

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**Дмитрий Пушкарь:  
Рак предстательной  
железы излечим**

**Клинические  
рекомендации Европейской  
Ассоциации Урологов  
по лечению и ведению  
больных с ненейрогенными  
симптомами нижних  
мочевых путей**

**Хроническая болезнь  
почек – глобальная  
проблема XXI века**

**Современные  
принципы подготовки  
мужчины к зачатию**

**Применение  
информационных  
технологий  
при урологических  
заболеваниях**



**№ 13 (59), 2015**

**Урология  
Нефрология**



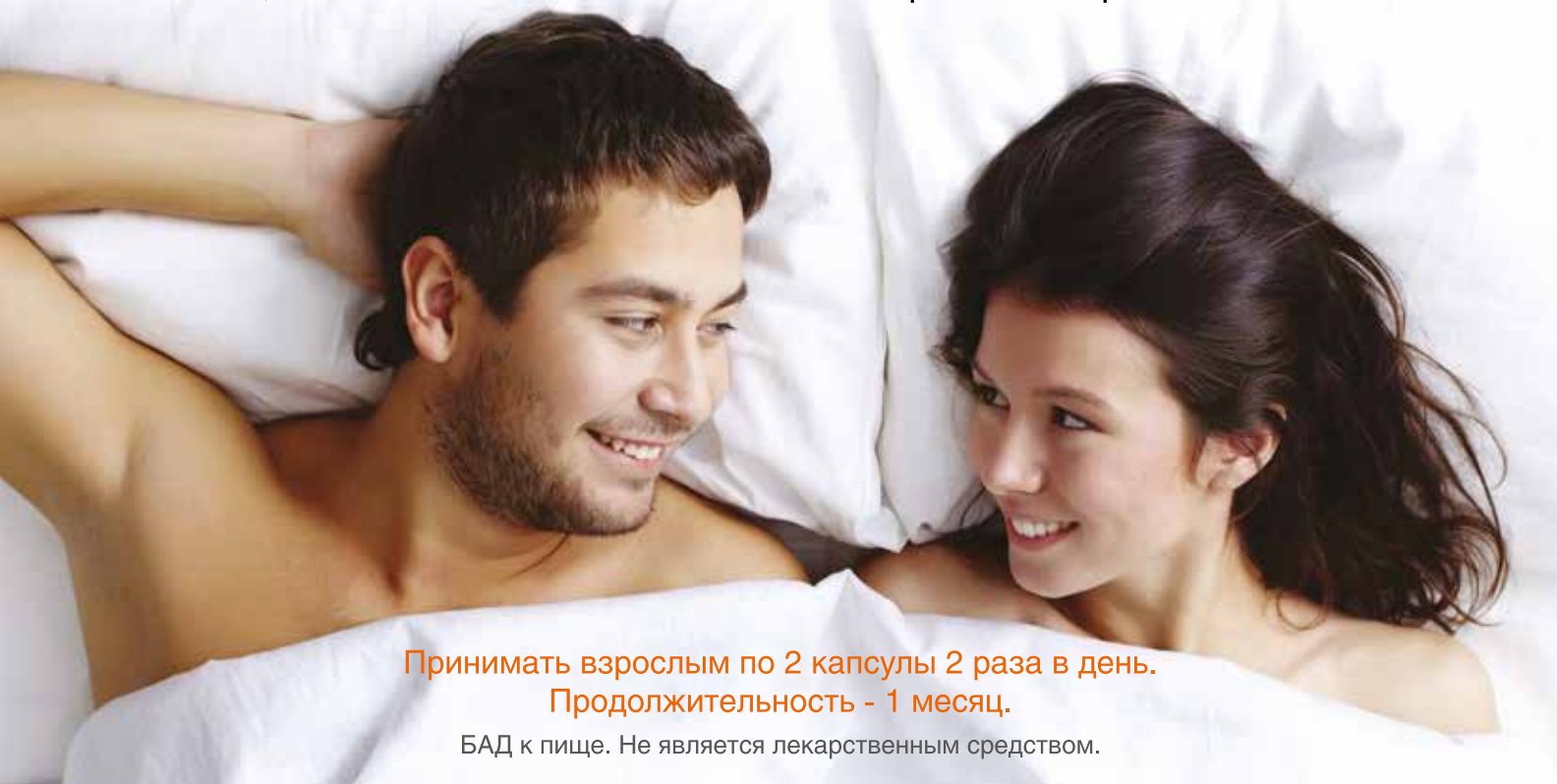
НейроДоз

УДОВОЛЬСТВИЕ – ДОЛЬШЕ!  
ОЩУЩЕНИЯ – ЯРЧЕ!



### У МУЖЧИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ СЕМЯИЗВЕРЖЕНИЕМ:

- ✓ СПОСОБСТВУЕТ УВЕЛИЧЕНИЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ПОЛОВОГО АКТА,
- ✓ ПОВЫШАЕТ КРАСОЧНОСТЬ ОЩУЩЕНИЙ,
- ✓ УЛУЧШАЕТ СЕКСУАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ И ОБЩЕЕ САМОЧУВСТВИЕ.



Принимать взрослым по 2 капсулы 2 раза в день.  
Продолжительность - 1 месяц.

БАД к пище. Не является лекарственным средством.

STADA

Стандарт  
немецких препаратов

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 13 (59), 2015

Урология. Нефрология

Учредитель:  
ТОО «Masters Trade»  
Журнал зарегистрирован  
в Министерстве связи  
и информации РК  
№14418-Ж, свид. о перерегистрации  
от 24.06.2014 г.  
Зарегистрированный тираж:  
4000 экз.  
Территория распространения:  
Республика Казахстан

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

#### Редакционный совет:

Анохина Г.А. (Киев)  
Абсейтова С.Р. (Астана)  
Бекбосынова М.С. (Астана)  
Базарбекова Р.Б. (Алматы)  
Бектаева Р.Р. (Астана)  
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)  
Джусипов А.К. (Алматы)  
Дущанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изатуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузак М.А. (Алматы)  
Каменова С.У. (Алматы)  
Кайшибаева Г.С. (Алматы)  
Козлова И.Ю. (Астана)  
Кузденбаева Р.С. (Алматы)  
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)  
Лепесова М.М. (Алматы)  
Локшин В.Н. (Алматы)  
Мамедов М.Н. (Москва)  
Нургужаев Е.С. (Алматы)  
Пичхадзе Г.М. (Алматы)  
Сейтбаев А.Н. (Алматы)  
Сейсембеков Т.З. (Астана)  
Тогизбаев Г.А. (Алматы)  
Тохтарова Н.Н. (Астана)  
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:  
Карманова Нуртолкын

#### Журналисты:

Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,  
Петрова Оксана

Технический редактор:  
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:  
Тарадай Татьяна

#### Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,  
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка  
текстов возможна только с согласия  
авторов.

При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и  
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи  
не рецензируются и не возвращаются.  
Редакция может не разделять мнения  
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности  
за этику соблюдения авторских прав  
в статьях.

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены  
редакцией об ответственности за  
рекламу незарегистрированных,  
не разрешенных к применению  
Министерством здравоохранения  
и социального развития РК  
лекарственных средств и различных  
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:  
050059 Республика Казахстан  
г. Алматы, пр. Достык, 97Б  
Тел: +7 (727) 327-72-45  
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии  
«Print House Gerona»  
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

#### Уважаемые коллеги!



В очередном номере журнала «Человек и  
Лекарство – Казахстан» мы рассматри-  
ваем проблемы урологии и нефрологии.

О важной социальной значимости про-  
блемы урологических заболеваний гово-  
рит тот факт, что среди трудоспо-  
собного населения наблюдается рост  
инвалидизации. Нужен ли скрининг рака  
предстательной железы? Возможно ли  
точно определить наличие локализо-  
ванной формы рака предстательной  
железы? Какие лекарственные средства  
существуют на сегодняшний день для  
консервативной терапии? Как влияет  
развитие дистанционных технологий на  
образование урологов? На эти и многие

другие вопросы в своем интервью ответит главный уролог МЗ и СР  
РФ, доктор медицинских наук, профессор Д.Ю. Пушкарь.

На страницах журнала вы можете ознакомиться с обзором новых  
клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов по лече-  
нию и ведению больных с симптомами нижних мочевых путей.

В журнале также представлены статьи, в которых предложены но-  
вые и современные способы лечения ГАМП и хронического простати-  
та, раскрываются проблемы мочекаменной болезни и многие другие.  
Для практикующих врачей будет небезынтересна подборка статей,  
рассматривающих клинические случаи.

Кроме того, мы ответим на вопросы: что нужно знать о подготовке  
мужчин к зачатию и есть ли связь между герпесвирусом и мужским  
бесплодием?

Желаем вам, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

Журнал выпускается при спонсорской поддержке  
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»



# СОДЕРЖАНИЕ

## ИНТЕРВЬЮ

Дмитрий Пушкарь: Рак предстательной железы излечим..... 6

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Обзор новых клинических рекомендаций Европейской Ассоциации Урологов по лечению и ведению больных с ненейрогенными симптомами нижних мочевых путей (СНМП и с доброкачественной простатической обструкцией). *Локишин К.Л.* ..... 10

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Применение препарата Полиоксидоний в лечении хронического простатита. *Султанова Е.А.* ..... 18

Применение информационных технологий при урологических заболеваниях.  
*Петров С.В., Корневский Н.А., Серегин С.П., Халилов М.А., Михайлов И.В., Чуклинова Л.В.* ..... 24

Эффективность и безопасность приема дженерика толтероидина (Уротол) в лечении пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. *Цуканов А.Ю.* ..... 28

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: всегда ли происходит выздоровление?  
*Артамонова И.В., Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Борис Г.Д.* ..... 33

## ОБЗОРЫ

Антибактериальная терапия больных хроническим простатитом: поиск выхода из терапевтического «тупика». *Восканян Г.А., Винаров А.З.* ..... 36

## КЛУБ УРОЛОГОВ: ГИПЕРАКТИВНЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ

Антихолинергические препараты для лечения больных с гиперактивным мочевым пузырем. *Мазо Е.Б., Школьников М.Е.* ..... 44

## МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Герпесвирусы и мужское бесплодие: есть ли связь? *Науменко В.А., Куц А.А.* ..... 50

Современные принципы подготовки мужчины к зачатию.  
*Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И.* ..... 56

## КЛУБ НЕФРОЛОГОВ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Хроническая болезнь почек – глобальная проблема XXI века. *Шутов А.М.* ..... 64

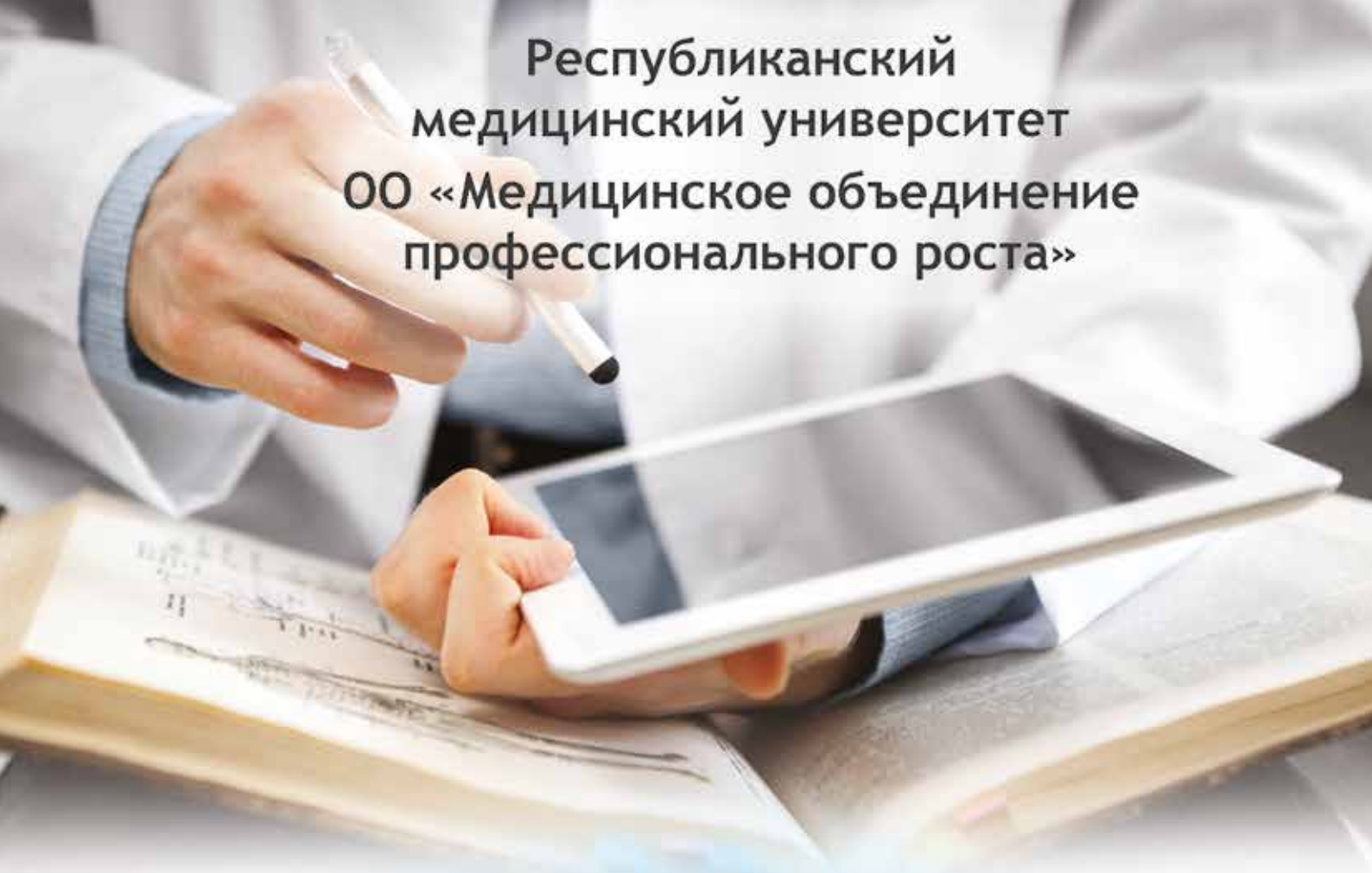
## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Цистэктомия при местном рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии (клинический случай) ..... 70

Клинический случай – врожденный буллезный эпидермолиз с амилоидозом почек.  
*Сабирова А.В., Волосников Д.К., Волянский А.М., Гутова М.Г., Якимова А.В., Корниловская Е.В.* ..... 73

Случай мультифокального фиброза. *Морова Н.А., Совалкин В.И., Игнатьев Ю.Т., Кокухина Н.С., Павлов А.В., Кротова Т.В., Цеханович В.Н.* ..... 76

**НОВОСТИ** ..... 80



Республиканский  
медицинский университет  
ОО «Медицинское объединение  
профессионального роста»

**Дистанционное обучение  
врачей в Казахстане на сайте**

**[www.med-obuch.kz](http://www.med-obuch.kz)**

**ВАМ НЕОБХОДИМО  
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

**Зайдите на сайт и получите  
ДО 20 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ  
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**



# Дмитрий Пушкарь: Рак предстательной железы ИЗЛЕЧИМ



Высокий уровень первичной инвалидизации населения вследствие урологических заболеваний среди лиц трудоспособного возраста свидетельствует о высокой социальной значимости проблемы. Основной причиной инвалидизации являются злокачественные новообразования, удельный вес которых в структуре общей заболеваемости прогрессивно увеличивается во всем мире.

Сегодня рак предстательной железы (РПЖ) является предметом тщательного изучения. Возникают вопросы: как вовремя диагностировать РПЖ? Как провести дифференциальный диагноз с ДГПЖ? Какие современные методы лечения используются российскими урологами? Эти и другие вопросы мы адресовали доктору медицинских наук, заведующему кафедрой урологии Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ), главному урологу МЗ и СР РФ, Заслуженному врачу РФ, Заслуженному деятелю науки РФ, профессору Д.Ю. Пушкарю.

– Дмитрий Юрьевич, какова сейчас общая ситуация с онкоурологическими заболеваниями во всем мире, и в России в частности?

– Онкоурологические заболевания являются одной из наиболее актуальных проблем современности из-за неуклонного роста больных злокачественными новообразованиями мочеполовых органов как во всем мире, так и в нашей стране. Решение этих проблем – задача не только медицинская, но и государственная, поскольку за ростом онкоурологической заболеваемости следует рост смертности и инвалидизации населения.

– Какое место занимает рак предстательной железы в общей статистике онкологических заболеваний?

– За последние три десятилетия частота раковых заболеваний предстательной железы почти удвоилась. Вероятность обнаружения РПЖ у мужчины в возрасте от 40 до 59 лет составляет 1,28%, в возрасте от 60 до 79 лет – 15,6%. В целом около 3% мужчин могут умереть от РПЖ. Это заболевание стоит на втором месте по уровню смертности среди всех злокачественных опухолей в России и США, и показатели эти неуклонно растут. Насколько часто встречается РПЖ? В США он диагностируется каждые 3 мин., каждые 15 мин. 1 человек от него умирает. По данным на 2014 г., общее количество новых случаев заболевания раком простаты в США увеличилось до 233 тыс., что по сравнению с 2000 г. больше на 29%.

Столь широкое распространение рака простаты ставит его в ряд наиболее важных социальных проблем современности. Надо полагать, что в нашей стране ситуация не лучше, хотя таких угрожающих статистических данных нет. Это, скорее всего, связано с отсутствием системы ранней диагностики и медицинского просвещения населения. Основная масса пациентов, которые попадают в нашу клинику, имеют запущенные стадии рака простаты, что не позволяет полностью избавить их от этого заболевания.

– Нужен ли скрининг рака предстательной железы? И возможно ли сегодня точно определить наличие у пациента локализованной формы рака предстательной железы?

– Скрининг рака предстательной железы является предметом широкой дискуссии в медицине. По моему убеждению, идея скрининга РПЖ, безусловно, является позитивным шагом в решении проблемы лечения злокачественных новообразований. Как известно, раннее выявление опухолей является одним из ключевых факторов повышения эффективности лечения. Диспансеризация по своей сути должна быть направлена именно на решение этой задачи, так как она подразумевает обследование всей популяции



и представляет собой обнаружение заболевания на ранней стадии до проявления клинических признаков.

В последнее время в мире отмечается тенденция к выявлению не только локализованного рака простаты у мужчин в возрасте от 45 до 75 лет, но и местно распространенного рака стадии pT3a–pT3b. Этот факт свидетельствует либо о более раннем появлении и агрессивном течении заболевания, либо о недостаточной реализации программы скрининга РПЖ.

### **– Какие на сегодня есть специфичные маркеры, позволяющие выявлять РПЖ на ранних стадиях, а также определять степень его злокачественности?**

– В связи с отсутствием патогномичных симптомов ранних стадий рака простаты диагностика является одной из самых сложных проблем современной онкоурологии. Основная трудность: дифференциальная диагностика рака предстательной железы с доброкачественной гиперплазией, склерозом, туберкулезом, абсцессом простаты, простатитом – заболеваниями, сопровождающимися расстройствами мочеиспускания (учащенное, затрудненное, болезненное мочеиспускание вялой струей мочи, задержка начала мочеиспускания, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря). Велик удельный вес сочетания рака простаты с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом, что снижает чувствительность, специфичность и точность таких известных методов обследования, как ПСА, ПРО, УЗИ или ТРУЗИ, биопсии простаты.

Следует подчеркнуть, что РПЖ является единственной опухолью солидного органа, при диагностике которой методы визуализации играют неосновную роль, а результат биопсии зависит во многом от удачи. Кроме того, РПЖ – это единственная опухоль, когда диагноз может быть установлен в отсутствие каких-либо клинических, радиологических или ультразвуковых проявлений заболевания.

Ранняя диагностика рака предстательной железы невозможна без использования маркеров. Это и саркозин, который превосходит по своему прогностическому значению общий ПСА, и соотношение свободный/общий ПСА у мужчин с общим ПСА менее 4 нг/мл; ряд антигенов, протеомный анализ семенной плазмы, время удвоения ПСА; анализ на проПСА и, в частности, на -2проПСА; многообещающий маркер РПЖ – РСА3. Показатель phi также имеет целый ряд полезных характеристик, которые мы можем использовать в нашей повседневной работе.

Для объективизации наших знаний об опухоли многие исследователи пытаются использовать альтернативные биомаркеры. Их популярность пока невысока, а стоимость тестов весьма значительна. Большинство из них пока недоступны на территории России, но, обсуждая возможности дифференциальной диагностики рака простаты, не говорить о них сегодня уже невозможно. Кроме исследования на ПСА для выяснения необходимости выполнения биопсии может быть использован тест на определение индекса здоровья простаты (Prostate Health Index, PHI). Если биопсия не дала однозначного результата или

зафиксировала наличие ПИН и ASAP, то для принятия решения о необходимости повторной биопсии могут быть использованы ПСА3-тест и ConfirmMDx. Последний из приведенных диагностических тестов «улавливает» близость злокачественных изменений на расстоянии нескольких миллиметров по анализу биохимических показателей доброкачественной ткани, полученной в ходе биопсии. Следует отметить, что стоимость этих тестов довольно высока, а точность далека от 100%. С другой стороны, очевидным плюсом их применения является сокращение количества так называемых «напрасных биопсий», что не только экономически выгодно для здравоохранения, но и позволяет избавить пациентов от ненужных мучений.

Отдельным направлением лабораторной диагностики рака простаты является попытка биохимической оценки степени «клинической значимости» или, иначе говоря, злокачественности опухоли простаты. Какая опухоль требует немедленного активного лечения, а какая не будет развиваться и не причинит своему «хозяину» никаких неудобств в течение долгих лет? Наиболее популярными тестами для ответа на этот вопрос являются OncotypeDX®, Prolaris® и Decipher®. Эти новые диагностические системы сочетают в себе результаты анализа клинической картины и исходов заболеваний с данными детальных иммуногистохимических и биохимических исследований полученной при биопсии ткани простаты. Пока это лишь первые экспериментальные шаги в направлении лабораторной диагностики «клинической значимости» и «степени злокачественности» рака простаты. Их широкое внедрение – дело ближайшего будущего. Сейчас их применяют лишь в отдельных медицинских центрах и лабораториях США и Европы, общепринятыми стандартами они не являются.

Конечно, мы – урологи – хотим, чтобы маркеров рака простаты было больше, и чтобы их информативность была выше.

### **– Какое место занимает фокальная криоабляция в лечении пациентов с РПЖ?**

– В настоящее время при выборе тактики лечения больного раком предстательной железы принято учитывать степень дифференцировки и стадию опухоли, возраст больного и его соматический фон, риск возможных осложнений, а также желание больного и опыт врача. Благодаря прогрессивному развитию медицинской технологии значительно вырос интерес к малоинвазивным методам лечения РПЖ, таким как криоабляция, внутритканевая брахи- и HIFU-терапия. Криоабляция предстательной железы представляет собой абляцию ткани путем локального воздействия очень низкой температуры и является минимально инвазивным, высокоэффективным методом лечения РПЖ, который может применяться как первично, так и в случае рецидива опухоли после лучевой терапии. Фокальная криоабляция предстательной железы позволяет селективно разрушать известный очаг опухоли с сохранением функции органа без снижения качества жизни пациента. Фокальная терапия РПЖ является альтернативой радикальному лечению и активному наблюдению, занимая промежуточное положение между ними. Ввиду отсутствия долгосрочных результатов фо-



кальная криоабляция остается экспериментальным видом лечения. Первая криоабляция предстательной железы с использованием современного оборудования была проведена в России в марте 2010 г. на кафедре урологии МГМСУ. В подавляющем большинстве случаев операция выполнена под эпидуральной или спинномозговой анестезией. Всем больным, согласно протоколу операции, выполнено по 2 цикла замораживания–оттаивания под контролем трансректального УЗИ. Значительное усовершенствование аппаратуры для криодеструкции, использование криоигл меньшего диаметра, температурных датчиков и катетера для согревания слизистой оболочки уретры позволило минимизировать количество осложнений по сравнению с другими методами лечения РПЖ и добиться высокой безрецидивной выживаемости.

