своевременного выявления рецидива при помощи данных инструментальных исследований и оценки полей зрения у окулиста.

Выводы

Высокая распространенность гиперпролактинемии как самостоятельного заболевания или как синдрома, сопровождающего другие заболевания, приводит к необходимости исключения данной патологии во всех случаях имеющихся нарушений в репродуктивном и сексуальном здоровье мужчины: при снижении либидо, эректильной дисфункции, изменениях в спермограмме (уменьшении количества сперматозоидов, их подвижности) в результате развивающегося гипогонадотропного гипогонадизма; при бесплодии, мастопатии и галакторее. Особое внимание необходимо обращать на сочетание данных проявлений с головными болями, нарушениями со стороны зрения (полей зрения).

Основным методом в постановке диагноза и проведении дифференциальной диагностики является лабораторная диагностика: определение уровня ПРЛ и исключение макропролактинемии. При направлении на диагностику и интерпретации ее результатов следует учитывать факторы, которые могут повышать уровень гормона (физиологические и фармакологические). В случае выявления нормальных или незначительно повышенных уровней и указаний на наличие макроаденомы необходимо проведение тестирования уровня пролактина в условиях разведения 1:100. Учитывая, что гиперпролактинемический синдром может сопровождать ряд других заболеваний, для определения объема и обеспечения эффективного лечения необходимо исключить наличие данных патологий.

НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР



СІНЕВО
медична лабораторія

Понад 140 лабораторних
центрів у 34 містах України

> **15'000** ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»



Міжнародний
контроль якості



Найкраще світове
обладнання



Автоматизований
лабораторний процес



Більше ніж 1500
лабораторних тестів

1572 **Пакет № 128**
«Гіперпролактинемія»
(3 показники; пролактин,
ТТГ, Т4 вільний)

9010 **Макропролактин**
(якісне визначення)

1574 **Пакет № 132**
**«Гормональні порушення
в репродуктивному здоров'ї»**
(5 показників; ФСГ, ЛГ,
ТТГ, пролактин, ІФР-1)

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua

facebook.com/SynevoLab

ВІАГРА®

Силденафіл



www.top-result.com.ua



ТИ МОЖЕШ БІЛЬШЕ!

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

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ВІАГРА®.

Показання. Лікування порушень ерекції, що визначаються як нездатність досягти та підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту. Для ефективної дії препарату ВІАГРА® необхідне сексуальне збудження. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують перорально. Рекомендована доза препарату ВІАГРА® становить 50 мг та застосовується, при необхідності, приблизно за годину до статевого акту. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Максимальна рекомендована частота застосування препарату становить 1 раз на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату; одночасне застосування із донорами оксиду азоту (такими, як амілінітрил) або нітратами у будь-якій формі протипоказане. Силденафіл протипоказаний чоловікам, яким не рекомендована статевая активність. **Побічні реакції.** Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як головний біль, припливи крові, диспепсія, розлади зору, закладеність носа, запаморочення та порушення сприйняття кольору. **Особливості застосування.** Оскільки сексуальна активність супроводжується певним ризиком з боку серця, до початку будь-якого лікування еректильної дисфункції лікар має оцінити стан серцево-судинної системи пацієнта. Засоби для лікування еректильної дисфункції, у тому числі й силденафіл, слід призначати з обережністю пацієнтам із анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні), або пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку пріапізму. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** При дослідженні in vitro силденафіл слабкий інгібітор ізоформ цитохрому P450. Дослідження in vivo: силденафіл має вплив на метаболізм оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), було встановлено, що цей препарат потенціює гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або з нітратами в будь-якій формі протипоказане. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для медичного застосування та проконсультуватись з лікарем. Інформація для лікарів і фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення № UA/0313/01/02, № UA/0313/01/03 від 15.04.2013, Наказ Міністерства охорони здоров'я України 26.02.2014 № 149

1. Доступно по ссылке от 31.03.15 <http://medbrowse.com.ua/viagra-cena/ukraina>

За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Бізнес-центр «Горизонт парк», тел.: (044)291-60-50.

WUKYGR0215018