**– Каковы возможности роботизированной системы для радикальной простатэктомии?**

– На сегодняшний день во многих странах мира освоена робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РППЭ). Многочисленные работы по изучению и анализу новой техники выполнения РППЭ позволяют выделить преимущества роботической хирургии с точки зрения доказательной медицины. Роботизированная технология обладает всеми преимуществами малоинвазивных методик и превосходит уже широко использующиеся лапароскопические методики.

Благодаря инновационной технологии использования двух видеокамер с целью достижения трехмерной визуализации в оптической системе da Vinci S, создается и обеспечивается эффект «присутствия» в пределах операционного поля. Многократное увеличение облегчает визуализацию, обеспечивая возможность выполнения прецизионной диссекции тканей. Возможность выполнения ультраточной диссекции особенно актуально и важно для обеспечения функциональных и онкологических результатов оперативного вмешательства. Способность четко определять границу тканей различных органов и структур позволяет уверенно выполнять резекцию пораженного раком органа в пределах здоровых тканей, уменьшая, таким образом, вероятность положительного хирургического края. Более того, оптическая система позволяет дифференцировать уретральный сфинктер, сохранение которого позволяет значительно снизить риск недержания мочи в послеоперационном периоде. И, наконец, благодаря эффекту «присутствия», становится возможным визуализировать, дифференцировать и уверенно сохранять дополнительные половые сосуды, осуществлять интрафасциальную технику выделения и сохранения сосудисто-нервных пучков, что существенно увеличивает шанс сохранения эректильной функции.

На сегодня мы имеем опыт выполнения около 1000 радикальных простатэктомий с роботической ассистенцией. Достигнутые результаты схожи с аналогичными, полученными западными специалистами.

К настоящему времени радикальная простатэктомия с роботической ассистенцией приобретает все большую популярность по всему миру. Происходит это благодаря

проведению сравнительного анализа эффективности и безопасности различных доступов для выполнения радикальных операций при раке простаты. При этом становится ясно, что «роботический» подход не только не уступает, но и в некоторых аспектах превосходит традиционную технику открытой радикальной операции.

**– Вы возглавляете Центр оперативной робот-ассистированной и реконструктивной урологии в Москве. Расскажите, пожалуйста, о Центре. Насколько доступна помощь в вашем Центре для иногородних?**

– В соответствии с Приказом Департамента здравоохранения г. Москвы от 29.05.2014 №509 на базе ГКБ №50 создан Центр оперативной робот-ассистированной и реконструктивной урологии. Утверждено Положение о нем. Целью работы Центра является внедрение высокоэффективных методов диагностики и лечения пациентов, нуждающихся в проведении сложных, в том числе реконструктивных оперативных вмешательств на органах мочеполовой системы с применением робот-ассистированной техники, онкоурологических больных, а также пациентов с различными урогинекологическими осложнениями.

Кроме того, мы занимаемся разработкой, внедрением и обновлением образовательных программ подготовки врачей-специалистов, а также разработкой и внедрением методических рекомендаций по профилю работы центров, проведением мониторинга результатов оперативного лечения с применением робот-ассистированной техники. В нашем Центре диагностическая лаборатория, лаборатория уроморфологии, 3 операционных, стационар на 250 урологических коек. 65 высококвалифицированных врачей, обученный средний медицинский персонал. Врачи (урологи, гинекологи, хирург), 3 операционные сестры прошли обучение в крупнейших европейских центрах роботизированной хирургии под руководством преподавателей.

С применением робот-ассистированной технологии мы можем отправлять пациента после операции домой через два-три дня.

В Центре оказывают специализированную помощь россиянам, имеющим на руках паспорт и страховой полис, независимо от прописки.

**– Какие на сегодняшний день лекарственные средства для консервативной терапии могут стать альтернативой оперативному вмешательству?**

– Прорыв в лечебных технологиях связан с препаратами финастерида. Прием этих препаратов приводит к уменьшению размеров предстательной железы у подавляющего большинства больных. Уже в 1996 году профессор Лепор заявил, что аденома простаты – это нехирургическое заболевание. И где же аденомэктомия? Я не буду подробно говорить о роли аденоблокаторов в современной урологии, поскольку это огромный раздел науки. Скажу лишь, что эти препараты дали возможность мочиться больным с аденомой предстательной железы и



часто позволяют избежать операции. Но, к сожалению,  $\alpha$ -адреноблокаторы подходят не всем больным, они не дают стопроцентного успеха.

Еще одно открытие, удостоенное Нобелевской премии, – это доказательство гормональной зависимости рака предстательной железы. В результате стали широко применяться эндокринные препараты для лечения РПЖ, такие как антиандрогены и аналоги рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (люлиберина). Их использование продлевает жизнь больных на тридцать пять – сорок месяцев. Это огромное достижение фармакотерапии!

**– На научно-практических форумах активно обсуждается эффективность «квартета здоровья» в состав которого входит омега-3-ПНЖК. Насколько важна роль омега-3-ПНЖК в комплексной терапии урологических патологий?**

– И в нашей стране, и в Западной Европе увеличивается избыточное потребление животных жиров. И от этого никуда не деться: мы живем полгода в зиме, и животные жиры для нас необходимый продукт. Мясо, колбасы. Мы к ним привыкли, считаем их необходимыми. А вот, люди, живущие в Китае, в Японии, страдают раком простаты в разы меньше. Почему? Они животные жиры практически не употребляют, они употребляют рыбу, морепродукты, содержащие омега-3-ПНЖК. Поэтому, на мой взгляд, использование омега-3-ПНЖК целесообразно.

**– Врачи-урологи являются одними из самых активных пользователей интернета и мобильных приложений (проекты Uroweb.ru, Uro.TV, UroEdu.ru, Uro+, Академия амбулаторной урологии). Ваше отношение к развитию дистанционных технологий в образовании урологов, насколько они эффективны?**

– Действительно, на сегодня в нашей сфере активно внедряются современные информационные технологии, развивается госпитальная информационная PACS-система. Для обучения врачей различным видам эндоскопических и лапароскопических оперативных вмешательств на органах мочеполовой системы, а также диагностических и лечебных манипуляций на сосудах, мы используем виртуальные компьютерные тренажеры. Современный телекоммуникационный комплекс позволяет транслировать операции, проводить медицинские консультации, лекционную и образовательную работу в режиме реального времени.

В 2014 году активно продолжилось развитие дистанционных технологий в образовании урологов. Так, силами МООУ «Интернет форума урологов», ФГБУ «НИИ урологии» МЗ РФ и Гиссенского университета (Германия) был проведен курс дистанционного образования «Андрология» длительностью 500 часов (3 блока) и включивший в себя 90 лекций ведущих отечественных и мировых специалистов в области андрологии.

Поэтому в 21 веке без современных информационных технологий не обойтись.

**– Юрий Дмитриевич, в чем преимущества аналога робота da Vinci, разработанного сотрудниками кафедры урологии МГМСУ, АО «Медицина» и Института ИКТИ РАН? И когда он появится на вооружении у урологов?**

– Прежде всего подчеркну, что наш аппарат, не копия da Vinci, т.к. разработана принципиально другая конструкция, она – патенточистая, до сегодняшнего дня не имеет аналогов.

Наша технология позволяет сделать робот компактным, дешевым, а самое главное – располагать его в стандартной операционной. При этом он на два порядка точнее, чем da Vinci.

В российской технологии использованы инновационный манипулятор, новая числовая система управления (чего нет в мире ни у одного робота); числовая система контроля хирурга (чего тоже нет в мире), и сейчас специалисты разрабатывают специальный инструмент для российского робота, который также патенточистый, – отличается от инструмента da Vinci.

Относительно появления в клинике, пока не могу точно сказать, т.к. это связано с чисто организационными сложностями.

**– Как Вы оцениваете роль уролога на качество жизни пациента?**

– Урологи получили уникальные, редко встречающиеся в медицине возможности лечить и излечивать. Так, например, мы сегодня можем полностью вылечить рак предстательной железы, полностью излечить аденому простаты, полностью устранить недержание мочи. Далеко не все специалисты могут похвастаться такой эффективностью терапии. И это большое дело, поэтому, если говорить о роли уролога в данном аспекте, то да – она особая.

В настоящее время происходит существенное старение населения, особенно в развитых странах. Однако продолжительность жизни человека не может увеличиваться бесконечно, естественный предел, вероятно, лежит в области восьмидесяти пяти – девяноста лет. Надо сказать, что урологи уже и сейчас знают, как лечить таких пожилых больных, поскольку урология всегда занималась этой проблемой. В то же время многое в качестве этого периода жизни зависит не только от врачей, но и от самого пациента. Он должен четко понимать свою роль в процессе и качестве своего собственного старения. Мне вообще нравятся те пациенты, которые хорошо информированы обо всем происходящем в медицинском мире, которые приходят к врачу с конкретными, обоснованными требованиями. Но и современный врач должен знать и уметь достаточно много, чтобы удовлетворить запросы своих больных. Важно готовить урологов с хорошим образованием, с высокой культурой. Ведь старые люди требуют к себе особого отношения. Воспитание таких урологов я рассматриваю как свою обязанность профессора и заведующего кафедрой.

**Спасибо за беседу.**

*Вопросы задавала Айгуль Рахметова*

# Обзор новых клинических рекомендаций Европейской Ассоциации Урологов по лечению и ведению больных с ненейрогенными симптомами нижних мочевых путей (СНМП и с доброкачественной простатической обструкцией)



Локшин К.Л.  
Урологическое отделение Клинического госпиталя «Лапино», г. Москва  
НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека  
Первого Московского государственного медицинского университета  
им. И.М. Сеченова, г. Москва

В марте 2013 года в официальном печатном органе Европейской Ассоциации Урологов, в журнале *European Urology*, были опубликованы новейшие клинические рекомендации по лечению и ведению больных с доброкачественной гиперплазией простаты. В этих клинических рекомендациях в отношении больных с гиперплазией простаты использовано определение: «больные с ненейрогенными симптомами нижних мочевых путей (СНМП) и с доброкачественной простатической обструкцией». Мы представляем первый русскоязычный обзор данных клинических рекомендаций. Обзор содержит в сжатом виде исключительно информацию, представленную в оригинальной статье журнала *European Urology*, без собственных дополнений или комментариев.

Экспертный совет подготовил данные клинические рекомендации, проведя анализ исследований, опубликованных в медицинских базах данных PubMed, Medline, Web of Science и Cochrane в период с 1966 г. по 31 октября 2012 года.

Стандартно в рекомендациях была использована Оксфордская классификация уровня доказательности (табл. 1) и градации/степени рекомендаций (табл. 2).

Экспертный комитет планирует производить обновление данных рекомендаций каждые 2 года.

## 1. Клинические рекомендации по динамическому наблюдению

*Динамическое наблюдение* показано при незначительных (International Prostate Symptom Score – IPSS ≤7) или умеренных (IPSS 8–19) СНМП, не доставляющих пациенту ощутимого беспокойства.

Противопоказано при наличии осложненной ДГПЖ (абсолютных показаний к оперативному лечению, см. раздел рекомендаций, посвященный хирургическому лечению).

Динамическое наблюдение подразумевает периодические обследования больного, образование/ин-



Таблица 1. Оксфордская классификация уровней доказательности

Уровень	Тип данных
1a	Данные, полученные путем мета-анализа рандомизированных исследований
1b	Данные, полученные на основании хотя бы одного рандомизированного исследования
2a	Данные, полученные на основании данных одного контролируемого нерандомизированного исследования
2b	Данные, полученные на основании по крайней мере одного хорошо спланированного квазиэкспериментального исследования
3	Данные, полученные в ходе описательных исследований, исследования «случай-контроль», сравнительных исследований, корреляционных исследований и описаний клинических случаев
4	Данные заключений экспертных комитетов и мнения признанных специалистов

Таблица 2. Оксфордская классификация степени рекомендаций

Степень	Основание рекомендаций
A	Основаны на клинических исследованиях хорошего качества, включающих хотя бы одно рандомизированное исследование
B	Основаны на данных хорошо организованных клинических исследований, не включающих рандомизированные клинические исследования
C	Сформулированы, несмотря на отсутствие качественных клинических исследований в данной области

формирование пациента и предоставление рекомендаций по образу жизни, включая:

- ограничение приема жидкостей (например, на ночь)
- снижение потребления алкоголя и кофеиносодержащих напитков
- использование методик расслабления при мочеиспускании и двойного мочеиспускания
- «поддаивание» уретры во избежание подтекания мочи после мочеиспускания
- методики отвлечения внимания и тренировка мочевого пузыря (при ургентных симптомах)
- оценку и смену времени приема сопутствующих препаратов (например, диуретиков)
- обеспечение помощи при нарушениях координации, подвижности или психического состояния
- лечение запоров

## 2. Клинические рекомендации по медикаментозной терапии

2.1. *Антагонисты альфа-1-адренорецепторов (альфа-1-адреноблокаторы)* являются препаратами первой линии, показаны при умеренных и выраженных СНМП (1a, A).

В настоящее время в клинической практике используются 5 препаратов данной группы: альфузин, доксазозин, силодозин, тамсулозин, теразозин.

Препараты имеют сходную эффективность и быстрое начало действия, способны улучшать как симптомы накопления, так и симптомы опорожнения.

При использовании альфа-1-адреноблокаторов имеет место снижение балла IPSS в среднем на 30–40%, повышение  $Q_{max}$  в среднем на 20–25%. Размер простаты не оказывает существенного влияния на эффективность.

Альфа-1-адреноблокаторы не уменьшают размер простаты и не снижают риск ОЗМ.

При постоянном приеме антагонистов альфа-1-адренорецепторов, снижение балла IPSS и повышение  $Q_{max}$  сохраняется на протяжении, как минимум, 4-х лет.

Отличия в переносимости препаратов данной группы обусловлены их фармакокинетикой и степенью селективности.

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями являются: астения, головокружение и ортостатическая гипотензия. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний, а также прием вазоактивных препаратов повышают риски развития нежелательных явлений (НЯ). Установлено, что риск гипотензии при приеме силодозина сравним с таковым у плацебо. При использовании тамсулозина описано развитие интраоперационного синдрома атоничной радужки.

В систематическом обзоре установлено, что альфа-1-адреноблокаторы не оказывают негативного влияния на либидо. Препараты способны несколько улучшать эректильную функцию, но иногда приводят к нарушениям эякуляции (уменьшение объема или исчезновение эякулята). Наиболее часто нарушения эякуляции регистрируются при приеме силодозина.

2.2. *Ингибиторы 5-альфа-редуктазы* показаны при умеренных и выраженных СНМП и при объеме простаты более 40 см куб., ПСА >1,4 нг/мл (**1b, A**).

В настоящее время в клинической практике используются 2 препарата данной группы: дутастерид и финастерид. Финастерид ингибирует 5-альфа-редуктазу 2 типа, дутастерид – как 2-ого, так и 1-ого типа.

Препараты имеют сходную клиническую эффективность, и для них характерно медленное развитие эффекта. После 2–4 лет лечения ингибитором 5-альфа-редуктазы имеет место снижение балла IPSS в среднем на 15–30%, снижение объема простаты в среднем на 18–28%, повышение  $Q_{max}$  в среднем на 1,5–2,0 мл/с. Установлено также, что чем больше исходный объем простаты, тем выше эффективность препаратов данной группы. У больных с V простаты >30 см<sup>3</sup> эффективность дутастерида по уменьшению СНМП не уступает/превосходит таковую у тамсулозина.

В отличие от альфа-1-адреноблокаторов ингибиторы 5-альфа-редуктазы способны снижать риск прогрессирования ДГПЖ за счет уменьшения риска острой задержки мочи (ОЗМ) и риска хирургического лечения (**1b, A**). На фоне приема ингибиторов 5-альфа-редуктазы риск развития ОЗМ снижается на 57–68%, риск оперативного лечения – на 34–64%.

Наиболее частые НЯ: снижение либидо, эректильная дисфункция, редко – гинекомастия, эякуляторные нарушения.

2.3. *Антагонисты мускариновых рецепторов (М-холиноблокаторы)* показаны при умеренных и выраженных СНМП – преимущественно при симптомах накопления (**1b, B**).

В настоящее время в клинической практике используются 6 препаратов данной группы: дарифенацин, фезотеродин, оксibuтинин, пропиверин, солифенацин, толтеродин и хлорид троспия. Препараты имеют сходную эффективность и переносимость. Однако исследований по длительному их применению пока нет. Назначать М-холиноблокаторы надо с осторожностью, с регулярной оценкой IPSS и объема остаточной мочи.

Имеется небольшое количество исследований по изучению монотерапии антагонистами мускариновых рецепторов у больных с простатической обструкцией и гиперактивностью мочевого пузыря (ГМП). В исследовании толтеролина и тамсулозина – в группе толтеролина было отмечено только снижение частоты ургентного недержания. Лучше эффект от терапии М-холиноблокаторами у больных с маленькими простатами и при ПСА <1,3 нг/мл.

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями являются: сухость во рту (<16%), запоры (<4%), затруднение мочеиспускания (<2%),

назофарингит (<3%), головокружение (<5%). При отсутствии простатической обструкции прием антагонистов мускариновых рецепторов сопряжен с частотой ОЗМ, не отличающейся от таковой при приеме плацебо (0–1,3% и 0–1,4%, соответственно).

2.4. *Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5)* показаны при умеренных и выраженных СНМП (и накопления, и опорожнения) в сочетании или без ЭД (**1b, A**).

У больных с гиперплазией простаты в рандомизированных контролируемых исследованиях изучались силденафил, тадалафил и варденафил. Однако только тадалафил 5 мг зарегистрирован для лечения СНМП.

По данным мета-анализа терапия ингибитором ФДЭ-5 в сравнении с плацебо приводит к значимому снижению суммарного балла IPSS (-2,8 балла) без влияния на  $Q_{max}$ . При использовании тадалафила субъективное улучшение отмечается достаточно быстро – через 1 неделю с начала приема. Тадалафил 5 мг у больных ДГПЖ снижает балл IPSS на 22–37%.

В одном из последних исследований, не включенном в упомянутый мета-анализ, при лечении тадалафилом имело место статистически значимое увеличение  $Q_{max}$ , по сравнению с плацебо (+2,4 мл/с). Тадалафил не оказывал значимого влияния на объем остаточной мочи.

Наиболее выраженный эффект от терапии ингибиторами ФДЭ-5 отмечается у более молодых пациентов с низким индексом массы тела и с тяжелыми СНМП.

Влияние ингибиторов ФДЭ-5 на прогрессирование заболевания и на объем простаты пока не изучено.

Наиболее частые НЯ: головные боли, боль в спине, головокружения, диспепсия. Препараты противопоказаны при приеме нитратов, активаторов калиевых каналов и альфа-1-адреноблокаторов; при перенесенном менее 3 мес. назад инфаркте миокарда или менее 6 мес. назад инсульте; при сердечной недостаточности более чем 2 стадии (по NYHA); при гипотензии и нестабильном артериальном давлении; при значительной печеночной или почечной недостаточности; при передней ишемической офтальмопатии в анамнезе.

#### 2.5. *Фитотерапия.*

Наиболее широко используются экстракты *Cucurbitapepo*, *Hypoxisrooperi*, *Pygeum africanum*, *Secale cereale*, *Serenoa repens*, *Utricularia*.

Проблематичным представляется, что разные производители используют различные методы экстрагирования и в препаратах могут быть неодинаковые концентрации активных компонентов.

По данным мета-анализа при использовании



экстракта *Pygeum africanum* при сравнении с плацебо в 2 раза чаще имело место симптоматическое улучшение (в исследованиях, однако, не применялся IPSS).

По данным мета-анализа при использовании экстракта *Cesalceae* (пыльцы) положительный эффект отмечался в 2 раза чаще, чем при приеме плацебо.

По данным мета-анализа при использовании экстракта *Serenoa repens* последний не превосходил плацебо, финастерид или тамсулозин по действию на балл IPSS (сходная эффективность в исследованиях с финастеридом и тамсулозином может расцениваться, как эквивалентность лечебного эффекта).

В связи с гетерогенностью препаратов, несовершенством регуляторной базы и существенными методологическими недостатками опубликованных исследований и мета-анализов экспертный совет не может дать сколь-либо определенных рекомендаций по использованию растительных экстрактов для лечения СНМП у мужчин.

2.6. Аналог вазопрессина (десмопрессин) может быть использован для лечения ноктурии, обусловленной ночной полиурией (**1b, A**).

По данным мета-анализа при приеме десмопрессина в сравнении с плацебо имеет место статистически значимое снижение количества ночных мочеиспусканий и увеличение продолжительности сна без пробуждения.

Наиболее частые НЯ: головная боль, тошнота, диарея, боль в животе, головокружение, сухость во рту, гипонатриемия (5–7,6%), периферические отеки (2%), гипертензия (5%).

При назначении десмопрессина необходимо ограничение приема жидкостей за 1 час до и в течение 8 часов после приема, контроль уровня натрия в крови на 3, 7 сутки и затем регулярно.

### 2.7. Комбинированная терапия

2.7.1. Комбинированная терапия альфа-1-адреноблокатором и ингибитором 5-альфа-редуктазы показана при умеренных и выраженных СНМП, увеличенной простате, сниженной  $Q_{max}$  (другими словами, при высоком риске прогрессирования гиперплазии простаты) (**1b, A**).

Данная комбинированная терапия эффективней монотерапии каждым из препаратов в снижении балла IPSS и увеличении  $Q_{max}$ . Комбинированная терапия ингибитором 5-альфа-редуктазы и альфа-1-адреноблокатором в сравнении с монотерапией тамсулозином обеспечивает существенное снижение риска прогрессирования ДГПЖ (на 66%), ОЗМ (на 67,8%), необходимости хирургического лечения по поводу ДГПЖ (на 70,6%), симптоматического ухудшения (на 41,3%) (4 года наблюдения).

2.7.2. Комбинированная терапия альфа-1-адреноблокатором и М-холиноблокатором может быть

назначена при умеренных и выраженных СНМП, когда монотерапия альфа-1-АБ или М-ХБ недостаточно эффективна в отношении симптомов накопления (**2b, B**).

Эта комбинация препаратов более эффективна, чем монотерапия альфа-1-АБ или плацебо в уменьшении частоты мочеиспусканий и эпизодов ургентного недержания, ночной поллакиурии и суммарного балла IPSS.

У больных с СНМП и с гиперактивностью детрузора при сохранении СНМП на фоне терапии альфа-1-АБ добавление М-ХБ существенно снижает степень выраженности симптомов.

На фоне комбинированного лечения несколько чаще, чем при монотерапии, встречаются сухость во рту и нарушения эякуляции. Также при комбинированном лечении установлено клинически незначимое увеличение объема остаточной мочи, при этом риск ОЗМ остается низким.

Данный вид терапии должен с осторожностью назначаться при инфравезикальной обструкции – рекомендуется динамический контроль объема остаточной мочи.

## 3. Клинические рекомендации по хирургическому лечению

3.1. Трансуретральная резекция простаты (ТУРП) и трансуретральная инцизия простаты (ТУИП)

ТУРП – стандарт хирургического лечения умеренных/выраженных СНМП при объеме простаты 30–80 см<sup>3</sup> (**1a, A**).

Инцизия – стандарт хирургического лечения умеренных/выраженных СНМП при объеме простаты <30 см<sup>3</sup> и при отсутствии средней доли (**1a, A**).

По данным мета-анализа (20 рандомизированных исследований, до 5 лет наблюдения) эффективность ТУРП следующая:  $Q_{max}$  (+162%), IPSS (-70%), QoL (-69%), Восст. (-77%). Отдаленные результаты после ТУРП хорошие. Неудачи лечения чаще связаны с гиперактивностью, а не с инфравезикальной обструкцией.

По данным мета-анализа (включено 6 иссл.) частота повторных операций составляет 18,4% после инцизии и 7,2% после ТУРП.

До операции обязательно лечение мочевой инфекции.

Частота осложнений растет с увеличением объема простаты. Ближайшие осложнения после ТУРП: летальность – 0,1%, ТУР-синдром – 0,8%, необходимость гемотрансфузии – 2%, ОЗМ – 4,5%, тампонада – 4,9%, мочевиная инфекция – 4,1%. Отдаленные осложнения после ТУРП: недержание мочи – 2,2%, ОЗМ, инфекция, склероз шейки – 4,7%, стриктура уретры – 3,8%, ретроградная эякуляция – 65,4%, ЭД – 6,5%.

Осложнения после инцизии: ближайшие – ТУР-синдром – 0%, гемотрансфузия – 0%; отдаленные – стриктура уретры – 4,1%, ретроградная эякуляция – 18,2%.

**3.2. Биполярная трансуретральная резекция простаты.**

Ближайшие и среднесрочные результаты биполярной трансуретральной резекции простаты аналогичны таковым при монополярной ТУРП (**1a, A**).

По сравнению с монополярной ТУРП у биполярной ТУРП меньшая частота ранних осложнений: нет ТУР синдрома, ниже частота кровотечений, тампонад, меньше продолжительность катетеризации (**1a, A**).

**3.3. Открытая аденомэктомия** является стандартом хирургического лечения умеренных/выраженных СНМП при объеме простаты более 80 см куб (**1b, A**). В то же время, она является самым инвазивным и морбидным методом хирургического лечения гиперплазии простаты (**1b, A**).

Только энуклеация гольмиевым лазером достигает сходной с открытой аденомэктомией результативности при меньшей частоте осложнений.

Эффективность открытой аденомэктомии следующая:  $Q_{max}$  (+375%), IPSS (-63–86%), QoL (-60–87%), Вост. (-86–98%).

Ближайшие осложнения: летальность – 0,25%, необходимость гемотрансфузии – 7–14%.

Отдаленные осложнения: недержание мочи – 10%, склероз шейки или стриктура уретры – 6%.

**3.4. Трансуретральная микроволновая терапия (ТУМТ)** позволяет достигать улучшения СНМП, сходное с ТУРП при меньшей морбидности, но и при меньшем улучшении параметров мочеиспускания (**1a, A**). Продолжительность эффекта после ТУМТ короче, а частота повторных вмешательств выше по сравнению с ТУРП (**1a, A**).

Перед проведением ТУМТ обязательна уретроцистоскопия для исключения средней доли и точного определения протяженности простатического отдела уретры. Для выполнения ТУМТ не требуется анестезия – манипуляция показана больным с высоким анестезиологическим риском. Результат вмешательства хуже при маленьких простатах и при невыраженной симптоматике. Эффективность ТУМТ следующая:  $Q_{max}$  (+75%), IPSS (-65%).

По сравнению с ТУРП после микроволновой термотерапии больше продолжительность катетеризации, выше частота дизурии и ОЗМ.

При этом, ниже частота гематурии, тампонады, гемотрансфузии, ТУР-синдрома, стриктуры уретры, склероза шейки и эректильной дисфункции.

**3.5. Трансуретральная игольная абляция простаты** позволяет достигать улучшения СНМП

сходного с ТУРП при меньшей морбидности, но и при меньшем улучшении параметров мочеиспускания (**1a, A**). Продолжительность эффекта игольной абляции по сравнению с ТУРП меньше, а частота повторных вмешательств выше (**1a, A**).

Для проведения процедуры требуется местная анестезия и седация больного. При V простаты >75 см<sup>3</sup> и при большой средней доле результаты данного вмешательства неудовлетворительные.

Эффективность трансуретральной игольной абляции:  $Q_{max}$  (+70%), IPSS (-50%).

Частота повторных вмешательств составляет 19,1%, частота ОЗМ – 13–42% (1–3 день), в первые 4–6 недель имеет место высокая частота симптомов накопления.

По сравнению с ТУРП после игольной абляции ниже частота гематурии, инфекции, тампонады, гемотрансфузии, ТУР-синдрома, стриктуры уретры, недержания мочи, ЭД и нарушений эякуляции.

**3.6. Гольмиевая лазерная энуклеация** является стандартом хирургического лечения умеренных/выраженных СНМП при объеме простаты более 80 см<sup>3</sup> (**1b, A**).

По объективным и субъективным параметрам эффективности у больных с умеренными и выраженными СНМП гольмиевая лазерная энуклеация является альтернативой ТУРП (**1a, A**).

Данная операция имеет сходные с открытой аденомэктомией отдаленные результаты при существенно меньшей морбидности.

При сравнении с ТУРП: продолжительность гольмиевой энуклеации больше, степень улучшения симптоматики сходная или выше, а  $Q_{max}$  (через 1 год после операции) значительно выше.

Ближайшие осложнения гольмиевой энуклеации: летальность – 0,05%, гемотрансфузия – 1%, инфекция – 2,3%. Отдаленные осложнения: стриктура шейки – 0,8%, стриктура уретры – 3,2%, повторная операция – 2,8%

Гольмиевая энуклеация безопасна при приеме антикоагулянтов.

По сравнению с ТУРП: при гольмиевой энуклеации короче время катетеризации, меньше кровопотеря и частота гемотрансфузии.

**3.7. Выпаривание простаты зеленым (532 нм) лазером** по объективным и субъективным параметрам эффективности у больных с умеренными и выраженными СНМП является альтернативой ТУРП (**1a, A**). Среднесрочные функциональные результаты выпаривания зеленым лазером сравнимы с таковыми после ТУРП (**1b, A**).

Интраоперационная безопасность выпаривания зеленым лазером выше, чем у ТУРП (**1b, A**); рассматриваемое вмешательство целесообразно у



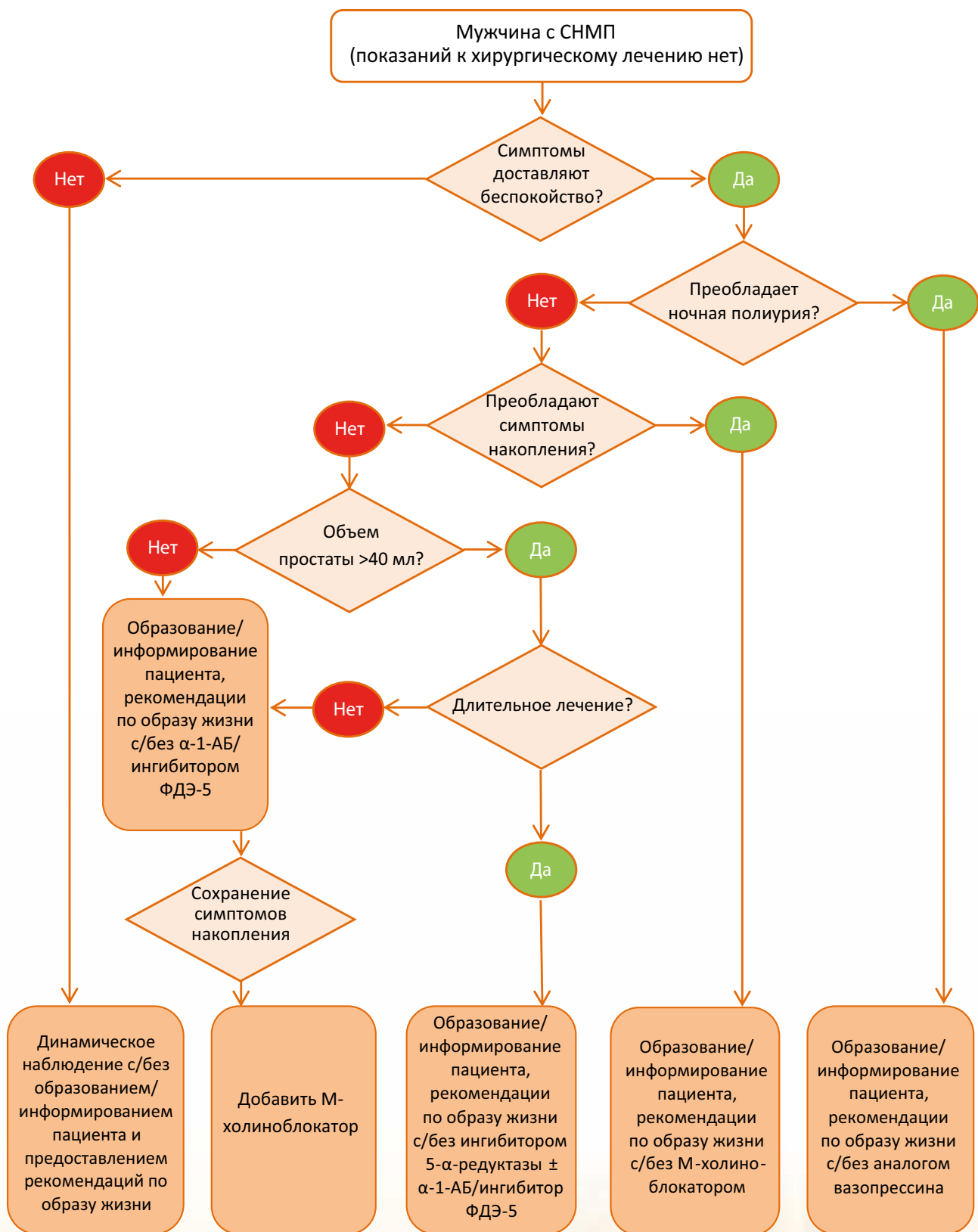


Рисунок 1. Алгоритм выбора консервативного/медикаментозного метода лечения у больного с СНМП

пациентов, получающих антикоагулянты и с высоким кардио-васкулярным риском (3, В).

Частота повторных вмешательств после выпаривания зеленым лазером 8,9–14,8%.

По сравнению с ТУРП: больше время операции; меньше продолжительность катетеризации, госпитализации; ниже частота гемотрансфузии, тампонады; сходная частота ОЗМ, инфекции, стриктуры уретры, шейки мочевого пузыря.

**3.8. Выпаривание простаты диодным лазером.** После операций с использованием диодного лазера в краткосрочной перспективе имеет место объективное и субъективное улучшение мочеиспускания (3, С).

С использованием диодного лазера может производиться контактная или бесконтактная вапоризация, а также энуклеация гиперплазии простаты.

В настоящее время нет рандомизированных исследований по сравнению с ТУРП и открытой аденомэктомией.

В одном рандомизированном исследовании получены сходные результаты энуклеации диодной энуклеации и биполярной ТУРП.

При операциях с использованием диодного лазера нет интраоперационных кровотечений.

По сравнению с выпариванием зеленым лазером: чаще дизурия из-за отхождения струпа, выше частота повторных вмешательств по поводу сужения шейки и обструкции струпом (33% vs 4%), выше частота стрессового недержания мочи (9,1% vs 0%). Выпаривание простаты диодным лазером может быть рекомендовано в качестве стандартного лечения гиперплазии простаты.

**3.9. Хирургическое лечение с использованием тулиевого лазера.** Вапорезекция тулиевым лазером может быть альтернативой ТУРП при простате малых и средних размеров (1b, А).

В краткосрочной и среднесрочной перспективе после выпаривания тулиевым лазером имеет место объективное и субъективное улучшение мочеиспускания (3, С).

Тулиевый лазер представляется безопасным с точки зрения интраоперационных осложнений и возможностей гемостаза (3, С).

С использованием тулиевого лазера может производиться вапоризация, вапорезекция, вапознуклеация и энуклеация аденомы простаты.

К настоящему времени проведено мало рандомизированных исследований по сравнению операций с использованием тулиевого лазера с ТУРП и нет исследований по сравнению с открытой аденомэктомией.

Максимальный период наблюдения после операций – 18 мес.

Результаты тулиевой энуклеации (по параметрам IPSS,  $Q_{max}$ , Vост.) сравнимы с таковыми после гольмиевой энуклеации. При тулиевой энуклеации отмечена сходная с гольмиевой энуклеацией продолжительность операции, при меньшей кровопотере.

Частота стриктур уретры после тулиевой вапорезекции – 1,6–1,9%, сужения шейки – 1,8%, повторных вмешательств (6–12 мес.) – 0–7,1%.

**3.10. Простатические стенты** являются альтернативой катетеризации у пациентов с противопоказаниями к оперативному лечению (3, С).

При использовании стента UroLume: снижение IPSS – на 10–12,4 баллов, повышение  $Q_{max}$  – на 4,2–13,1 мл/с.

При установке стента MemoCath: снижение IPSS – на 11–19 баллов, повышение  $Q_{max}$  – на 3–11 мл/с.

Применение простатических стентов сопряжено с высоким риском миграции, инкрустации и усиления СНМП.

**3.11. Новые хирургические методики.**

**3.11.1. Интрапростатическое введение этанола** – при умеренных/выраженных СНМП – экспериментальная методика, может использоваться только в клинических исследованиях (3, С).

Позволяет достигать снижения суммарного балла IPSS на 6,7–16,5 баллов, повышения  $Q_{max}$  – на 3,2–11 мл/с.

Высокая частота повторных вмешательств – 41% в течение 1 года наблюдения.

Для проведения вмешательства требуется местная анестезия с седацией, региональная или общая анестезия.

Осложнения: боли в промежности, симптомы накопления (до 40%), гематурия (до 40%), инфекция и ОЗМ.

**3.11.2. Интрапростатическое введение ботулинического токсина** при умеренных/выраженных СНМП – экспериментальная методика, может использоваться только в клинических исследованиях (3, С). Приводит к уменьшению объема простаты. Продолжительность эффекта от 3 до 30 мес.

В самом большом рандомизированном исследовании по IPSS, QoL и  $Q_{max}$  отличий от плацебо нет.

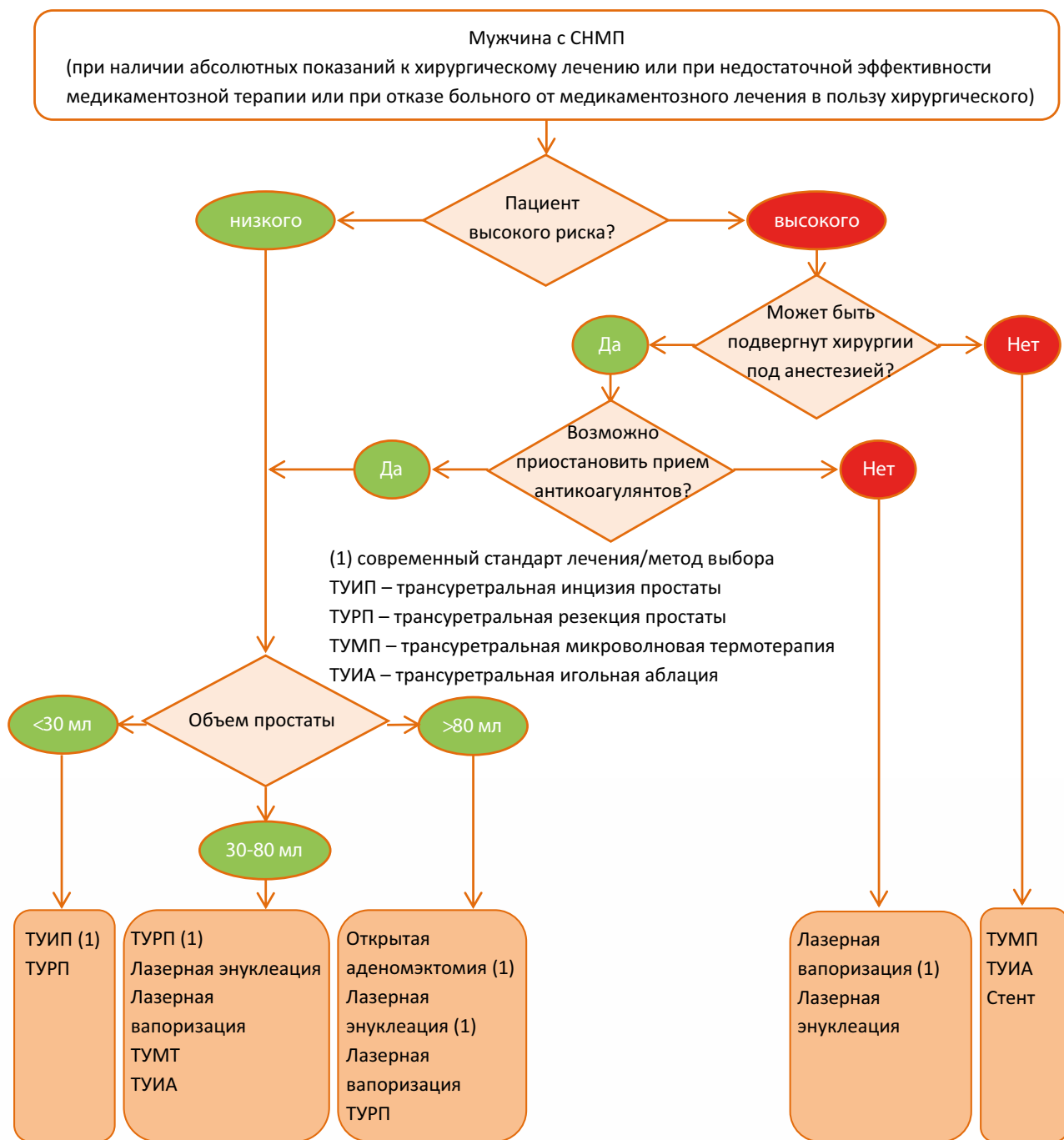
Хорошо переносится.

Необходимы дополнительные исследования.

### Выбор метода лечения

Представляем предлагаемые экспертами Европейской Ассоциации Урологов алгоритмы консервативного медикаментозного (рис. 1) и оперативного лечения (рис. 2) больных с СНМП.





**Рисунок 2. Алгоритм выбора оперативного метода лечения у больного с СНМП**

Оперативное лечение абсолютно показано больным с:

- рецидивирующей инфекцией мочевых путей,
- повторившейся после удаления катетера или с рецидивирующей острой задержкой мочи,
- парадоксальной ишурией,
- устойчивой к терапии макрогематурией,
- двусторонним уретерогидронефрозом с почечной недостаточностью (или без нее),
- камнями мочевого пузыря,
- дивертикулом мочевого пузыря больших размеров,
- обусловленными инфравезикальной обструкцией, гиперплазией простаты.

*Впервые опубликовано в журнале «Вестник урологии», №3, 2013 г., стр. 50–62.*

# Применение препарата Полиоксидоний в лечении хронического простатита\*



Султанова Е.А.  
Российско-израильский медицинский центр «РАМБАМ», г. Москва

## Введение

Согласно наиболее часто используемой в настоящее время классификации, предложенной Национальным институтом здоровья США и Национальным институтом по проблемам диабета, питания и болезней почек США (1995) и одобренной Европейской международной согласительной комиссией по проблемам простатита, выделяют:

- Острый бактериальный простатит.
- Хронический бактериальный простатит.
- Синдром хронической тазовой боли (СХТБ):
- Воспалительный СХТБ (лейкоциты в эякуляте, моче, секрете простаты);
- Невоспалительный СХТБ (отсутствие лейкоцитов в эякуляте, моче, секрете простаты).

Бессимптомный воспалительный простатит (в отсутствие клинических симптомов заболевания) диагноз устанавливается на основании микроскопического исследования биопсийных образцов предстательной железы или секрета простаты, полученного во время диагностики по поводу иных заболеваний).

Рост заболеваемости хроническим простатитом среди мужчин активного возраста в последние десятилетия отмечается во всех странах мира, что связано с малоподвижным образом жизни, влиянием вредных факторов окружающей среды, бесконтрольным применением лекарственных средств, аллергизацией населения и другими факторами. Распространенность хронического простатита в общей популяции составляет 5–8% [1–5]. Клинико-иммунологический анализ позволяет констатировать, что хронический простатит – это хронический воспалительный процесс, связанный с изменениями местного и системного иммунитета (и клеточного, и гуморального), факторов неспецифической защиты, с нередко формирующимся вторичным иммунодефицитным состоянием. Трудности лечения хронического простатита обусловлены длительным рецидивирующим течением, многообразием этиологических факторов и патогенетических механизмов развития заболевания, вовлеченностью нескольких систем организма – урогенитальной, эндокринной, сосудистой, иммунной. Большинство существующих в настоящее время традиционных

методов лечения не обеспечивают необходимого терапевтического эффекта и не способствуют улучшению качества жизни пациентов.

Среди причин неэффективности традиционных схем лечения можно выделить следующие:

- изменение спектра возбудителей хронического простатита;
- выбор антибактериального или противомикробного препарата, плохо проникающего в предстательную железу, или препарата с низкой антибактериальной активностью;
- короткий курс лечения (менее четырех недель);
- полирезистентная флора.

Следует отметить, что еще несколько лет назад в структуре возбудителей хронического простатита превалировала *Escherichia coli*. В настоящее время все чаще выявляются представители рода *Enterocobacter*, а также *Enterococcus faecalis*. 10–15% случаев приходится на *Pseudomonas aeruginosa*, виды *Serratia*, *Klebsiella* и *Enterobacter aerogenes*, а также *Acinetobacter spp.* Высказываются предположения об этиологической роли таких грамположительных организмов, как *Staphylococcus saprophyticus*, гемолитических стафилококков,

\*По материалам журнала «Эффективная фармакотерапия», №32, 2014 г.



*Staphylococcus aureus* и других коагулазонегативных стафилококков. Все чаще при обследовании обнаруживают уреоплазмы, микоплазмы, хламидии, трихомонады, гарднереллы, анаэробы, грибы рода *Candida*, которые относятся к вероятным этиологическим факторам хронического простатита [6–9]. Особенностью этих возбудителей является иной спектр антибактериальной чувствительности, а также высокий процент антибиотикорезистентных штаммов. В этой связи одним из путей оптимизации терапии хронического простатита является назначение антимикробного препарата на основании результатов бактериологического исследования секрета простаты или спермы с определением антибактериальной чувствительности [10]. Другим путем повышения эффективности антибактериальной и противовоспалительной терапии при хроническом простатите является одновременное применение иммуномодулирующих средств. Среди таких средств можно выделить Полиоксидоний – отечественный препарат, обладающий не только иммуностропной, но также и выраженной детоксикационной активностью, которая не зависит от иммунных механизмов. Положительное действие Полиоксидония на организм человека проявляется четырьмя основными его эффектами – иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным, мембраностабилизирующим.

Имуномодулирующий эффект Полиоксидония обусловлен его способностью воздействовать на факторы естественной резистентности: моноциты/макрофаги, нейтрофилы и естественные киллеры (NK-клетки), а также на факторы приобретенного иммунитета – гуморального и клеточного, то есть факторы ранней защиты организма от инфекции.

Взаимодействие Полиоксидония с нейтрофилами и моноцитами ведет к изменению их

функциональной активности, что проявляется усилением синтеза цитокинов и фагоцитоза. При взаимодействии Полиоксидония с нейтрофилами происходит активация их миграции в очаг воспаления. Взаимодействуя с мононуклеарами периферической крови человека, Полиоксидоний усиливает цитотоксичность NK-клеток, но только в том случае, если эта цитотоксичность была исходно понижена. На нормальный или повышенный уровни цитотоксичности он не оказывает влияния. Другими словами, действие Полиоксидония зависит от исходного состояния функциональной активности факторов иммунной системы.

Антиоксидантное свойство Полиоксидония проявляется в способности удалять из организма кислородные радикалы, что позволяет снизить остроту воспалительного процесса [4].

### Материал и методы

В Российско-израильском медицинском центре «РАМБАМ» в период с 2010 по 2014 г. было обследовано 43 пациента в возрасте от 18 до 53 лет с хроническим бактериальным простатитом, ранее проходивших лечение по поводу данного заболевания без применения иммуномодуляторов. Заболевание рецидивировало в среднем через два-три месяца после окончания антибактериальной терапии, а иногда и раньше. Среднее число курсов лечения за последний год составляло 3,4. Минимальный объем обследования включал трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, мазок из уретры (выполнение исследования методом полимеразной цепной реакции – ПЦР), микроскопию секрета предстательной железы и посев спермы/секрета предстательной железы. 12 пациентам до начала лечения и после его завершения было выполнено исследование иммунного статуса: оценивали свойства фагоцитирующих клеток, NK-клеток, попу-

ляционный состав лимфоцитов и сывороточные факторы иммунной защиты.

В ходе лечения всем пациентам была назначена антибактериальная терапия с учетом чувствительности микроба к антибиотикам (длительность терапии составляла 28 дней), а также препарат Полиоксидоний внутримышечно (по 6 мг через день – первые пять инъекций, затем по 6 мг два раза в неделю – еще пять инъекций) или ректально (по 12 мг/сут. в течение 10 дней).

### Результаты и обсуждение

Возможными причинами возникновения иммунных нарушений при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, таких как простатит, являются, с одной стороны, прямое воздействие токсинов длительно персистирующих микроорганизмов на костный мозг, вилочковую железу, Т- и В-лимфоциты, с другой – длительная антибиотикотерапия, угнетающая иммунную систему. При исследовании иммунного статуса у 67% больных хроническим простатитом отмечалось изменение свойств фагоцитирующих клеток – увеличение относительного и абсолютного числа моноцитов, что указывает на активацию данного звена иммунитета. Однако индекс фагоцитоза (среднее число бактериальных клеток, поглощенных одним фагоцитом) оставался сниженным у 50% больных, а его среднее значение приближалось к нижней границе нормы. Это свидетельствует о дисфункции иммунной системы, когда рост фагоцитарной реакции обратно пропорционален ее незавершенности и характеризует дефекты опсонизации и киллинга фагоцитирующих клеток, или переваривающей способности фагоцитов. У 67% пациентов было отмечено снижение цитолитической активности NK-клеток (которая оценивается по содер-

жанию внутриклеточного перфорины). NK-клетки способны лизировать клетки, инфицированные возбудителем, или собственные измененные клетки. Возможно, данные изменения свидетельствуют о нарушении клеточного звена иммунной защиты при хроническом воспалительном процессе.

При анализе популяционного состава лимфоцитов количественных изменений выявлено не было, однако имелись изменения функциональных показателей Т-клеток. У 58% обследованных количество активированных CD4+HLA-DR+Т-лимфоцитов было снижено, что может свидетельствовать о недостаточной антигенной стимуляции Т-клеток. Таким образом, можно предполагать, что при длительных вялотекущих инфекциях иммунная система не всегда распознает возбудителя в качестве антигена, вследствие чего возникает недостаточность Т-клеточного звена иммунитета.

Отдельного внимания заслуживает повышение концентрации в крови у 50% пациентов CD8+Т-клеток (супрессоров), что свидетельствует о наличии интенсивной или продолжительной иммунной реакции, то есть длительного воспалительного процесса. Существенных изменений состояния гуморального иммунитета у обследованных больных выявлено не было.

Таким образом, у пациентов с хроническим простатитом отсутствовали значимые количественные нарушения иммунитета, однако были выявлены функциональные отклонения фагоцитов крови и Т-лимфоцитов. После проведенного лечения при исследовании иммунного статуса у больных хроническим простатитом отмечены следующие изменения:

- нормализация количества активированных CD4+25+Т-лимфоцитов (у 75% больных);
- увеличение числа больных с нормальным содержанием

перфорины в NK-клетках (до 92%);

- повышение фагоцитарного индекса.

До лечения больные хроническим простатитом жаловались на боль над лобком, в паху и промежности (100%), дизурические расстройства (90%), выразившиеся в виде учащенного болезненного мочеиспускания, а также боль или дискомфорт при завершении полового акта (эякуляции) (51%). При пальцевом ректальном исследовании предстательная железа была болезненна, пастозна. У всех больных в секрете предстательной железы было повышено количество лейкоцитов. При посеве секрета предстательной железы/спермы у большей части (72%) больных был выявлен *Enterococcus faecalis*. После лечения жалобы полностью отсутствовали у 95% (n=41) больных. Через три-четыре недели после окончания терапии эрадикация возбудителя была достигнута в 95% (n=41) случаев. Оставшимся двум больным был проведен повторный курс антибактериальной терапии с учетом чувствительности высеванной микрофлоры. Через пять-шесть месяцев после окончания лечения жалобы и воспалительные изменения в анализах отсутствовали у 90% (n=39) больных.

Если сравнить результаты исследования с результатами предыдущего лечения этих же пациентов, которое не включало применение иммуномодулятора, можно сделать вывод о том, что включение Полиоксидония в состав терапии позволяет удлинить ремиссию заболевания по меньшей мере в два раза (с двух-трех до шести месяцев). Принципиальных отличий во влиянии различных форм Полиоксидония (инъекции и суппозитории) на клиническую картину и показатели иммунного статуса обнаружено не было.

#### Клинический пример 1

Больной Д., 28 лет, обратился с жалобами на учащенное моче-

испускание с резью, боль в промежности и над лобком. За последние два года пациент прошел шесть курсов антибактериальной терапии с учетом чувствительности микрофлоры, причем пять из них пришлось на последний год. По данным ультразвукового исследования предстательная железа была нормальных размеров, имела неоднородную структуру с множественными гиперэхогенными включениями. Исследование, проведенное методом ПЦР, позволило исключить наличие специфических возбудителей. В секрете предстательной железы количество лейкоцитов составляло 120–130 в п./зр. В посеве спермы выявлен рост *Escherichia coli* в титре  $5 \times 10^6$  с высокой степенью чувствительности к фторхинолонам (левофлоксацину, офлоксацину). Исследование иммунного статуса выявило нарушения показателей фагоцитарного звена иммунной системы – были снижены фагоцитарный индекс и цитолитическая активность NK-клеток. Больному был назначен левофлоксацин 500 мг один раз в день в течение 28 дней, сосудистые и противовоспалительные препараты, а также препарат Полиоксидоний по 6 мг внутримышечно через день – пять инъекций, затем два раза в неделю – еще пять инъекций. Состояние пациента стало улучшаться на пятый день лечения. Контрольные обследования (сразу после окончания антибактериальной терапии, через три недели после окончания лечения и через шесть месяцев) подтвердили отсутствие клинических проявлений заболевания и воспалительных изменений в секрете предстательной железы, а также эрадикацию возбудителя.

При контрольном исследовании иммунного статуса выявлена нормализация цитолитической активности NK-клеток и фагоцитарного индекса.

#### Клинический пример 2

Больной К., 48 лет, обратился с жалобами на практически посто-



янную боль при эякуляции. Указанные жалобы беспокоили пациента на протяжении последних семи лет. За это время он неоднократно получал антибактериальную терапию с незначительным и кратковременным эффектом.

Трансректальное ультразвуковое исследование показало незначительное увеличение в размерах предстательной железы (до 37 см<sup>3</sup>) и ее диффузно неоднородную структуру. Исследование, проведенное методом ПЦР, исключило наличие возбудителей инфекций, передаваемых половым путем. В секрете предстательной железы количество лейкоцитов составляло 15–20 в п./зр. В посеве спермы выявлен рост *Enterococcus faecalis* в титре 1×10<sup>5</sup> с чувствительностью к фторхинолонам (левофлоксацину, офлоксацину, ципрофлоксацину).

Больному было проведено лечение ципрофлоксацином по 500 мг два раза в день в течение 28 суток, сосудистыми и противовоспалительными препаратами, а также препаратом Полиоксидоний (по одной ректальной свече 12 мг на ночь, курс лечения 10 дней). Состояние пациента стабильно улучшилось на 10-е сутки лечения. При контрольных обследованиях (сразу после окончания антибактериальной терапии, через четыре недели после окончания лечения и через пять месяцев) было установлено отсутствие клинических проявлений заболевания, отсутствие в секрете предстательной железы воспалительных изменений и подтверждена эрадикация возбудителя.

#### Заключение

При использовании Полиоксидония одновременно с анти-

бактериальными препаратами по возбудителю наносится двойной удар: антибиотик или другое химиотерапевтическое средство понижает функциональную активность микроба, а иммуномодулятор повышает функциональную активность фагоцитарных клеток, благодаря чему достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма.

Следует отметить, что выбор тактики лечения хронического простатита часто вызывает определенные трудности. Длительно существующий хронический воспалительный процесс в предстательной железе может привести к ее склерозированию. В этой связи терапия заболевания должна быть комбинированной, опираться на результаты клинических испытаний и учитывать индивидуальные особенности каждого пациента. ■

#### Список литературы

1. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Раснер П.И. Оптимизация алгоритма диагностики и лечения хронического бактериального простатита // Русский медицинский журнал. 2008. №17. С. 1134–1138.
2. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.Н. Хронический простатит. Л.: Медицина, 1989.
3. Лопаткин Н.А., Сивков А.В., Аполихин О.И. и др. Хронический простатит: монография на CD-ROM. М.: НИИ урологии МЗ РФ, 2004.
4. Султанова Е.А. Диагностика и коррекция иммунных нарушений при хронических неосложненных инфекциях нижних мочевых путей, вызванных условно-патогенной микрофлорой: дис.... канд. мед. наук. М., 2006.
5. Nickel J.C. Prostatitis Evolving management strategies // Urol. Clin. North Am. 1999. Vol. 26. №4. P. 737–751.
6. Степенский А.Б., Попов С.В., Муфегед М.Л. Диагностика и лечение хронического простатита // Consilium medicum. 2003. Т. 5. №7. С. 396–401.
7. Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C. et al. EAU Guidelines for the management of urinary and male genital tract infections // Eur. Urol. 2001. Vol. 40. №5. P. 576–588.
8. Bergman B. On the relevance of gram-positive bacteria in prostatitis // Infection. 1994. Vol. 22. Suppl. 1. P. 22.
9. Bundrick W., Heron S.P., Ray P. et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study // Urology. 2003. Vol. 62. №3. P. 537–541.
10. Рациональная антимикробная фармакотерапия / под общ. ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. М.: Литтерра, 2007.

# Полиоксидоний®

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя Комитета  
контроля медицинской и фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
№464 от 20.06.2012 г.

## Торговое название

Полиоксидоний®

## Международное непатентованное название

Азоксимера бромид

## Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения, 3 мг и 6 мг

## Состав

Одна ампула или флакон содержит *активное вещество* – азоксимера бромид 3 мг или 6 мг, *вспомогательные вещества*: маннитол, повидон, бетакаротен.

## Описание

Пористая масса от белого цвета с желтоватым оттенком до желтого цвета. Препарат гигроскопичен и светочувствителен.

## Фармакотерапевтическая группа

Иммуномодуляторы  
Код АТС L03

## Фармакологические свойства

### Фармакокинетика

При внутримышечном введении азоксимера бромид имеет высокую биодоступность (89%); время достижения максимальной концентрации в крови – 40 минут. Период полураспределения в организме (быстрая фаза) – 0,44 часа, период полувыведения (медленная фаза) – 36,2 часа. В организме препарат быстро распределяется по всем органам и тканям, гидролизует до олигомеров, которые выводятся преимущественно почками.

### Фармакодинамика

Полиоксидоний® обладает иммуномодулирующим действием, увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций. Основой механизма иммуномодулирующего действия препарата Полиоксидоний® является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования.

Полиоксидоний® восстанавливает иммунитет при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных различными инфекциями, травмами, ожогами, аутоиммунными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, осложнениями после хирургических операций, применения химиотерапевтических средств, цитостатиков, стероидных гормонов. Наряду с иммуномодулирующим действием, Полиоксидоний® обладает детоксикационной и антиоксидантной активностью, обладает способностью выводить из организма токсины, соли тяжелых металлов, ингибирует реакции свободно-радикального окисления. Указанные свойства определяются структурой и высокомолекулярной природой препарата. Включение Полиоксидоний® в комплексную

терапию онкологических больных уменьшает интоксикацию, предупреждает развитие инфекционных осложнений и побочных эффектов в виде миелосупрессии, рвоты, диареи, цистита, колита и др., возникающих на фоне химио- и лучевой терапии, что в большинстве случаев позволяет проводить стандартную терапию без изменения схемы.

Применение препарата Полиоксидоний® на фоне вторичных иммунодефицитных состояний позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, значительно уменьшить использование антибиотиков, бронхолитиков, глюкокортикостероидов, удлинить срок ремиссии.

Препарат хорошо переносится, не обладает митогенной, поликлональной активностью, антигенными свойствами, не оказывает аллергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия.

## Показания к применению

Коррекция иммунитета у взрослых и детей от 6 месяцев.

### У взрослых в комплексной терапии:

- хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний, не поддающихся стандартной терапии в стадии обострения и в стадии ремиссии
- острых и хронических вирусных и бактериальных инфекций (в том числе урогенитальных инфекционно-воспалительных заболеваний)
- туберкулеза
- острых и хронических аллергических заболеваний (в том числе поллиноза, бронхиальной астмы, атопического дерматита), осложненных хронической рецидивирующей бактериальной и вирусной инфекцией
- ревматоидного артрита, длительно леченого иммунодепрессантами; при ревматоидном артрите, осложненном ОРВИ
- в онкологии в процессе и после химио- и лучевой терапии для снижения иммуносупрессивного, нефро- и гепатотоксического действия лекарственных препаратов
- для активации регенераторных процессов (переломы, ожоги, трофические язвы)
- для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений
- для профилактики гриппа и ОРВИ
- У детей в комплексной терапии:
- острых и хронических воспалительных заболеваний, вызванных возбудителями бактериальных, вирусных, грибковых инфекций (в т.ч. ЛОР-органов – синусита, ринита, аденоидита, гипертрофии глоточной миндалины, ОРВИ)
- острых аллергических и токсико-аллергических состояний
- бронхиальной астмы, осложненной хроническими инфекциями респираторного тракта
- атопического дерматита, осложненного гнойной инфекцией;
- дисбактериоза кишечника (в сочетании со специфической терапией);

- для реабилитации часто и длительно болеющих
- профилактики гриппа и ОРВИ

## Способ применения и дозы

### Для взрослых:

Способы применения препарата Полиоксидоний®: парентеральный, интраназальный. Способы применения выбираются врачом в зависимости от тяжести заболевания и возраста больного.

**Внутримышечно или внутривенно (капельно):** препарат назначают взрослым в дозах 6–12 мг 1 раз в сутки ежедневно, через день, или 1–2 раза в неделю в зависимости от диагноза и тяжести заболевания.

Для внутримышечного введения содержимое ампулы или флакона растворяют в 1,5–2 мл 0,9% раствора натрия хлорида или воды для инъекций.

Для внутривенного (капельного) введения препарат растворяют в 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида, Реополиглюкина или 5% раствора декстрозы, затем стерильно переносят во флакон с указанными растворами объемом 200–400 мл.

Приготовленный раствор для парентерального введения хранению не подлежит.

**Интраназально** препарат назначают ежедневно в дозе 6 мг в сутки; дозу 6 мг растворяют в 1 мл (20 капель), 0,9% раствора натрия хлорида, дистиллированной воды или кипяченой воды комнатной температуры.

Приготовленный раствор хранят в холодильнике в течение 12 часов, перед употреблением согреть до комнатной температуры.

### Рекомендуемые схемы лечения взрослых

#### Парентерально:

*При острых воспалительных заболеваниях:* по 6 мг ежедневно в течение 3-х дней, далее через день общим курсом 5–10 инъекций.

*При хронических воспалительных заболеваниях:* по 6 мг через день 5 инъекций, далее 2 раза в неделю курсом не менее 10 инъекций.

*При туберкулезе:* по 6–12 мг 2 раза в неделю курсом 10–20 инъекций.

*У больных острыми и хроническими урогенитальными заболеваниями:* по 6 мг через день курсом 10 инъекций в сочетании с химиопрепаратами.

*При хроническом рецидивирующем герпесе:* по 6 мг через день курсом 10 инъекций в сочетании с противовирусными препаратами, интерферонами и/или индукторами синтеза интерферонов.

*Для лечения осложненных форм аллергических заболеваний:* по 6 мг, курс 5 инъекций: две первые инъекции ежедневно, затем через день. При острых аллергических и токсико-аллергических состояниях вводить внутривенно по 6–12 мг в сочетании с противоаллергическими препаратами.

*При ревматоидном артрите:* по 6 мг через день 5 инъекций, далее 2 раза в неделю курсом не менее 10 инъекций.

*У онкологических больных:*

до и на фоне химиотерапии для снижения иммунодепрессивного, гепато- и нефроток-



сического действия химиотерапевтических средств по 6–12 мг через день курсом не менее 10 инъекций; для профилактики иммунодепрессивного влияния опухоли, для коррекции иммунодефицита после химио- и лучевой терапии, после хирургического удаления опухоли длительное применение препарата Полиоксидоний® (от 2–3 месяцев до 1 года) по 6–12 мг 1–2 раза в неделю. Частота и длительность введения определяется врачом в зависимости от переносимости и длительности химио- и лучевой терапии;

У больных с острой почечной недостаточностью назначают не чаще 2 раз в неделю.

**Интраназально** назначают по 6 мг в сутки для лечения острых и хронических инфекций ЛОР-органов, для усиления регенераторных процессов слизистых оболочек, для профилактики осложнений и рецидивов заболеваний, для профилактики гриппа и ОРВИ. По 3 капли в каждый носовой ход через 2–3 часа (3 раза в сутки) в течение 5–10 суток.

## Способ применения и дозы для детей

Способы применения препарата Полиоксидоний® выбираются врачом в зависимости от диагноза, тяжести заболевания, возраста и массы тела больного: парентерально, интраназально, сублингвально.

**Парентерально** (внутримышечно или внутривенно капельно) препарат назначают детям от 6 месяцев в дозе 0,1–0,15 мг/кг ежедневно, через день или 2 раза в неделю в зависимости от тяжести заболевания, общим курсом 5–10 инъекций. Максимальная суточная доза 3 мг.

Расчет дозы в мл на массу ребенка указан в таблице (третий столбик).

Для **внутримышечного** введения препарат растворяют в 1 мл воды для инъекций или 0,9% растворе натрия хлорида.

Для **внутривенного капельного** введения препарат растворяют в 1,5–2 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида, Реополиглюкина, или 5% раствора декстрозы, стерильно переносят во флакон с указанными растворами объемом 150–250 мл.

Приготовленный раствор для парентерального введения хранению не подлежит.

**Сублингвально:** ежедневно 1 раз в сутки в дозе 0,15 мг/кг в течение 10–20 дней.

**Интраназально** ежедневно в суточной дозе 0,15 мг/кг в течение 5–10 дней. Препарат вводят по 2–3 капли в каждый носовой ход через 1–2 часа, 2 раза в сутки до достижения суточной дозы, указанной ниже в таблице.

Вес ребенка	Количество капель в сутки	Объем вводимого раствора в мл
1	2	3
5 кг	5 капель	0,25 мл
10 кг	10 капель	0,5 мл
15 кг	15 капель	0,75 мл
20 кг	20 капель	1,00 мл

Для приготовления раствора для **интраназального** и **сублингвального** применения дозу 3 мг растворяют в 1 мл (20 капель), дозу 6 мг – в 2 мл дистиллированной воды, 0,9% раствора натрия хлорида или кипяченой воды комнатной температуры. В одной капле приготовленного раствора содержится 0,05 мл Полиоксидоний®, которые назначают на 1 кг массы тела ребенка.

**Раствор для сублингвального и интраназального применения хранить в холодильнике не более 7 дней. Перед использованием пипетка с раствором должна быть нагрета до комнатной температуры (20–25°C).**

### Рекомендуемые схемы лечения детей

При острых воспалительных заболеваниях: внутримышечно или внутривенно капельно по 0,1 мг/кг ежедневно в течение 3–х дней, затем через день курсом 5–7 инъекций.

При хронических воспалительных заболеваниях: внутримышечно по 0,15 мг/кг 2 раза в неделю курсом до 10 инъекций.

При острых аллергических и токсико-аллергических состояниях: внутривенно капельно в дозе 0,15 мг/кг ежедневно в течение 3 дней, затем через день курсом 5–7 инъекций в сочетании с противоаллергическими препаратами. Для лечения осложненных форм аллергических заболеваний в сочетании с базисной терапией: внутримышечно по 0,1 мг/кг курсом 5 инъекций с интервалом 48 часов.

Для лечения дисбактериоза кишечника сублингвально ежедневно в суточной дозе 0,15 мг/кг в течение 10–20 дней.

Интраназально вводят по 1–3 капли в каждый носовой ход через 1–2 часа (2 раза в сутки) 5–10 дней

- для лечения острых и хронических инфекций ЛОР-органов (синуситы, риниты, аденоидиты, тонзиллиты, ОРВИ и др.,

- для профилактики инфекционных осложнений и рецидивов заболеваний при предоперационной подготовке больных и послеоперационном лечении;

Для усиления регенераторных процессов слизистых оболочек;

Для профилактики ОРВИ и гриппа.

Побочные действия

нечасто 1/1000 возможна болезненность в месте инъекции при внутримышечном введении

### Противопоказания

- индивидуальная повышенная чувствительность
- беременность и период лактации (клинический опыт применения отсутствует)

*С осторожностью:* острая почечная недостаточность, детский возраст до 6 месяцев (клинический опыт применения ограничен).

### Лекарственные взаимодействия

Полиоксидоний® совместим с антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми и антигистаминными препаратами, бронхолитиками, глюкокортикостероидами, цитостатиками.

### Особые указания

При болезненности в месте инъекции препарат растворяют в 1 мл 0,25% раствора прокаина при условии отсутствия у больного повышенной индивидуальной чувствительности на прокаин. При внутривенном (капельном) введении не следует растворять в белоксо-

держающих инфузионных растворах.

**Беременность и лактация**

Не следует назначать во время беременности и в период грудного вскармливания.

**Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами**

Не оказывает влияния.

### Передозировка

Случаи передозировки не описаны.

### Форма выпуска и упаковка

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения по 4,5 мг препарата (для дозировки 3 мг) или по 9 мг препарата (для дозировки 6 мг) в ампулах или флаконах из стекла 1 гидролитического класса, герметично закупоренные резиновыми пробками и обжатые алюминиевыми колпачками.

По 5 ампул или флаконов в контурную ячейковую упаковку. По одной контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках в пачку из картона или по 5 ампул или флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках в пачку из картона.

По 50 ампул или флаконов вместе с 10 инструкциями по медицинскому применению на государственном и русском языках в коробку с перегородками из картона (для стационаров).

### Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре 4–8°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

### Условия отпуска из аптек

По рецепту

### Производитель

ООО «НПО Петровакс Фарм»

Российская Федерация, 142143

Московская область, Подольский район,

с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

тел./факс: +7 (495) 926-21-07

e-mail: info@petrovax.ru

### Наименование и страна

#### владельца регистрационного удостоверения

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)**

ООО «НПО Петровакс Фарм»

Российская Федерация, 142143

Московская область, Подольский район,

с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

Телефон: +7 (495) 926-21-07

Факс: +7 (495) 926-21-07

Адрес электронной почты: info@petrovax.ru

# Применение информационных технологий при урологических заболеваниях



Петров С.В.<sup>1</sup>, Корневский Н.А.<sup>1</sup>, Серегин С.П.<sup>1</sup>,  
Халилов М.А.<sup>2</sup>, Михайлов И.В.<sup>2</sup>, Чуклинова Л.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВПО «Юго-Западный государственный университет», г. Курск

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел

<sup>3</sup> БУЗ Орловской области «Орловский онкологический диспансер», г. Орел

**В статье показана целесообразность использования экспертных систем для решения медицинских задач. Отмечено, что в связи с высокими значениями уровня временной и стойкой нетрудоспособности населения имеется потребность в модернизации системы практического здравоохранения. Проводится анализ специфики школ Л. Заде и Е. Шортлифа в рамках доступности подходов систем нечеткой логики для восприятия врачами-экспертами. Приводится метод прогнозирования, диагностики, профилактики и лечения наиболее распространенных и актуальных урологических заболеваний с использованием аппарата нечеткой логики принятия решений. Сформулировано выражение, объединяющее два подхода теории нечеткой логики принятия решений, позволяющее расширить границы применимости каждого из них. Предложенный метод синтеза нечетких решающих правил обеспечивает приемлемую в клинической практике эффективность прогноза и диагностики заболевания, позволяет осуществлять дифференцированный подход к выбору лечебных и профилактических мероприятий.**

В последнее время использование современных информационных технологий становится критическим фактором развития большинства отраслей знания и областей практической деятельности, поэтому разработка и внедрение информационных систем в медицине является одной из актуальных задач [1]. Повысить качество диагностики и принятия решений по выбору адекватной комбинации методов лечения пациента можно путем внедрения в практику врача экспертных систем (ЭС). Медицинские экспертные системы позволяют врачу не только проверить собственные предположения, но и обратиться к компьютеру за консультацией в трудных диагностических случаях [2]. При этом ЭС не заменяет врача, а выступает в роли «компетентного партнера» – эксперта-консультанта в какой-либо конкретной предметной области.

Достоинства ЭС:

- объективность выводов, отсутствие эмоциональных и других факторов человеческой ненадежности;
- аккумулируют опыт и знания высококвалифицированных специалистов, позволяют пользоваться этими знаниями пользователям – «неспециалистам» в данной предметной области;
- достигнутая компетентность не утрачивается при отсутствии практики, может документироваться, передаваться, воспроизводиться и наращиваться;
- низкая стоимость эксплуатации, возможность неограниченного тиражирования.

Экспертные системы применяются для решения неформализованных проблем, к которым относятся задачи, обладающие одной или несколькими характеристика-

ми из следующего списка:

- задачи не могут быть представлены в числовой форме;
- исходные данные и знания о предметной области неоднозначны, неточны, противоречивы;
- цели нельзя выразить с помощью четко определенной целевой функции;
- не существует однозначного алгоритмического решения задачи.

Все вышеперечисленные свойства являются типичными для медицинских задач, так как в большинстве случаев они представлены большим объемом многомерных, запутанных, а порой и противоречивых клинических данных [5]. Поэтому неслучайно первая (механическая) ЭС была создана для решения медицинских задач: «интеллектуальные машины» С.Н. Корсакова (1832 г.), позволявшие подбирать подходящие



лекарства по симптомам заболевания. История компьютерных ЭС начинается с 1960-х годов, когда одной из первых была создана медицинская система MYCIN – для диагностики серьезных бактериальных инфекций и помощи в выборе антибиотиков. Сейчас количество ЭС исчисляется тысячами и десятками тысяч. В развитых зарубежных странах сотни фирм занимаются их разработкой и внедрением в различные сферы жизни. В США затраты на создание и модернизацию медицинских информационных систем составляют в год около 8,5 млрд. долл.

Между тем заболевания мочеполовой системы вносят значимый вклад в уровень временной и стойкой нетрудоспособности населения [3, 4]. Разработка алгоритмов ранней диагностики, своевременной терапии данной патологии позволяет уменьшить риск осложнений, в том числе при обострениях хронической патологии, наиболее часто наблюдаемых у беременных.

**Цель исследования** – разработка методов и средств прогнозирования, диагностики, профилактики и лечения наиболее распространенных и актуальных урологических заболеваний, управляемых автоматизированной системой поддержки принятия решений врача-уролога, обеспечивающей высокое качество оказания медицинских услуг в условиях неопределенности и неполноты представления данных при пересекающихся структурах классов.

### Материал и методы исследования

Учитывая многообразие и нечеткую природу признаков, определяющих отнесение объекта (пациента) к одному из классов (возможных лечебных групп), возможность одновременного присутствия объекта со сходными значениями одного и того же признака в различных классах, четкая логика неприменима для однозначного вывода в принятии реше-

ний по лечебной тактике. Поэтому в качестве основного математического аппарата выбрана нечеткая логика принятия решений [6].

Опыт синтеза нечетких решающих правил для оценки состояния сложных систем, какой является медицина, показал, что хороших результатов удается достичь при совместном использовании двух подходов принятых в теории нечеткой логики принятия решений: подхода, разработанного школой Л. Заде [8, 10], оперирующего с функциями принадлежности к исследуемым классам состояний  $\omega_e$  и подхода Е. Шортлифа [7, 9], оперирующего понятиями коэффициентов уверенности в отнесении объектов к классу  $\omega_e$ .

Специалисты, работающие в области нечеткой логики принятия решений, отмечают, что логические построения теории Л. Заде отличаются богатыми возможностями по конструированию языковых механизмов формальных эквивалентных преобразований, но базовые формализмы нечеткой логики могут не соответствовать существу решаемой задачи и, кроме того, процедуры получения решающих правил могут быть настолько сложны, что требуют глубокой специальной подготовки, затрудняя специалистов в построении адекватных решающих правил.

Логические и вычислительные процедуры Е. Шортлифа построены на основании глубокого изучения большого эмпирического материала и в определенном смысле моделируют врачебную логику принятия решений.

В основе подхода Е. Шортлифа лежит предположение о том, что два подкрепляющих друг друга свидетельства должны усиливать доверие к заключению (прогнозу, диагнозу), возможно давая более высокую степень истинности, чем средняя или даже максимальная. С другой стороны, несколько свидетельств, указывающих в одном направлении, не могут быть полностью компенсированы свидетельством, указывающим в об-

ратном направлении. Такая логика рассуждений реализуется формулой для расчета уверенности в принимаемом решении  $\omega_e$ , определяемой через соответствующий коэффициент уверенности ( $KU_{\omega_e}$ ):

$$KU_{\omega_e} = MD_{\omega_e} - MN_{\omega_e}, \quad (1)$$

где  $MD_{\omega_e}$  – мера доверия к решению (к классификации  $\omega_e$ );  $MN_{\omega_e}$  – соответствующая мера недоверия.

В свою очередь каждая из составляющих определяется итерационными выражениями вида

$$MD_{\omega_e}(j+1) = MD_{\omega_e}(j) + MD_{\omega_e}(Y_i)[1 - MD_{\omega_e}(j)], \quad (2)$$

$$MN_{\omega_e}(j+1) = MN_{\omega_e}(j) + MN_{\omega_e}(Y_i)[1 - MN_{\omega_e}(j)], \quad (3)$$

где  $j$  – номер итерации, часто совпадающий с номерами признаков и (или) частных (промежуточных) коэффициентов уверенности;  $MD_{\omega_e}(Y_i)$  – мера доверия к  $\omega_e$  от вновь поступившего свидетельства (признака, комбинированного показателя и т.д.)  $Y_i$  к моменту, когда для всех предыдущих свидетельств  $MD_{\omega_e}(j)$  уже определена;  $MN_{\omega_e}(Y_i)$  – мера недоверия от вновь поступившего свидетельства  $Y_i$ .

Как показали результаты использования нечеткой логики принятия решений в медицинской практике, эксперты часто в качестве признаков и (или) комбинированных показателей используют только такие, анализ которых свидетельствует в пользу класса  $\omega_e$ .

Тогда, если в составе информативных признаков отсутствуют признаки, опровергающие версию  $\omega_e$ , то  $MD_{\omega_e} = 0$ , формула (2) модифицируется до выражения

$$KU_{\omega_e}(j+1) = KU_{\omega_e}(j) + KU_{\omega_e}(Y_i)[1 - KU_{\omega_e}(j)], \quad (4)$$

где  $KU_{\omega_e}(Y_i)$  – коэффициент уверенности в  $\omega_e$  от одного свидетельства (фактора)  $Y_i$ .

Смысл формулы (4) состоит в том, что эффект нового свидетельства ( $Y_i$ ) в пользу гипотезы  $\omega_e$  при уже известных свидетельствах сказывается на смещении  $KU_{\omega_e}$  в сторону полной определенности на расстояние, зависящее от нового свидетельства. Важными свойствами приведенной формулы яв-

ляются ее симметричность в том смысле, что порядок следования  $Y_i$  не имеет значения и движение к определенности  $KU_{\omega_e}$  (МД или МНД) производится по мере накопления подкрепляющих свидетельств.

Таким образом, логика Е. Шортлифа легко воспринимается врачами-экспертами, часто соответствует существу решаемой задачи, однако ее логические возможности уступают логике, развиваемой Л. Заде и его учениками.

Повысить гибкость и мощность логики Е. Шортлифа, сохранив простоту синтеза соответствующих правил принятия решений, можно, объединив определенным образом эти два направления нечеткой логики. Предпосылкой такого объединения может послужить то, что функция принадлежности  $\mu_{\omega_e}(Y_i)$  к классу  $\omega_e$  с базовой переменной  $Y_i$  может рассматриваться как мера соответствия (доверия) нечеткому множеству, определяемому как класс  $\omega_e$ . В свою очередь значение  $\mu_{\omega_e}(Y_i)$ , вычисленное в конкретной

точке  $Y_i$ , можно рассматривать как коэффициент уверенности в гипотезе  $\omega_e$  для свидетельства (информативного признака)  $Y_i$ . При такой интерпретации функций принадлежности выражение (4) модифицируется в выражение

$$KU_{\omega_e}(j+1) = KU_{\omega_e}(j) + \mu_{\omega_e}(Y_i)[1 - KU_{\omega_e}(j)]; \quad (5)$$

В этом выражении и далее при расчете значений коэффициента уверенности имеется в виду, что  $\mu_{\omega_e}(Y_i)$  рассчитывается для конкретного значения  $Y_i$  базовой переменной  $Y_i$ .

Функция принадлежности  $\mu_{\omega_e}(Y_i)$  может быть синтезирована для одной или многих базовых переменных (информативных признаков) с использованием богатого арсенала средств нечеткой логики Л. Заде.

Таким образом, выражение (5) является объединяющим для двух подходов теории нечеткой логики принятия решений. Такое объединение позволяет расширить границы применимости каждого из них при выполнении перечисленных выше ограничений.

### Результаты исследования и их обсуждение

На кафедре биомедицинской инженерии Юго-Западного университета г. Курска и на базе урологических отделений ОБУЗ КГ КБ СМП г. Курска с 2005 г. по настоящее время разрабатываются и исследуются математические методы и средства, направленные на повышение эффективности прогнозирования, диагностики, профилактики и лечения урологических заболеваний, в том числе доброкачественной гиперплазии простаты, хронического простатита, мочекаменной болезни, пиелонефрита, пиелонефрита у беременных, травмы почек. На основании аппарата нечеткой логики принятия решений синтезированы решающие правила, согласно которым разработаны алгоритмы работы автоматизированной системы поддержки принятия решения врача-уролога. Синтезированные решающие правила проверены на контрольных выборках пациентов с известными исходами наблюдения, для которых рассчитывались

Таблица. Сводная таблица показателей качества прогнозирования и диагностики урологических заболеваний на основании синтезированных нечетких решающих правил

Задача	ДЧ	ДС	ПЗ <sup>+</sup>	ПЗ <sup>-</sup>	ДЭ
Прогнозирование возникновения хронического простатита	0,91	0,92	0,76	0,97	0,92
Прогнозирование обострения хронического простатита	0,83	0,95	0,79	0,96	0,92
Диагностика хронического простатита	0,97	0,97	0,98	0,96	0,97
Прогнозирование рецидива мочекаменной болезни	0,9	0,98	0,98	0,91	0,94
Диагностика мочекаменной болезни	0,98	0,97	0,97	0,98	0,97
Прогнозирование пиелонефрита беременных	0,9	0,91	0,89	0,92	0,91
Диагностика пиелонефрита и воспалительных осложнений у больных с травмой почки	0,95	0,94	0,98	0,84	0,96
Прогнозирование осложнений после ТУР простаты	0,85	0,88	0,88	0,86	0,87

**Примечание:** ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ПЗ<sup>+</sup> – прогностическая значимость положительных результатов, ПЗ<sup>-</sup> – прогностическая значимость отрицательных результатов, ДЭ – диагностическая эффективность.



коэффициенты уверенности и в последующем строились гистограммы распределения классов по значениям КУ. Анализ гистограмм позволяет разделить результаты наблюдения на истинно положительные, истинно отрицательные, ложно положительные, ложно отрицательные.

На основании полученных данных рассчитываются показатели эффективности работы решающих правил. В результате проведенных исследований и вычислений нами были получены конкретные данные, приведенные в таблице.

Анализ таблицы показывает хорошее совпадение врачебного и экспертного оценивания. Эти данные являются косвенным подтверждением практической пригодности методов автоматизированного оценивания. Однако в

интерпретации результатов следует учитывать следующие моменты. В данном исследовании эталоном является лечебная тактика лечащего врача, с которым и сравниваются решения системы, при этом известно, что мнение и тактика врача не является абсолютной истинной, а процент врачебных ошибок достигает 30%, причем на долю субъективных ошибок приходится 60–70%. Поэтому реальные показатели работы решающих правил могут быть как выше, так и ниже приведенных. Другое построение исследования маловероятно, так как экспертная система является лишь консультантом лечащего врача, а все назначения пропускаются через «призму» врачебного восприятия. Поэтому, с одной стороны, невозможно провести «ослепление» групп, а с другой –

создание выборки пациентов, леченных по жестко регламентированной системой рекомендациям, в связи с деонтологическим и правовым аспектами ответственности за последствия возможных ошибок системы.

### Заключение

Использование предложенного метода синтеза нечетких решающих правил обеспечивает приемлемую в клинической практике эффективность прогноза и диагностики заболевания и позволяет осуществлять дифференцированный подход к выбору лечебных и профилактических мероприятий. Полученные показатели качества позволяют рекомендовать синтезированные решающие правила для практического использования. ■

### Список литературы

1. Воронцов И.М., Шаповалов В.В., Шерстюк Ю.М. Здоровье. Опыт разработки и обоснование применения автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья. СПб.: ООО «ИПК Коста», 2006. 432 с.
2. Дюк В.А., Эмануэль В.Л. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях. СПб.: Питер., 2003. 183 с.
3. Михайлов И.В., Халилов М.А., Курочкина О.А., Ярош Т.Г., Снимщикова А.Д. Анализ структуры заболеваний с временной утратой трудоспособности лиц, проживающих в условиях напряженного магнитного поля, формируемого Курской магнитной аномалией // Вестник новых медицинских технологий (Электронное издание). 2014. №1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4934.pdf> (дата обращения 17.11.2014).
4. Михайлов И.В., Халилов М.А., Курочкина О.А., Ярош Т.Г., Снимщикова А.Д. Причины и структура первичного выхода на инвалидность лиц, проживающих в условиях напряженного магнитного поля // Вестник новых медицинских технологий (Электронное издание). 2014. №1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4935.pdf> (дата обращения 17.11.2014).
5. Корневский Н.А. Теоретические основы биофизики акупунктуры с приложениями в биологии, медицине и экологии на основе нечетких сетевых моделей. Курск: ОАО «ИПП Курск», 2010. 521 с.
6. Усков А.А., Кузьмин А.В. Интеллектуальные технологии управления. Искусственные нейронные сети и нечеткая логика. М.: Горячая линия – телеком, 2004. 143 с.
7. Bruce G. Buchanan, Edward H. Shortliffe. Rule-Based Expert Systems: The MYCIN Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project. Addison-Wesley Publishing Company. Reading, Massachusetts, 1984. P. 742.
8. Lotfi Asker Zadeh, George J. Klir Fuzzy sets, fuzzy logic, and fuzzy systems: selected papers. Google Books Result. Bo Yuan. 1996. Computers. 826 p.
9. Shortliffe E.H. Computer – Based medical Consultations: MYCIN. New York: American Elsevier, 1976.
10. Zadeh L.A. Advances in Fuzzy Mathematics and Engineering Fuzzy Sets and Fuzzy information-Granulation Theory. Beijing. Beijing Normal University Press, 2005.
11. **Рецензенты:**
12. Хардигов А.В., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск;
13. Новиков А.В., д.м.н., врач-уролог урологического отделения №2, ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Курск.

Впервые опубликовано в журнале «Фундаментальные исследования», №1, 2015 г., стр. 810–813.

# Эффективность и безопасность приема дженерика толтероидина (Уротол) в лечении пациентов с гиперактивным мочевым пузырем \*



Цуканов А.Ю.

Омская государственная медицинская академия, г. Омск

Проведено клиническое проспективное исследование эффективности и безопасности применения дженерика толтероидина (препарата Уротол) у женщин с синдромом гиперактивного мочевого пузыря. Показано, что дженерик толтероидина Уротол обладает теми же клиническими характеристиками (в отношении прямого лечебного эффекта и нежелательных явлений), что и оригинальный препарат.

## Актуальность

Гиперактивный мочевой пузырь является хроническим расстройством мочеиспускания, которым страдают более 50 млн. человек во всем мире [1, 2]. Симптомокомплекс клинически проявляется частыми и urgentными мочеиспусканиями при наличии или отсутствии недержания мочи вследствие неконтролируемого сокращения детрузора [3]. Сокращения гладкомышечных клеток детрузора регулируются мускариновыми рецепторами, поэтому терапия при гиперактивности мочевого пузыря базируется на применении антимускариновых препаратов [4]. Учитывая особенности течения данного расстройства мочеиспускания, как правило, пациенты нуждаются в длительном лечении, сопряженном с повторными курсами приема

препаратов. В этой связи весьма актуальными являются вопросы эффективности и переносимости лечения. Такие побочные явления, как ощущение сухости во рту, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, осложнения со стороны центральной нервной системы, могут ограничивать возможность долгосрочного использования конкретного лекарственного средства [5, 6].

Из числа доступных к применению М-холиноблокаторов одним из наиболее популярных и наиболее изученных препаратов является толтеродин. Появление дженерика толтероидина ставит вопрос о соответствии данных, накопленных по оригинальному препарату, в отношении нового средства [1, 7]. Это послужило поводом к проведению исследования с целью оценки

эффективности и безопасности терапии гиперактивного мочевого пузыря у женщин дженериком толтероидина – препаратом Уротол.

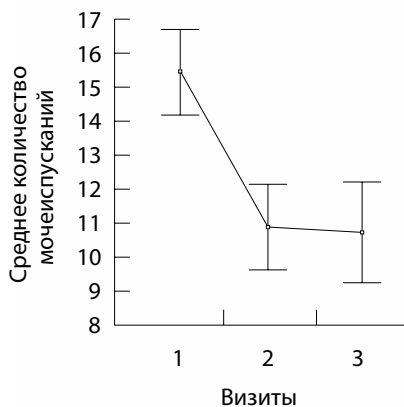
## Материалы и методы Пациенты

В клинике урологии Омской государственной медицинской академии проведено клиническое проспективное исследование эффективности и безопасности препарата толтероидина (Уротол) в лечении гиперактивного мочевого пузыря у женщин. В исследование включались пациентки в возрасте 18–50 лет, с длительностью заболевания более 6 месяцев, с наличием более 8 мочеиспусканий и более одного эпизода ургентности в сутки. Критериями исключения были:

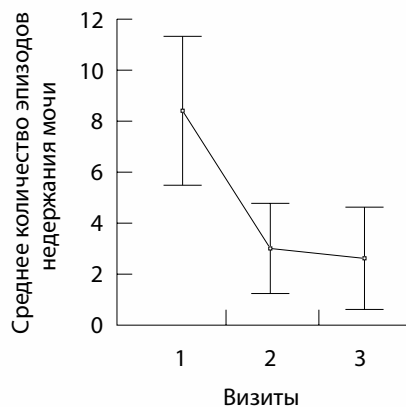
- стрессовое недержание мочи;
- прием гормональных препара-

\* Статья впервые была опубликована в журнале «Эффективная фармакотерапия». 2015. Вып. 37. «Урология и нефрология». №4. С. 50–54.

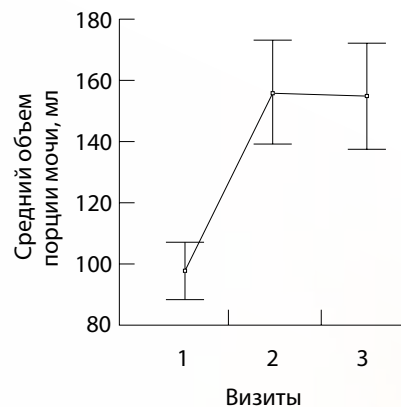




**Рисунок 1.** Динамика среднего количества мочеиспусканий в сутки на фоне приема препарата Уротол



**Рисунок 2.** Динамика среднего числа эпизодов недержания мочи в неделю на фоне приема препарата Уротол

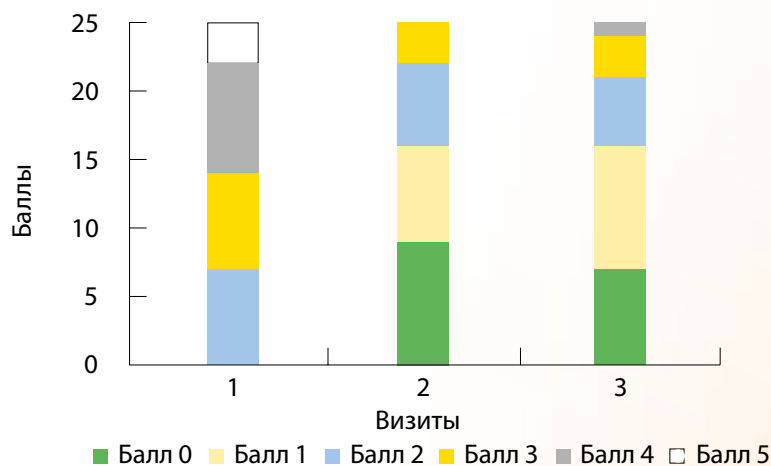


**Рисунок 3.** Динамика среднего объема порции мочи на фоне приема препарата Уротол

- ратов (оральные контрацептивы, глюкокортикоиды);
- инфекции мочевых путей;
- мочекаменная болезнь;
- гематурия и обструкция нижних мочевых путей;
- беременность и лактация;
- наличие противопоказаний к назначению М-холиноблокаторов;
- прием других М-холиноблокаторов;
- декомпенсация хронических заболеваний.

### Структура исследования

Во время первого визита женщинам, соответствовавшим критериям включения, предлагалось заполнить дневник мочеиспускания, оценить состояние функции мочевого пузыря, частоту и выраженность императивных позывов и недержания мочи. Женщины прошли полное общемуралогическое обследование, которое включало общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, посев мочи, им было проведено ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря с оценкой объема остаточной мочи. При отсутствии патологических изменений пациенткам назначали препарат толтеродин (Уротол) по 2 мг 2 раза в день сроком на 2 месяца. Все пациентки получали также препараты гопантевой и гамма-аминомасляной кислоты и комплексное немедикаментозное лечение (поведенческая терапия, лечебная



**Рисунок 4.** Оценка функции мочевого пузыря на фоне приема препарата Уротол (средний балл)

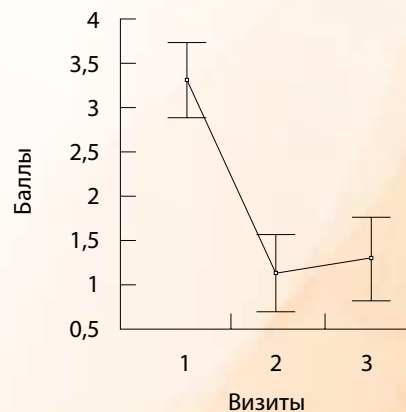
Через месяц после начала приема Уротола пациенток опрашивали по телефону о переносимости терапии.

На втором визите (через два месяца после начала приема препарата Уротол) оценивали состояние функции мочевого пузыря, частоту и выраженность императивных позывов и недержания мочи, анализировали дневник мочеиспускания, оценивали характер и тяжесть побочных эффектов.

На третьем визите (через 1 месяц после окончания приема препарата Уротол) проводили повторную оценку состояния функции мочевого пузыря.

Эффективность проводимого лечения оценивалась на основании динамики следующих показателей:

- среднее количество эпизодов



**Рисунок 5.** Динамика оценки функции мочевого пузыря на фоне приема препарата Уротол (средний балл)

- недержание мочи в неделю;
- среднее количество мочеиспусканий в сутки;
- средний объем мочи за сутки;
- количество используемых прокладок в сутки.

Состояние функции мочевого пузыря пациенты оценивали по шестибальной шкале, где:

- 0 – проблемы отсутствуют;
- 1 – проблемы очень незначительны;
- 2 – проблемы небольшие;
- 3 – проблемы умеренные;
- 4 – проблемы выраженные;
- 5 – проблемы очень выраженные.

Сила возникшего позыва к мочеиспусканию также оценивалась в баллах:

- 1 – можно сдержать позыв к мочеиспусканию и завершить текущую деятельность;
- 2 – можно сдержать позыв к мочеиспусканию и дойти до туалета, если сразу прекратить текущую деятельность;
- 3 – невозможно сдержать позыв к мочеиспусканию.

Степень выраженности побочных эффектов оценивали следующим образом:

- слабые – не нарушают привычный порядок жизни;
- умеренные – незначительно нарушают привычный порядок жизни;
- значительно выраженные – серьезно нарушают привычный порядок жизни.

### Статистика

Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета программ для статистической обработки Statistica 6.0. При обработке полученных результатов использованы непараметрические критерии Фридмана и хи-квадрат. Цифровые данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – средняя величина,  $m$  – стандартная ошибка среднего.

### Пациенты

В исследование вошли 25 пациенток в возрасте от 28 до 59 лет (средний возраст  $44,0 \pm 8,2$  лет). Средняя длительность заболевания составила  $9,3 \pm 2,2$  месяца (от 6 до 13 месяцев). Среднее количество мочеиспусканий в сутки составило 15,44 (95% доверительный интервал (ДИ) 14,18–16,7). Сред-

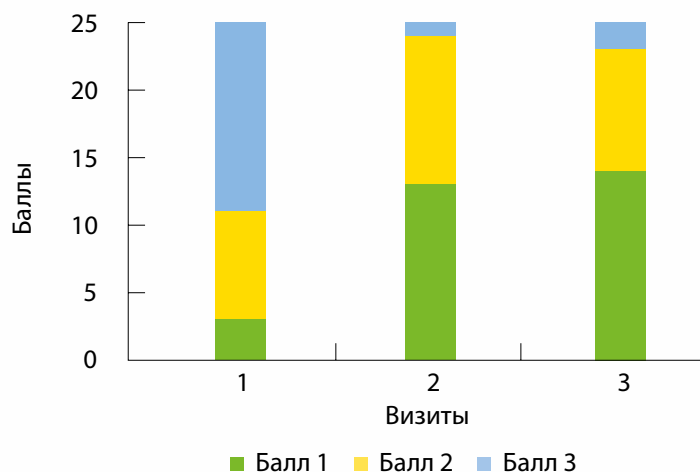


Рисунок 6. Оценка выраженности императивных позывов на фоне приема препарата Уротол

несуточный объем мочи составил 97,6 мл (95% ДИ 88,18–107,02). Жалобы на недержание мочи предъявили 18 пациенток (72%). Среднее количество эпизодов недержания мочи в неделю в этой подгруппе пациенток составило 8,4 (95% ДИ 5,5–11,3). В целом среди участниц исследования количество эпизодов недержания мочи в неделю составило 6,04 (95% ДИ 3,46–8,62). 13 пациенток (52%) были вынуждены использовать гигиенические прокладки, в среднем 1,7 прокладки в сутки (95% ДИ 1,07–2,32). В целом по выборке среднее количество прокладок, используемых в сутки, составило 0,88 (95% ДИ 0,41–1,35).

### Результаты исследования Эффективность

По основным клиническим показателям были получены статистически значимые различия. Об эффективности проводимого лечения толтеродином (препарат Уротол) судили по данным, полученным на втором визите. Так, среднее количество мочеиспусканий за сутки уменьшилось в полтора раза – с 15,4 до 10,9 ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Число пациенток, отмечающих эпизоды недержания мочи, снизилось с 18 (на первом визите) до 12 (на втором визите) и до 10 (на третьем визите), что не является статистически достоверным ( $p = 0,385$ ). Между тем у пациенток с недержанием мочи количество эпизодов недержания

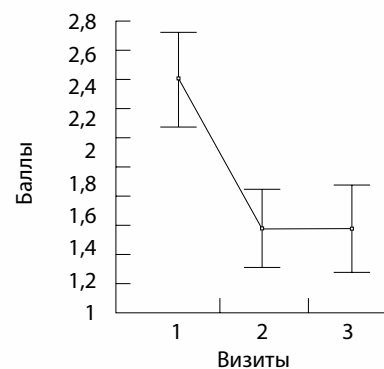


Рисунок 7. Изменение выраженности императивных позывов на фоне приема препарата Уротол (средний балл)

жания уменьшилось значительно: с 8,4 до 2,4 ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). При этом средний объем выделяемой порции мочи увеличился с 97,6 до 156,0 мл ( $p < 0,001$ ) (рис. 3). Число пациенток, вынужденных использовать гигиенические прокладки, сократилось с 13 до 6 ( $p = 0,169$ ), а среднее количество используемых прокладок в сутки снизилось с 1,7 до 1,2 ( $p = 0,717$ ). Отсутствие статистических различий по данному параметру оценки может быть обусловлено малым числом больных, включенных в исследование.

Большой интерес представляет оценка своего состояния самими пациентками. На первом визите, оценивая функцию мочевого пузыря, только 28% пациенток ( $n = 7$ ) отметили, что проблемы с мочеиспусканием отсутствуют или они выражены незначительно (бал-

# УРОТОЛ

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 20.05.2015 г. №342

### Торговое название

УРОТОЛ

### Международное непатентованное название

Толтеродин

### Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 1 мг и 2 мг.

### Состав

Одна таблетка содержит

**активное вещество** – толтеродина гидротартрата 1 мг и 2 мг, **вспомогательные вещества**: целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала гликолат (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, натрия стеварилафумарат, **состав пленочной оболочки**:

*Уротол 1* – гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, титана диоксид (Е 171), железа (III) оксид желтый (Е 172), тальк;

*Уротол 2* – гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, титана диоксид (Е 171), тальк.

### Описание

*Уротол 1 мг*: таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета;

*Уротол 2 мг*: таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

### Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения урологических заболеваний. Другие препараты для лечения урологических заболеваний, включая спазмолитики. Спазмолитики. Толтеродин. Код АТХ G04BD07

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

После приема внутрь толтеродин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Пища не влияет на биодоступность толтеродина, хотя концентрация препарата повышается, если его принимают во время еды. Толтеродин и его 5-гидроксиметилловый метаболит достигают пиковых сывороточных концентраций за 1–3 часа. Период полувыведения толтеродина, принимаемого в виде таблеток, составляет 2–3 часа у пациентов с сильным метаболизмом. И приблизительно 10 часов у пациентов с умеренным метаболизмом (с CYP2D6 дефицитом). Плазменная концентрация в стабильном состоянии достигается за 2 дня после приема таблеток.

Абсолютная биодоступность толтеродина составляет 17% у лиц с сильным метаболизмом (большинство пациентов) и соответственно 65% у лиц со слабым метаболизмом (CYP2D6 дефицит). Толтеродин и его 5-гидроксиметилловый метаболит, главным образом, связываются с оромукоидом. Его несвязанная часть составляет 3,7% и соответственно 36%, в случае метаболита. Объем распределения толтеродина составляет 113 литров.

После перорального приема толтеродин метаболизируется в печени системой CYP2D6, что приводит к образованию 5-гидроксиметиллового метаболита, имеющего близкие толтеродину фармакологические свойства.

Дальнейший метаболизм приводит к образованию метаболитов 5-карбоновой кислоты и N-деакилируемых метаболитов 5-карбоновой кислоты, что образует 51% и соответственно 29% метаболитов, выделяющихся с мочой. Подгруппа населения (около 7%) не имеет CYP2D6 активности. У лиц с пониженным метаболизмом (с недостаточностью CYP2D6) толтеродин подвергается деакилированию изоферментами CYP3A4 с образованием N-деакилированного толтеродина, который не обладает фармакологической активностью. Общий клиренс толтеродина у лиц с сильным метаболизмом составляет приблизительно 30 л/ч. У лиц со слабым метаболизмом сниженный клиренс приводит к значительному увеличению сывороточной концентрации толтеродина (приблизительно 7-кратное значение) при незначительной концентрации 5-гидроксиметиллового метаболита. Элиминация толтеродина после приема внутрь составляет около 77% с мочой и соответственно 17% с калом. Менее 1% дозы выводится в качестве неизмененного лекарственного средства и около 4% выводится в качестве 5-гидроксиметиллового метаболита. Карбоксилированный метаболит составляет 51%, а соотвественно деакилированный метаболит составляет 29% объема лекарственного средства, выведенного с мочой. Фармакокинетики являются линейными при дозах в пределах терапевтического диапазона.

**Фармакокинетика в особых клинических случаях.** Величина AUC толтеродина и его активного 5-гидроксиметиллового метаболита повышается примерно в 2 раза у больных с циррозом печени. Средняя величина AUC толтеродина и его активного 5-гидроксиметиллового метаболита в два раза выше у

пациентов с выраженным нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации  $\leq 30$  мл/мин.). Содержание в плазме других метаболитов у этих пациентов значительно выше (в 12 раз). Клиническое значение повышения AUC этих метаболитов неизвестно.

#### Фармакодинамика

Уротол является препаратом, снижающим тонус гладкой мускулатуры мочевыводящих путей. Конкурентный блокатор M-холинорецепторов с наибольшей селективностью в отношении рецепторов мочевого пузыря. Как уротол, так и его 5-гидроксиметильное производное высоко специфичны в отношении мускариновых рецепторов и не оказывают существенного влияния на другие рецепторы.

Препарат снижает сократительную активность детрузора, а также уменьшает слюноотделение.

В дозах, превышающих терапевтические, вызывает неполное опорожнение мочевого пузыря и увеличивает количество остаточной мочи. Терапевтический эффект уротола достигается через 4 недели.

### Показания к применению

- симптоматическое лечение при гиперактивности мочевого пузыря, проявляющейся частыми, императивными позывами к мочеиспусканию, учащением мочеиспускания и/или недержанием мочи.

### Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза составляет 2 мг два раза в сутки. При нарушениях функций печени или почек (СКФ  $\leq 30$  мл/мин.) рекомендуемая доза составляет 1 мг два раза в сутки. В случае нежелательных эффектов дозу можно снизить с 2 мг до 1 мг два раза в день.

*Курс лечения устанавливается лечащим врачом индивидуально.* Эффект лечения следует повторно оценить по прошествии 2–3 месяцев.

### Побочные действия

Частота возникновения побочных реакций оценивается следующим образом: «очень часто» ( $\geq 1/10$ ), «часто» (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), «иногда» (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), «редко» (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), «очень редко» ( $< 1/10000$ ), «частота не известна» (нельзя установить исходя из имеющихся данных).

#### Очень часто

- головная боль
- сухость во рту
- Часто**
- сонливость, парестезия, головокружение
- сухость глаз, аномалии зрения, аномалии аккомодации
- учащенное сердцебиение
- бронхиты
- боли в животе, диарея, тошнота, рвота, запоры, диспепсия
- сухость кожи
- диурезия, задержка мочеиспускания
- усталость, боли в груди, периферические отеки
- повышение массы тела

#### Иногда

- гиперчувствительность
- нервность
- нарушения памяти
- тахикардия, сердечная недостаточность, аритмия
- гастроэзофагеальный рефлюкс

#### Частота неизвестна

- анафилактические реакции
- расстройства нервной системы
- приливы
- ангионевротический отек

### Противопоказания

- гиперчувствительность к толтеродину или к другим компонентам препарата
- задержка мочеиспускания
- закрытоугольная глаукома, неподдающаяся лечению
- миастения gravis
- тяжелый язвенный колит
- токсический мегаколон
- детский возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

### Лекарственные взаимодействия

Одновременное применение сильных ингибиторов CYP3A4, таких как макролидные антибиотики (например, эритромицин и кларитромицин), противогрибковые средства (например, кетоконазол и итраконазол), а также ингибиторов протеазы не рекомендуется ввиду повышения концентраций уротола в сыворотке у пациентов с плохим метаболизмом CYP2D6 и в связи с риском передозировки, вытекающей из данного факта.

Сочетанное применение уротола с препаратами, обладающими антихолинэргическими свойствами, может привести к усилению терапевтического эффекта и нежелательных эффектов. Терапевтический эффект уротола может быть снижен при одновременном применении с M-холиномиметиками.

Эффекты метоклопрамида и цизаприда могут быть снижены при одновременном применении с толтеродином.

Сочетанное применение с флуоксетином (сильный ингибитор CYP2D6) не приводит к клинически значимым взаимодействиям, так как толтеродин и его CYP2D6-зависимый метаболит 5-ги-

дроксиметил толтеродин имеют одинаковую силу. Взаимодействия с варфарином или комбинированными оральными контрацептивами (этинилэстрадиол/левоногестрел) не были подтверждены во время исследований лекарственных взаимодействий.

### Особые указания

Перед началом лечения следует исключить органические причины частых и императивных позывов на мочеиспускание. Уротол следует с осторожностью назначать пациентам с выраженной обструкцией мочевых путей из-за риска задержки мочи, с обструкционными нарушениями желудочно-кишечного тракта, например, стеноз пилоруса, с почечной недостаточностью, печеночные нарушения, автономная невропатия, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, риск развития снижения сократительной способности желудочно-кишечного тракта.

Повторное дозирование рекомендованной ежедневной дозы уротола с немедленным выпуском 4 мг (терапевтическая доза) и 8 мг (супрратерапевтическая доза) приводит к продлению QT-интервала, в связи с этим, необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов с известными факторами риска продления QT-интервала (например, врожденное или документально зафиксированное приобретенное удлинение QT, гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, брадикардия, сопутствующий прием лекарственных средств, о которых известно, что они продлевают QT-интервал), равно как и для лечения пациентов с серьезным уже существующим заболеванием сердца (кардиомиопатия, ишемия миокарда, аритмия, застойная сердечная недостаточность).

#### Применение в период беременности и лактации

Имеется недостаточное количество данных в отношении использования толтеродина для лечения беременных женщин и женщин, кормящих грудью. Репродуктивная токсичность была доказана в исследованиях на животных. Потенциал риска для человека неизвестен. Следовательно, использование толтеродина во время беременности и в период лактации не рекомендуется.

#### Использование в педиатрии

Эффективность лечения для группы населения детского возраста не была доказана. Поэтому данный препарат не рекомендуется для применения у детей.

**Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами**

Уротол может вызывать нарушения аккомодации и снижать скорость психомоторных реакций, поэтому данный препарат следует назначать только после оценки индивидуальной реакции пациента на препарат.

### Передозировка

**Симптомы:** нарушения аккомодации и болезненные позывы на мочеиспускание, галлюцинации, сильное возбуждение, судороги, нарушения дыхания, тахикардия, задержка мочеиспускания, мидриаз.

**Лечение:** промывание желудка и назначение активированного угля. При выраженных центральных антихолинэргических эффектах – физостигмин, при судорогах и выраженном возбуждении применять бензодиазепины, при тахикардии – бета-адреноблокаторы, при мидриазе – пилокарпин глазные капли, при задержке мочи – катетеризация мочевого пузыря, дыхательные нарушения – искусственное дыхание и симптоматическое лечение.

### Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток помещают в контурные ячейковые упаковки из прозрачной пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 2 или 4 контурные упаковки вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

### Условия хранения

Хранить в сухом месте, в оригинальной упаковке, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

### Срок хранения

2 года.

Не применять по истечении срока годности!

### Условия отпуска из аптек

По рецепту

### Производитель

Зентива к.с., Прага, Чешская Республика

### Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Санofi-авентис Казахстан» 050013, г. Алматы, ул. Фурманова 187 Б  
телефон: 8 (727) 244-50-96  
факс: 8 (727) 258-26-96  
e-mail: quality.info@sanofi.com



лы 0–2), на втором визите таких пациенток было большинство – 88% (n=22) (p=0,02) (рис. 4). Средний балл соответственно по визитам составил 3,24 и 1,1 (p<0,005) (рис. 5).

Сходные изменения были выявлены и при оценке выраженности императивных позывов к мочеиспусканию. Число пациенток, отметивших «возможность сдержать позыв к мочеиспусканию и завершить текущую деятельность» (1 балл) и «возможность сдержать позыв к мочеиспусканию и дойти до туалета, если сразу прекратить текущую деятельность» (2 балла) увеличилось с 44% (n=11) до 96% (n=24) (p=0,088), при этом средний балл, оценивающий выраженность императивных позывов к мочеиспусканию, изменился в статистически значимом диапазоне – с 2,2 до 1,5 (p<0,005) (рис. 6, 7).

#### Побочные эффекты и комплаентность

Через месяц от начала приема препарата нежелательные явления были отмечены всего у пяти пациенток. В двух случаях нежелательные явления были слабой степени выраженности, еще в двух – умеренной, что потребовало снижения дозировки препарата в два раза. В одном случае развились нежелательные явления зна-

чительной степени выраженности, что привело к отмене препарата, несмотря на клиническую эффективность лечения.

По окончании второго месяца лечения нежелательные явления были зарегистрированы в четырех случаях, в трех – слабой и в одном – умеренной степени выраженности.

Среди нежелательных явлений были отмечены ощущение сухости во рту – в пяти случаях, задержка стула – в трех случаях, головная боль – в трех случаях, нарушение зрительного восприятия – в одном случае.

На третьем визите пациенткам был задан вопрос: «Выбрали ли бы Вы этот же препарат при проведении повторного курса лечения?» Подавляющее число пациенток (n=19) предпочли бы принимать Уротол (всего 2 женщины отказались от повторного приема, еще 4 пациентки хотели бы попробовать другой препарат для сравнения).

#### Обсуждение результатов

Препарат Уротол (дженерик толтеролина) в проведенном нами исследовании продемонстрировал безопасность и эффективность в лечении синдрома гиперактивного мочевого пузыря. Эффект от лечения наступает достаточно быстро, что подтверждается двумя значимыми уродинамическими показа-

телями: снижением количества мочеиспусканий в сутки и эпизодов недержания мочи в неделю. Полученные результаты статистически значимы.

Следует отметить высокую степень приверженности женщин к лечению (подавляющее число пациенток выбрали бы Уротол для повторного курса лечения). Нежелательные эффекты, зарегистрированные в исследовании, были характерны для М-холинолитиков [2, 6]. Чаще всего были отмечены сухость во рту и задержка стула, однако нежелательные явления в основном были слабой и умеренной степени выраженности и только в одном случае послужили причиной прекращения приема препарата. Таким образом, дженерик толтеролина Уротол обладает теми же клиническими характеристиками (в отношении как прямого лечебного эффекта, так и нежелательных явлений), что и оригинальный препарат. Это подтверждается также данными литературы [1, 2].

#### Заключение

Представленный опыт применения препарата толтеролина (Уротол) демонстрирует высокую эффективность и безопасность в лечении пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. ■

#### Список литературы

1. Kreder K., Vayane C., Jonas U. Long-term safety, tolerability and efficacy of extended-release tolterodine in the treatment of overactive bladder // Eur. Urol. 2002. Vol. 41. №6. P. 588–595.
2. Todorova A., Vonderheid-Guth B., Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system // J. Clin. Pharmacol. 2001. Vol. 41. №6. P. 636–644.
3. Abrams P., Freeman R., Anderstrom C. et al. Tolterodine: a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder // Br. J. Urol. 1998. Vol. 81. №6. P. 801–810.
4. Drutz H.P., Appell R.A., Gleason D. et al. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 1999. Vol. 10. №5. P. 283–289.
5. Appell R.A. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis // Urology. 1997. Vol. 50. №6A. Suppl. P. 90–96.
6. Abrams P., Malone-Lee J., Jacquetin B. et al. Twelvemonth treatment of overactive bladder: efficacy and tolerability of tolterodine // Drugs Aging. 2001. Vol. 18. №7. P. 551–560.
7. Appell R.A., Abrams P., Drutz H.P. et al. Treatment of overactive bladder: long-term tolerability and efficacy of tolterodine // World J. Urol. 2001. Vol. 19. №2. P. 141–147.

«Данная статья является разрешенная автором репринтом опубликованной ранее статьи в журнале «Эффективная фармакотерапия», 37/2013 г., стр. 50–54. Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи, и могут не совпадать с мнением (ТОО «Санofi-Авентис Казахстан») или данного издания («Человек и Лекарство – Казахстан»). Данный репринт не должен рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения. Санofi не несет ответственности за любые выводы, информацию, неточности или ошибки, допущенные в статье, а также за последствия возможного использования информации, содержащейся в статье».

# Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: всегда ли происходит выздоровление?



Артамонова И.В., Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Борис Г.Д.  
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

**В статье представлены результаты обследования 95 человек – реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом – через 3 месяца и год после перенесенного заболевания. Проведена оценка функции почек, уровня артериального давления, состояния углеводного обмена. Установлено наличие хронической болезни почек, артериальной гипертензии и гипергликемии у реконвалесцентов ГЛПС. Проведен корреляционный анализ между маркерами патологии почек, углеводного обмена, тяжестью перенесенной лихорадки. При проведении ультразвукового исследования почек у 12% больных выявлены признаки очагового интерстициального фиброза в почках и у 12,6% реконвалесцентов – артериальная гипертензия.**

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острая вирусная инфекция, характеризующаяся генерализованным поражением мелких сосудов и, как следствие, развитием геморрагического диатеза, гемодинамических расстройств и специфическим поражением почек по типу острого тубулоинтерстициального нефрита с формированием в ряде случаев острой почечной недостаточности [1]. Наиболее высокая заболеваемость ГЛПС в Российской Федерации наблюдается в республиках Башкортостан и Удмуртия. Широкое распространение, высокие показатели заболеваемости, преимущественное поражение лиц молодого и среднего возраста, сопровождающееся длительным периодом снижения трудоспособности, значительная частота тяжелых форм течения болезни, отсутствие специфических средств лечения и профилактики обуславливают высокую социальную и медицинскую значимость проблемы ГЛПС для Республики Башкортостан [2]. Изменения в органах и си-

стемах у части больных, перенесших ГЛПС, могут сохраняться и в периоде поздней реконвалесценции, что требует динамического наблюдения и коррекции для профилактики тяжелых последствий. К подобным изменениям могут относиться: хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена. Согласно Национальным рекомендациям установлено, что скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и микроальбуминурия определяют стадию хронической болезни почек (ХБП) [3]. Для ранних стадий ХБП (1–2-я ст.) характерно бессимптомное течение, а скорость клубочковой фильтрации и повышенная экскреция альбумина с мочой могут быть единственными признаками, позволяющими подтвердить наличие субклинического течения хронической болезни почек, что является принципиально важным фактом для осуществления мер вторичной профилактики прогрессирования ХБП. Важной также является профилактическая работа, направленная на раннее выявление

и лечение патологии углеводного обмена, которая встречается у реконвалесцентов ГЛПС. Артериальная гипертензия является фактором, способствующим как прогрессированию хронической болезни почек, так и непосредственно влияющим на качество жизни и трудоспособность реконвалесцентов ГЛПС.

## Цель исследования

Изучить функциональное состояние почек, уровень артериального давления и состояние углеводного обмена у реконвалесцентов ГЛПС через 3 месяца и 1 год после перенесенной лихорадки.

## Материалы и методы

У 95 реконвалесцентов, перенесших ГЛПС различной степени тяжести, проведено исследование креатинина, мочевины, рассчитана скорость клубочковой фильтрации (СКФ) при помощи формулы MDRD, определены относительная плотность мочи, микроальбуминурия, гликированный гемоглобин, ультразвуковое исследование почек,

суточное мониторирование артериального давления через 3 месяца и 1 год после заболевания.

Критерии включения в основную группу: подтвержденный серологическим методом диагноз ГЛПС; возраст пациентов от 20 до 50 лет; информированное согласие пациентов на проведение исследования. Критерии исключения: наличие в анамнезе и, по данным анализа медицинской документации, хронических заболеваний почек, нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензии, предшествующих ГЛПС, индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу и с отсутствием ГЛПС в анамнезе.

Определение глюкозы крови проводилось на анализаторе SuherGL; гликированного гемоглобина в образцах цельной крови больных – на анализаторе GlycomatDS5, проведен пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы при уровне гликированного гемоглобина от 6–6,4%; микроальбуминурия оценивалась с использованием набора ИммуноФА-МА – метод конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов непараметрической статистики. При сравнении количественных величин в группах использовали критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили методом Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При изучении относительной плотности мочи, уровней креатинина, СКФ, микроальбуминурии в суточной моче, гликированного гемоглобина у реконвалесцентов ГЛПС были получены следующие результаты (см. табл.). Уровень креатинина крови через 3 месяца после перенесенной ГЛПС был в 1,4 раза выше, а скорость клубочковой фильтрации, соответственно, ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Уровень микроальбуминурии в суточной моче через 3 месяца после перенесенной лихорадки был в 5,2 раза выше, нежели в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Относительная плотность мочи у реконвалесцентов ГЛПС через 3 месяца после перенесенной лихорадки была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе. Гипостенурия свидетельствует о нарушении концентрационной функции почек, что характерно для больных, перенесших ГЛПС. Наличие канальцевой дисфункции, микроальбуминурии в суточной моче после перенесенной ГЛПС отмечали также в своих исследованиях Фазлыева Р.М., Авзалетдинова А.Р. (2009) [4].

Уровень СКФ, микроальбуминурии в суточной моче реконвалесцентов ГЛПС спустя 3 месяца после заболевания, согласно Национальным рекомендациям (2012), соответствует 2-й стадии хронической болезни почек. Данный результат подтверждает мнение о возможном формировании хронической болезни почек (ХБП) после перенесенной ГЛПС [5].

При оценке эндокринного статуса рядом авторов установлено наличие гипергликемии, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности у части больных, перенесших ГЛПС [6–8]. Вместе с тем после перенесенной ГЛПС возможно развитие сахарного диабета (СД) 2-го типа в срок от 5 до 10 лет [9, 10].

Для оценки состояния углеводного обмена у реконвалесцентов ГЛПС использовано определение гликированного гемоглобина (HbA1c). Нормальными считаются значения HbA1c от 4 до 5,9%, диабетическим – более 6,5% [11]. В основной группе медиана HbA1c составила 6,1% (5,6; 6,5), что в 1,2 раз превышает данные контрольной группы ( $p < 0,05$ ). С учетом полученных данных при уровне гликированного гемоглобина более 6% проводился пероральный глюкозотолерантный тест. У 17,8% реконвалесцентов был установлен нарушенный уровень гликемии натощак. Данной группе пациентов рекомендована диета с ограничением легкоусвояемых углеводов, дозированная физическая нагрузка и ежемесячный контроль гликемии, гликированного гемоглобина и перорального глюкозотолерантного теста 1 раз в 12 месяцев для оценки состояния углеводного обмена. Следует также отметить, что у 55,5% реконвалесцентов, имевших гликированный гемоглобин выше нормальных значений, гипергликемия во все периоды заболевания не регистрировалась (при однократном определении гликемии натощак). Среди этих пациен-

Таблица. Уровень относительной плотности мочи, креатинина крови, СКФ, микроальбуминурии, гликированного гемоглобина в исследуемой и контрольной группах Me (25-й; 75-й процентили)

	Относительная плотность мочи, (г/л)		Креатинин крови, (мкмоль/л)		СКФ, (мл/мин./м <sup>2</sup> )		МАУ, (мг/сут.)		HbA1c, (%)	
	Через 3 мес.	Через 1 год	Через 3 мес.	Через 1 год	Через 3 мес.	Через 1 год	Через 3 мес.	Через 1 год	Через 3 мес.	Через 1 год
Исследуемая группа	1008* (1005; 1013)	1010* (1007; 1015)	105* (83,5; 116,5)	78* (76; 88)	67,5* (51,7; 80,4)	88* (78; 98)	29* (23,8; 48,1)	13,8* (7,4; 39,6)	6,1* (5,5; 6,6)	5,8* (5,2; 6,5)
Контрольная группа	1015 (1011; 1016)	1015 (1011; 1015)	72,5 (65,5; 77,0)	72 (67,5; 77,0)	93,0 (89,0; 96,0)	94,0 (90,0; 98,0)	5,5 (4,1; 7,1)	5,1 (2,3; 6,9)	5,1 (4,9; 5,4)	5,2 (5,0; 5,4)

\* – различия статистически значимы при  $p < 0,05$



тов у двух в дальнейшем выявлено нарушение гликемии натощак.

При динамической оценке через 1 год у реконвалесцентов ГЛПС установлено статистически значимое повышение изучаемых параметров патологии почек и углеводного обмена: в 1,1 раза – уровень креатинина крови, гликированного гемоглобина, снижение скорости клубочковой фильтрации по сравнению с контрольной группой. Уровень микроальбуминурии в исследуемой группе через 1 год после перенесенной ГЛПС в 2,7 раза превышал аналогичный показатель контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Относительная плотность мочи у реконвалесцентов ГЛПС через 1 год была также статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой.

При проведении корреляционного анализа между изучаемыми показателями установлена достоверная связь между уровнем гликированного гемоглобина и тяжестью перенесенной лихорадки как через 3 месяца ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,05$ ), так и через 1 год ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,05$ ). Обнаружена статистически значимая обратная связь между тяжестью

ГЛПС и относительной плотностью мочи реконвалесцентов ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,05$ ). Установлена также связь между уровнями микроальбуминурии и креатинина крови ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ).

При проведении ультразвукового исследования почек больным в сроки через 3 месяца и через год после перенесенной лихорадки, возникших в результате геморрагического некротического папиллита при ГЛПС, данные УЗИ почек указывали на поражение тубулоинтерстициальной ткани и отражали формирование очагового интерстициального фиброза в почках.

Указанные выше признаки соответствуют морфологическим и функциональным критериям хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН). В настоящее время нами наблюдаются 3 пациента с хронической почечной недостаточностью, развившейся в течение года после перенесенной ГЛПС. Шутов А.М. (2004) также указывает на возможность развития хронической почечной недостаточности после перенесенной ГЛПС [12]. Прогрессированию поражения почек

также способствуют дисфункция эндотелия, снижение почечного кровотока и наличие микроальбуминурии [13]. В ходе исследования у больных установлено статистически значимое снижение скорости клубочковой фильтрации по сравнению с контрольной группой, что указывает на почечный генез гипертензии.

Анализ полученных результатов показал, что через 3 месяца после перенесенной ГЛПС ХБП 1-й ст. выявлена у 8,4%, ХБП 2-й ст. – у 31,6%, ХБП 3-й ст. – у 19% пациентов. Через 1 год после перенесенной ГЛПС ХБП 1-й ст. установлена у 9,5%, ХБП 2-й ст. – у 17%, ХБП 3-й ст. – у 3,1% реконвалесцентов. У 12,6% реконвалесцентов выявлена артериальная гипертензия, очаги фиброза – у 12% реконвалесцентов.

Нарушения гликемии в остром периоде и периоде реконвалесценции установлены у 28 больных: у 17% пациентов (5 из 28) выявлено нарушение гликемии натощак, сахарный диабет 1-го типа установлен у 3,5% пациентов (1 из 28), сахарный диабет 2-го типа у 7,1% больных (2 из 28). ■

## Список литературы

1. Сиротин Б.З., Фазлыева Р.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // В кн. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 548–561.
2. Фазлыева Р.М., Мухетдинова Г.А., Мустафина В.Х. Оптимизация диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом в эндемичном регионе // Практическая медицина. 2012. Т. 56, №1. С. 29–32.
3. Научное общество нефрологов России. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. Москва: Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, 2012.
4. Фазлыева Р.М., Авзалетдинова А.Р., Макеева Г.К. Возможность развития хронической болезни почек у реконвалесцентов ГЛПС // Нефрология. 2009. Т. 13, №3. С. 100.
5. Кузнецова Л.В. Хроническая болезнь почек у больных, перенесших острое повреждение почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (автореферат). Ульяновск, 2012.
6. Сиротин Б.З. Очерки изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Хабаровск: РИОТИП, 2005.
7. Быстровский В.Ф. Функциональное состояние эндокринной системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Вопросы патогенеза, клиники и лечения (автореферат). Санкт-Петербург, 1996.
8. Дударев М.В. Клинико-функциональная характеристика последствий геморрагической лихорадки с почечным синдромом и их лечебная коррекция на амбулаторном этапе реабилитации (автореферат). Ижевск, 2005.
9. Miettinen M.H. Ten-year prognosis of Puumala hantavirus induced acute interstitial nephritis // Kidney international. 2006. Vol. 69. P. 2043–2048.
10. Robert W. Mathes Long-term sequelae of hemorrhagic fever with renal syndrome attributable to Haantan virus in Korean war veterans // Military Medicine. 2005. 170. P. 315–318.
11. ФГБУ эндокринологический научный центр. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 6-й выпуск. Москва: ФГБУЭНЦ, 2013.
12. Шутов А.М., Кузнецова Л.В., Ханьжина С.А. Хроническая почечная недостаточность у перенесших ГЛПС: миф или реальность? // Нефрология и диализ. 2004. Т. 6, №3.
13. Фазлыева Р.М., Мирсаева Г.Х., Мухетдинова Г.А. Интерстициальное поражение почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Медицинский вестник Башкортостана. 2007. №5 (2). С. 46–50.

Впервые опубликовано в журнале «Практическая медицина», №7 (83) октябрь, 2014 г., стр. 108–110.

# Антибактериальная терапия больных хроническим простатитом: поиск выхода из терапевтического «тупика»



Восканян Г.А.<sup>1</sup>, Винаров А.З.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

<sup>2</sup> НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, г. Москва

**Лечение больных хроническим простатитом представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной урологии. Согласно большинству существующих рекомендаций, препаратом выбора в терапии больных простатитом являются фторхинолоны. Однако за последнее время многие исследователи отмечают возрастающую роль внутриклеточных патогенов, против которых высокую активность демонстрируют препараты групп макролидов и тетрациклинов. Настоящая статья содержит обзор данных литературы по рекомендуемым и перспективным антибиотикам, применяемым в лечении больных хроническим простатитом.**

Несмотря на значительный прогресс в терапии больных инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовой системы за последние 20–30 лет, диагностика и лечение больных хроническим простатитом (ХП) по-прежнему остаются актуальными вопросами современной урологии. Распространенность этого заболевания крайне высока: по данным крупнейшего на сегодняшний день эпидемиологического исследования McNaughton-Collinsetal [1], ХП выявляется у 16% мужчин в популяции. Простатит – самое частое урологическое заболевание среди мужчин в возрасте до 50 лет и третье по частоте среди лиц старше 50 лет (после аденомы предстательной железы (АПЖ) и рака простаты) [2]. Около 60% пациентов с симптомами ХП в США обращаются за медицинской помощью [3]. Каждый четвертый мужчина имеет риск заболеть простатитом в течение жизни [4]. ХП поражает мужчин разных возрастных и этниче-

ских групп, а частота его одинакова в Европе, Азии и Северной Америке [5]. Заболевание имеет полиморфную клиническую картину, которая может варьироваться от полностью бессимптомного течения до выраженных субъективных проявлений, включая симптомы нарушенного мочеиспускания (поллакиурия, императивные позывы, затруднение и резь при мочеиспускании), боли различного характера в области промежности, мошонки, паховой и надлобковой области, иногда с иррадиацией в поясничную область, и сексуальную дисфункцию (боль при семяизвержении, преждевременная эякуляция, эректильная дисфункция, снижение либидо). Широкая распространенность простатита среди мужского населения и существенное влияние симптомов этого заболевания на качество жизни [6] обуславливают его социальную значимость.

Согласно классификации простатита NIH-NIDDK, принятой в

1995 г. [7], диагностика как острого, так и ХП подразумевает использование клинических и лабораторных данных. Примечательно, что единственным рекомендованным способом объективной диагностики простатита по сей день остается микроскопическое и культуральное исследование фракций 4-стаканной пробы, предложенной Meares и Stamey еще в 1968 г. [8]. Так как определение бактериального начала инфекции рутинными методами возможно лишь в 5–10% наблюдений [9], подавляющее число пациентов с симптомами ХП относятся к категории абактериального хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли. Поэтому большинство больных с установленным диагнозом ХП получают «пробную» противомикробную терапию препаратами первого ряда (традиционно таковыми считаются пероральные фторхинолоны) без верификации первичного бактериального агента и определения его

чувствительности к антибиотикам. Неудивительно, что эффективность антибактериальной терапии при таком подходе зачастую сопоставима с таковой у плацебо [10]. В целом лечение больных хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли на сегодняшний день остается эмпирическим, так как, несмотря на множество предлагаемых способов лечения, эффективность ни одного из них не была доказана в крупных исследованиях, дизайн которых позволял бы считать результаты достоверными. Неудовлетворенность лечением нередко заставляет пациентов уходить из-под контроля врачей, что приводит к дальнейшей хронизации воспаления и ухудшению прогноза.

Почему же, несмотря на клинические и лабораторные признаки воспаления, возбудитель простатита так редко удается идентифицировать, а страдающего простатитом пациента – вылечить? Ответов на этот вопрос может быть несколько, и их поиску посвящена настоящая статья.

Единственным общепризнанным методом диагностики простатита, как уже было сказано выше, остается микроскопическое и культуральное исследование материала 4-стаканной пробы мочи. Такой метод диагностики, как бактериологическое исследование эякулята (несмотря на то что последний состоит из секрета простаты более чем на 80%) и биоптатов, не характеризуется достаточной информативностью и приемлемым соотношением польза/риск [11]. Тем не менее известно, что любой хронически текущий инфекционный процесс сопровождается как изменением иммунореактивности макроорганизма, так и изменением определенных свойств возбудителя (например, образованием L-форм и фиксацией на биопленках). Принимая во внимание, что ХП имеет длительное, торпидное течение, можно предположить, что на момент обращения к урологу пациенты нередко имеют в предстательной железе патогенные микроорганизмы, культивация которых рутинными методами невозможна

в силу как небольшой их концентрации, так и измененных в результате длительного паразитирования в организме хозяина микробиологических характеристик. Длительно паразитирующие в организме патогены могут не только терять культивируемость, но и приобретать устойчивость к антибиотикотерапии. Подтверждением данного факта служит то, что ответ на эмпирическую антибактериальную терапию пациентов с синдромом хронической тазовой боли обратно пропорционален длительности заболевания и составляет от выраженного (75%) до сопоставимого с плацебо (20%) [12].

Несмотря на это, даже микробиологическая верификация возбудителя еще не гарантирует его эрадикации. За последние годы отмечается нарастание антибактериальной полирезистентности уропатогенов [13, 14], в том числе кишечной палочки, которая традиционно считается одним из главных возбудителей острого и хронического бактериального простатита. Рядом авторов даже ставится вопрос о целесообразности назначения пероральных фторхинолонов в качестве антибиотикопрофилактики при трансректальной биопсии простаты [15]. Возможно, это связано с тем, что в течение последних десятилетий фторхинолоны как эффективные и безопасные противомикробные препараты использовались в лечении больных широким кругом инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе респираторных, желудочно-кишечных, ротоглотки и мочевыводящих путей, и в результате могла произойти селекция штаммов уропатогенов с приобретенной или врожденной устойчивостью к этой группе антибиотиков. В нашей стране количество резистентных к фторхинолонам внебольничных штаммов кишечной палочки приближается к 20% [16], что заставляет в ряде случаев пересматривать тактику эмпирической терапии больных инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы. Поскольку фторхинолоны

по-прежнему остаются единственной хорошо исследованной группой препаратов лечения больных хроническим бактериальным простатитом и эмпирической терапии пациентов с синдромом хронической тазовой боли [17], формируются основания для поиска альтернативных антибактериальных агентов.

Несмотря на огромное количество имеющихся на рынке противомикробных препаратов, при терапии больных ХП клиницист ограничен довольно узким перечнем терапевтических средств, что связано как с характеристикой спектра возбудителей бактериального простатита, так и с анатомо-физиологическими особенностями предстательной железы.

Одной из таких особенностей считается отсутствие достаточного естественного дренирования периферических звеньев секреторного русла простаты при попадании в них вирулентных микроорганизмов [18]. Вне зависимости от того, попадает ли патогенный агент в секреторные ацинусы восходящим путем или за счет рефлюкса инфицированной мочи, отсутствие достаточного количества мышечной ткани в непосредственной близости от стенки ацинуса делает его дренирование пассивным, предрасполагая к конгестивной инфекции. Именно поэтому инфекционный процесс развивается в просвете ацинусов, а не в интерстиции предстательной железы, где сосредоточено основное количество иммунокомпетентных клеток. Образование биопленок и интраацинарных кальцификатов (часто называемых камнями простаты) еще более усиливает устойчивость возбудителя к действию естественных защитных механизмов и способствует хронизации инфекции [19].

Проникновение большинства антибактериальных препаратов в очаг воспаления при ХП также затруднено. Выбор адекватного противомикробного агента – вопрос первостепенной клинической значимости, определяющий краткосрочную клиническую эффективность лечения и долгосрочную ве-



роятность эрадикации возбудителя. Причина плохого проникновения в предстательную железу многих антибактериальных препаратов кроется в отсутствии активного механизма их транспорта из бактериального русла и его секрети в просвет ацинуса, где и локализуется воспаление. Большинство антибактериальных препаратов химически представляют собой слабые кислоты или основания, которые ионизируются, находясь в биологических жидкостях. Наличие заряда препятствует свободной диффузии молекулы через гидрофобные биологические мембраны. Отсутствие фенестр в эндотелии капиллярного русла простаты препятствует прохождению в интерстиций низкомолекулярных, не связанных с транспортными белками плазмы веществ (с молекулярной массой менее 1000). Прохождению молекулы антибактериального препарата из просвета капилляра в просвет ацинуса благоприятствуют следующие факторы: высокая гидрофобность, низкая степень ионизации, высокая константа диссоциации ( $pK_a$ ), низкая аффинность к белкам плазмы и маленький размер молекулы [20]. На интрапростатический транспорт антибактериальных препаратов в ионизированном состоянии влияет и градиент pH между капиллярами, интерстицием и секретом в просвете ацинусов. Разница pH позволяет незаряженным молекулам проходить через мембраны, ионизироваться и затем подвергаться ионному захвату.

При ХП секрет простаты характеризуется щелочным сдвигом [21], в результате чего «щелочные» антибактериальные препараты (например, триметоприм) подвергаются ионному захвату и накапливаются в ткани простаты в высоких концентрациях. Тем не менее ионизированная форма молекулы характеризуется низкой способностью к проникновению в бактериальную клетку, поэтому антибиотики с преобладанием кислотных групп, например  $\beta$ -лактамы, присутствуют в секрете простаты в активном неионизированном виде, однако их концентрация мала.

Фторхинолоны представлены биполярными молекулами, щелочная и кислотная части которых характеризуются разными константами диссоциации. Это обеспечивает «гибкость» их ионизации в различных средах и благоприятную интрапростатическую фармакокинетику. При системном применении концентрация фторхинолонов в моче и тканях простаты превышает таковую в плазме крови. Концентрация их в секрете простаты (и, соответственно, в просвете ацинусов), несколько меньше, хотя и достигает терапевтического уровня [21]. В отличие от острого простатита, при котором большинство антибиотиков может достигать терапевтического уровня концентрации в предстательной железе за счет повышенной проницаемости биологических мембран, индуцированной провоспалительными цитокинами, при ХП лишь немногие группы препаратов характеризуются приемлемой для эрадикации возбудителя фармакокинетикой. Помимо фторхинолонов к ним относятся триметоприм (но не сульфаметоксазол), доксициклин и миноциклин, а также макролиды. Ряд других препаратов также обеспечивают достаточные для подавления роста бактерий концентрации, однако их применение ограничено отсутствием пероральных форм для длительного курса лечения больных ХП [17].

Большая неопределенность существует в отношении роли так называемых атипичных возбудителей, роль которых в патогенезе ХП до сих пор остается предметом активной дискуссии. Принимая во внимание ограниченность спектра применяемых антибактериальных препаратов и увеличивающуюся резистентность к ним, исследования спектра возбудителей имеют большое клиническое значение. Традиционно возбудителями бактериального простатита считаются грамотрицательные палочки и кокки, такие как *E. coli* (до 80% случаев), *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, представители родов *Enterococcus* и *Pseudomonas*. Рядом исследователей отстаивается гипотеза о несомненной патогенной значимости

грамположительных кокков родов *Streptococcus* и *Staphylococcus* [22]. Кроме того, за последнее время в литературе встречается все больше сообщений о наблюдениях простатита, вызванных так называемыми атипичными возбудителями, такими как *C. trachomatis*, *T. vaginalis*, *U. urealyticum* и *M. genitalium* [23]. Возможно, эти данные представляют наибольший интерес для клинициста, так как служат основанием изменения стандартных режимов антибактериальной терапии при ХП.

*C. trachomatis*, грамотрицательная бактерия, являющаяся облигатным внутриклеточным паразитом с двухфазным жизненным циклом, – наиболее распространенный бактериальный возбудитель инфекций, передаваемых половым путем [24]. У мужчин данный возбудитель наиболее часто вызывает острый уретрит, при котором, несмотря на бессимптомное или клинически невыраженное течение, более чем в половине случаев инфекция восходящим путем может проникать в предстательную железу и семявыносящие пути. У мужчин в возрасте до 35 лет *Chlamydia trachomatis* является самым частым возбудителем эпидидимита [25]. Этиологическая роль хламидий в развитии воспалительного процесса в предстательной железе остается неясной. Тем не менее результаты некоторых исследований дают основания предполагать, что данные микроорганизмы могут выступать в качестве инфекционного агента при ХП.

В исследовании [26], включившем 388 пациентов с ХП, моноинфекция *C. trachomatis* была подтверждена у 39% пациентов при том, что возбудитель в составе микст-инфекции выявлен лишь в 5,43% наблюдений. Выявляемость такого «атипичного» возбудителя простатита, как *Trichomonas vaginalis*, составила 18,84%, в то время как «типичные» уропатогены *E. coli*, энтерококки, *K. pneumoniae* были выделены лишь у 6,4; 6,7 и 1,6% пациентов соответственно. При исследовании на большей выборке больных [27] спустя два года теми же авторами были получены

еще более значимые результаты, а именно, наличие атипичных микроорганизмов выявлено у еще большего числа пациентов. При обследовании 1442 пациентов с симптомами хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли и комбинированном применении культурального и ПЦР-исследования секрета простаты/постмассажной мочи инфекционный фактор был выявлен у 1070 пациентов, что значительно превышает общепризнанную частоту идентификации бактериального агента у пациентов данной категории. Примечательными оказались два факта: во-первых, частота выявления «нетрадиционных» возбудителей простатита, таких как *C. trachomatis*, *T. vaginalis* и *U. urealyticum* (536, 151, 72 пациента) была значительно выше выявляемости «типичных» уропатогенов; так, инфицирование *E. coli*, энтерококками, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *P. aeruginosa* было выявлено у 95, 68, 37, 16, 19 и 3 пациентов соответственно. Еще более важно, что среди пациентов с атипичными возбудителями, несмотря на присутствие клинических симптомов простатита, почти в половине случаев отсутствовали воспалительные изменения в секрете простаты/постмассажной порции мочи, что при использовании стандартного протокола диагностики (4-стаканной пробы по Meares и Stamey с микроскопическим и культуральным исследованием) позволило бы отнести данных пациентов к категории ХП ШБ. Это свидетельствует в пользу полученных другими авторами данных о том, что выраженность воспалительных изменений в секрете простаты/постмассажной порции мочи у пациентов с «абактериальным» простатитом может не коррелировать с тяжестью клинических симптомов и, возможно, реальной активностью вызванного атипичными возбудителями воспалительного процесса [28, 29]. Несмотря на то что данное исследование было наблюдательным и не отслеживало влияния назначенной терапии на клиническую симптоматику и лабораторную эрадикацию возбудителя

заболевания, полученные результаты дают основание предполагать, что у значительной части пациентов с простатитом, относимым к категории абактериального, инфекционный агент в предстательной железе на самом деле присутствует.

В исследовании W. Weidner и соавт. [30] были получены похожие результаты: у 27,0 и 13,5% больных ХП категорий ША/ШБ было подтверждено наличие в простатическом материале *C. trachomatis*. Другими авторами [31] при рутинном использовании ПЦР-исследования для выявления инфекционного агента у пациентов с синдромом хронической тазовой боли (ХП ША/ШБ) было выявлено, что у 37% больных ХП категории ША в эякуляте присутствует ДНК *C. trachomatis*, *U. urealyticum* или обоих патогенов, частота их выявления в группе пациентов с ХП категории ШБ была аналогичной (36%). В работе [32] по результатам ПЦР-исследования секрета простаты у группы пациентов с синдромом хронической тазовой боли (ХП категории ША/ШБ) выявлено статистически значимое повышение частоты выявляемости таких микроорганизмов, как *U. urealyticum*, *C. trachomatis*, вирус простого герпеса 1, папилломавирус человека, по сравнению с результатами исследования аналогичного биоматериала здоровых пациентов. При анализе комбинированного применения традиционного культурального исследования и ПЦР-диагностики в протоколе обследования пациентов с ХП корейские исследователи [33] показали, что почти у 40% больных с симптомами ХП при ПЦР-исследовании секрета простаты и третьей порции мочи выявляются атипичные возбудители родов *Chlamydia*, *Mycoplasma* и *Ureaplasma*, причем это происходит на фоне выявления «традиционных» возбудителей (*E. coli*, *P. aeruginosa*, кокковой флоры) при обычном культуральном исследовании. Частое выявление *C. trachomatis* и *U. urealyticum* у пациентов с симптомами ХП подтверждается и другими источниками [34, 35]. В силу того что комби-

нированное ПЦР- и культуральное исследования биоматериала на больных ХП не является рутинной практикой, микст-инфекция может быть не распознана, что может приводить к неполной эрадикации инфекционных агентов, рецидивам заболевания и/или трансформации хронического бактериального простатита в «абактериальный».

Не исключено, что поддержание хронического воспаления за счет действия вирулентных факторов «атипичных» возбудителей может predispose различным клеточным элементам простаты к гиперпластическим или даже опухолевым изменениям. В крупном исследовании отечественных авторов [35, 36] был произведен анализ биоптатов, полученных от пациентов с подозрением на рак простаты, на предмет наличия генетического материала микоплазм и уреоплазм методом ПЦР и ПЦР в реальном времени. При анализе гистологических заключений было установлено, что содержание генетического материала этих микроорганизмов достоверно различается в гистологически здоровой ткани и опухолево измененной ткани простаты, причем частота инфицирования *M. hominis* в группах различных гистологических изменений (АПЖ, ПИН высокой степени, рак) была распределена неравномерно (6, 8, 13 и 22,4% соответственно). У пациентов без какого-либо опухолевого поражения инфицирование *M. hominis* не было выявлено ни в одном случае. При сравнении групп пациентов с наличием инфицирования микоплазмой и без такового наблюдались статистически значимые различия в частоте выявления опухолевых процессов (57,6% больных без инфицирования против 84,2% больных с инфицированием,  $p=0,033$ ). Примечательно, что ни у одного из пациентов с нормальным гистологическим заключением не наблюдалось признаков инфицирования микоплазмами.

Нередко рассмотренные выше патогены *C. trachomatis* и *U. urealyticum* выступают в качестве этиологического фактора мужского бесплодия. В исследо-

вании [37] при обследовании 122 пациентов с бактериоспермией нарушением качества спермы (олиго-, терато-, астенозооспермия) и мужским фактором бесплодия были выявлены признаки простатита, простатовезикулита или простатовезикулоэпидидимита. Почти у трети пациентов подтверждалось инфицирование *C. trachomatis* и *U. urealyticam*. Лечение включало назначение офлоксацина либо доксициклина курсом на 2 нед., и хотя прямого сравнения препаратов не проводилось, было показано, что на фоне бактериологической эрадикации (при простатите ее частота составила 92,5%) улучшение качества спермы и спонтанные беременности партнерш наблюдались в течение 3 мес. у 40% бесплодных мужчин. По данным другого автора [38], бактериальная инфекция была выявлена более чем у половины (51,9%) мужчин с клиническими симптомами ХП и бесплодием. В свою очередь у половины пациентов с положительными результатами бактериологического исследования возбудителем заболевания были штаммы микоплазм (*U. urealyticam* и *M. liominis*), большая (59,5%) часть которых характеризовалась высокой резистентностью к ципрофлоксацину. Показатели устойчивости к доксициклину, джозамицину и фосфомицину были наименьшими (0,0–1,7%). Низкая чувствительность микоплазм к офлоксацину и эритромицину (29,4 и 54,8%) была показана и в другом исследовании [40], причем чувствительность данных патогенов к доксициклину, пристинамицину, джозамицину и тетрациклину сохранялась на высоком уровне (94,3, 96,6, 86,5 и 97,4% соответственно).

Интересно, что при лечении больных простатитом, связанным с наличием уреоплазм, клиническое выздоровление наблюдается на фоне эрадикации возбудителя вне зависимости от изменения степени выраженности воспаления у пациентов с ХП категории IIIA [40]. Это может свидетельствовать о том, что количество лейкоцитов в секре-

те простаты/постмассажной моче может быть неинформативным источником оценки выраженности воспаления и ответа на лечение в противоположность валидизированной оценке качества жизни, например, при помощи опросника NIH-CPSI. В то же время при сравнении эффективности лечения больных ХП, вызванного типичными и атипичными возбудителями, V. Magri и соавт. [41] пришли к выводу, что показатели эрадикации между этими пациентами достоверно не различаются, однако в значительной степени коррелируют с улучшением клинической картины заболевания. Это позволяет предположить, что деление уропатогенов на «типичные» и «атипичные» во многом условно.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов [42] по лечению больных инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей, рекомендованными антибиотиками при хроническом бактериальном простатите являются фторхинолоны, ко-тримоксазол, макролиды и тетрациклины. Сильной стороной фторхинолонов служат благоприятная фармакокинетика, достаточный охват спектра типичных возбудителей и хороший профиль безопасности; эффективность и безопасность лечения данными антибактериальными средствами изучены в большинстве исследований [17], посвященных лечению больных хроническим бактериальным простатитом, поэтому фторхинолоны рекомендуются в качестве первой линии терапии при этом заболевании. Ко-тримоксазол рассматривается как потенциальная альтернатива фторхинолонам в связи с благоприятной фармакокинетикой (концентрации в интерстиции простаты и секрете железы очень высоки), однако применение препарата ограничивается быстрорастущей резистентностью. Макролиды и тетрациклины рассматриваются как препараты резерва, используемые в случае верифицированной чувствительности к ним и резистентности к фторхинолонам, а также наличии

противопоказаний к применению фторхинолонов.

Приведенные выше данные дают основание предполагать, что при наличии ХП, в том числе категорий II, IIIA и IIIB, вызванного «атипичными» возбудителями или микст-инфекцией, в протоколах лечения может быть изначально рассмотрен вопрос о применении альтернативных фторхинолонам групп противомикробных средств, а именно макролидов (джозамицин, Вильпрафен®) и тетрациклинов (доксициклина моногидрат, Юнидокс Солютаб®). В работах [43, 44] оценивалась эффективность комбинированной терапии фторхинолом (ципрофлоксацин 750 мг 1 раз в день в течение месяца и макролидом джозамицин 500 мг 1 раз в день первые три дня каждой недели). Как клиническое улучшение, так и микробиологическая эрадикация при использовании данного протокола регистрировались более чем у 90% пациентов, однако было отмечено, что добавление азитромицина к стандартному протоколу лечения ципрофлоксацином приводит к статистически значимому увеличению частоты эрадикации возбудителя и снижению частоты рецидивов хронической инфекции.

Не менее привлекательной альтернативой антибактериальной терапии при простатите, вызванном атипичными возбудителями, или эмпирической терапии больных абактериальным простатитом (когда наличие возбудителя подозревается) являются тетрациклины. Будучи одними из препаратов выбора при лечении больных негонококковым уретритом, который рассматривается как первый этап восходящей инфекции добавочных желез мужского репродуктивного тракта [36], тетрациклины характеризуются хорошим проникновением в предстательную железу, выраженной активностью в отношении хламидий, микоплазм и уреоплазм, а также наличием прямого противовоспалительного действия, что может иметь значение при комплексной терапии больных ХП категории IIIA [17, 40]. Применение данной



категории препаратов даже в условиях длительных курсов фармакоэкономически выгодно, доступны пероральные формы для приема 1 раз в сутки, что способствует приверженности пациентов к лечению. Частота эрадикации уреоплазм у пациентов с ХП при терапии доксициклином и азитромицином клинически достаточна и существенно не различается между препаратами [28]. Большинство энтеробактерий характеризуется природной нечувствительностью к тетрациклинам, что обуславливает более низкую по сравнению с фторхинолонами вероятность развития дисбактериоза кишечника при длительном применении. В то же время тетрациклины активны в отношении грамположительных кокков, включая метициллинрезистентные, которые за последнее время рассматриваются как возможные возбудители простатита, особенно нозокомиальной этиологии [22]. Важно, чтобы обследование пациентов с ХП включало не только рутинное культуральное исследование, но и ПЦР-диагностику простатического материала с целью выявления атипичных уропатогенов. С учетом приведенных выше

данных о бактериологических особенностях возбудителей, присутствующих у больных «абактериальным» простатитом и синдромом хронической тазовой боли, тетрациклины могут использоваться для эмпирической терапии ХП категории ША/ШБ, однако прямое сравнение их эффективности с фторхинолонами требует проведения исследований.

Стоит отметить, что, несмотря на нечувствительность большинства энтеробактерий к тетрациклинам, доксициклин и миноциклин в ряде случаев могут быть потенциальной альтернативой фторхинолонам даже при лечении больных инфекционно-воспалительными заболеваниями, вызванными *E. coli*, в том числе подтипа ST131, характеризующегося полирезистентностью к фторхинолонам и цефалоспорином широкого спектра действия [13]. При наличии первичного или рецидивного хронического бактериального простатита и бактериологически подтвержденной чувствительности возбудителя к тетрациклинам может рассматриваться вопрос об использовании этих препаратов в качестве терапев-

тических средств первой линии, что должно способствовать снижению общепопуляционной резистентности к фторхинолонам. Эффективность терапии в таких случаях следует оценивать по динамике клинической и лабораторной картины заболевания, а также признакам микробиологической эрадикации возбудителя.

Таким образом, ХП, будучи одной из повседневных «загадок» современной урологии, возможно, будет еще долгое время представлять проблему для врачей и пациентов. Однако индивидуальный подход к оценке клинической и микробиологической картины заболевания у пациента, учет анамнестических особенностей, локальных паттернов резистентности микрофлоры и факторов риска инфицирования атипичными возбудителями должны способствовать максимальному повышению эффективности лечения больных этим заболеванием. Мы надеемся, что будущие исследования прольют свет на новые этиологические и патогенетические факторы, а также возможные варианты антибактериальной терапии больных ХП. ■

### Список литературы

1. McNaughton Collins M., Meigs J.B., Barry M.J. et al. Prevalence and correlates of prostatitis in the health professionals followup study cohort. *J Urol.* 2002; 167: 1363–1366.
2. Collins M.M., Stafford R.S., O’Leary M.P. et al. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol.* 1998; 159: 1224–1228.
3. Nickel J.C., Downey J., Hunter D. et al. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. *J Urol.* 2001; 165: 842–845.
4. Roberts R.O., Lieber M.M., Rhodes T. et al. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. *Urology* 1998; 51: 578–584.
5. Krieger J.N. Classification, epidemiology and implications of chronic prostatitis in North America, Europe and Asia. *Minerva Urol. Nefrol.* 2004; 56: 99–107.
6. McNaughton Collins M., Ponlari M.A., O’Leary M.P. et al. Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis: the Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Gen. Intern. Med.* 2001; 16: 656–662.
7. Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Chronic Prostatitis Workshop, Bethesda, MD, 7–8 December 1995.
8. Mearns E.M., Stanley T.A. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest. Urol.* 1968; 5: 492–518.
9. Weidner I.P., Schliefer H.G., Krauss H. et al. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection.* 1991; 19 (Suppl. 3): S119–125.
10. Colien J.M., Fagin A.P., Hariion E. et al. Therapeutic intervention for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7 (8): e41941.
11. Weidner I.K., Diemer Th., Huwe P. et al. The role of *Chlamydia trachomatis* in prostatitis. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2002; 19: 466–470.
12. Nickel J.C., Moon T. Chronic bacterial prostatitis: an evolving clinical enigma. *Urology.* 2005; 66: 2–8.
13. Johnson J.R., Drawi S.M., Porter S. et al. Susceptibility to alternative oral antimicrobial agents in relation to sequence type ST131 status and Coresistance phenotype among recent *Escherichia coli* isolates from U.S. veterans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57 (10): 4856–4860.

14. Johnson I, Sabel A., Barman W.J. et al. Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary *Escherichia coli* isolates. *Am. J. Med.* 2008; 121: S76–884.
15. Felidano J, Teper L, Ferrandino M. et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy – are fluoroquinolones still effective prophylaxis? *J Urol.* 2008; 179: 952–955.
16. Налагая Н.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* 2012; 14 (4): 2S0–302.
17. Lipsky B.A., Byren I., Hoey C.T. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin. Infect Dis.* 2010; 50 (12): 1641–1652.
18. Johnson J.R., Kuskowski M.A., Gajewski A. et al. Extended virulence genotypes and phylogenetic background of *Escherichia coli* isolates from patients with cystitis, pyelonephritis, or prostatitis. *J Infect. Dis.* 2005; 191: 46–50.
19. Nickel J.C., Olson M.E., Barabas A. et al. Pathogenesis of chronic bacterial prostatitis in an animal model. *Br. J Urol.* 1990; 66: 47–54.
20. Charalabopoulos A., Karaehalios G., Baltogiannis D. et al. Penetration of antimicrobial agents into the prostate. *Chemotherapy.* 2003; 49: 269–279.
21. Wagenlehtner F.M., Weidner W., Sorget F. et al. The role of antibiotics in chronic bacterial prostatitis. *Int. J Antimicrob. Agents.* 2005; 26: 1–7.
22. Nickel J.C., Xiang J. Clinical significance of nontraditional bacterial uropathogens in the management of chronic prostatitis. *J Urol.* 2008; 179: 1391–1395.
23. Wise G.J., Shteynshlyuger A. Atypical infections of the prostate. *Curr. Prostate Rep.* 2008; 6: 86–93.
24. Jones R.B. *Chlamydia trachomatis* (trachoma, perinatal infections, lymphogranulomavenerum and other genital infections). In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R.E., editors. *Principles and practice of infectious diseases.* Philadelphia: Churchill Livingstone. 2000.
25. Schachter J. *Chlamydia trachomatis* infections: epidemiology and disease spectrum. In: Oriol J.D., Harris J.R.W., editors. *Sexually transmitted diseases.* Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986: 39/58.
26. Skerk V., Schönwald S., Krhen I. et al. Actiology of chronic prostatitis. *Int. J Antimicrob. Agents.* 2002; 19 (6): 471–474.
27. Skerk V., Krhen I., Schönwald S. et al. The role of unusual pathogens in prostatitis syndrome. *Int. J Antimicrob. Agents.* 2004; 24 (Suppl. 1): S53–56.
28. Skerk E., Marekovic I., Markovinovic L. et al. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline efficacy and tolerability in the treatment of prostate infection caused by *Ureaplasma urealyticum*. *Chemotherapy.* 2006; S2 (1): 9–11.
29. Schaeffer A.J., Knauss J.S., Landis J.R. et al. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. *J Urol.* 2002; 168: 1048–1053.
30. Weidner I.K., Diemer Th., Hitwe P. et al. The role of *Chlamydia trachomatis* in prostatitis. *Int. J Antimicrob. Agents.* 2002; 19: 466–470.
31. Badalyan R.R., Fanarjvan S.K., Aglijanyan L.G. Chlamydial and ureaplasma infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis. *Andrologia.* 2003; 35 (5): 263–265.
32. Xiao J.L., Ren L, Lv H. et al. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study. *Urol. Int.* 2013; 91 (4): 410–16.
33. Choi Y.S., Kim K.S., Choi S.W. et al. Microbiological etiology of bacterial prostatitis in general hospital and primary care clinic in Korea. *Prostate Int.* 2013; 1 (3): 133–138.
34. Nassar F.A., Abu-Elamreen F.H., Shubair M.E. et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma hominis*, genitalium and *Ureaplasma urealyticum* by polymerase chain reaction in patients with sterile pyuria. *Adv. Med. Sci.* 2008; 53 (1): 80–86.
35. Випаров А.З., Аляев Ю.Г., Фаев Д.Н. и др. Микоплазменная инфекция предстательной железы и ее возможная роль в патогенезе рака простаты. *Андрология и генитальная хирургия.* 2009; 4: 18–22.
36. Barykova Y.A., Logunov D.Yu., Shmarov M.M. et al. Association of *Mycoplasma hominis* infection with prostate cancer. *Oncotarget.* 2011; 12 (4): 289–297.
37. Skerk K., Krhen I., Cajie V. et al. The role of *Chlamydia trachomatis* in prostatitis syndrome – our experience in diagnosis and treatment. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2007; 15 (3): 135–40.
38. Vicari E. Effectiveness and limits of antimicrobial treatment on seminal leukocyte concentration and related reactive oxygen species production in patients with male accessory gland infection. *Hum Reprod.* 2000; 15 (12): 2536–2544.
39. Lin H.P., Lu H.X. Analysis of detection and antimicrobial resistance of pathogens in prostatic secretion from 1186 infertile men with chronic prostatitis. *Zhonghua Nan KeXue.* 2007; 13 (7): 628–631.
40. Yon Z.H., Zhou M., Zhang W. et al. Prevalence and drug tolerance of mycoplasma in patients with urogenital inflammation. *Zhonghua Nan KeXue.* 2003; 9 (8): 599–600, 603.
41. Magri V., Trinehieri A., Ceriani I. et al. Eradication of unusual pathogens by combination pharmacological therapy is paralleled by improvement of signs and symptoms of chronic prostatitis syndrome. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2007; 79 (2): 93–98.
42. Grabe M., Bjerklund-Joliansen T.E., Bollo H. et al. 2013 EAU Guidelines on Urological Infections.
43. Magri K., Montanan E., Skerk V. et al. Fluoroquinolone-macrolide combination therapy for chronic bacterial prostatitis: retrospective analysis of pathogen eradication rates, inflammatory findings and sexual dysfunction. *Aian. J Androl.* 2011; 13 (6): 819–827.
44. Skerk V. Azithromycin in the treatment of chronic bacterial prostatitis 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Vienna, Austria, April 10–13, 2010. *Clin Microbiol Infect.* 2010. 16S42.

*Впервые опубликовано в журнале «Урология», №3, 2014, стр. 1–5.*





# Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»\*



**\* Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей**

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство: №14418-Ж

Подписка на сайте: [www.chil.kz](http://www.chil.kz)



# Антихолинергические препараты для лечения больных с гиперактивным мочевым пузырем \*



Мазо Е.Б., Школьников М.Е.  
РГМУ, г. Москва

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) является распространенным и в значительной степени снижающим качество жизни состоянием, возникающим вследствие нарушения функции накопления мочи в мочевом пузыре. Распространенность ГМП в мире оценивают приблизительно в 12% в равной степени у мужчин и женщин [3].

По определению международного общества по удержанию (ICS), ГМП – это клинический синдром, включающий ургентное мочеиспускание с наличием или без ургентного недержания мочи, обычно в сочетании с учащенным мочеиспусканием (число мочеиспусканий >8 раз в сутки) и ноктурией (2 и более ночных пробуждений для мочеиспускания) [1]. ICS характеризует ГМП как синдром, не имеющий явной причины, а диагноз устанавливают на основании имеющихся симптомов нарушения мочеиспускания [1, 2]. Для лечения больных ГМП используют различные поведенческие методики, тренировку мочевого пузыря, медикаментозные средства, физиотерапию, нейромодуляцию, интратрузорное введение ботулинического токсина (как в виде монотерапии, так и в сочетании) и оперативные вмешательства.

Медикаментозные средства первой линии для лечения больных с ГМП – **антихолинергические препараты**. Они являются антагонистами мускариновых

рецепторов, расположенных на гладких миоцитах детрузора, которые участвуют в регуляции тонуса детрузора парасимпатическими нервными волокнами. Несмотря на то что антихолинергические препараты уже в течение многих лет являются основными при лечении таких больных, их применение ограничено рядом аспектов, связанных с побочными эффектами. Первым препаратом из этой группы, одобренным FDA (США) в 1970 г., был *флавоксат*. Препарат имел слабый антихолинергический эффект, но обладал прямым спазмолитическим действием на гладкие миоциты. По некоторым данным, препарат оказывает местное анестезирующее действие и имеет способность ингибировать фосфодиэстеразу [4]. Несмотря на определенный положительный клинический эффект у больных с детрузорной гиперактивностью, в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РПКИ) не получено данных о его эффективности [5]. Позднее, в

1972 г., был представлен *оксibuтинин*, который до недавнего времени оставался «золотым стандартом» медикаментозного лечения больных ГМП. Опуская сведения о ряде ранее использовавшихся препаратах, в настоящей статье представлены данные о современных пероральных антихолинергических средствах – *оксibuтинин*, *толтеродин*, *троспий* и *солифенацин*, используемых в России для лечения больных ГМП.

Как уже было отмечено, антимускариновый эффект этих препаратов заключается в блокировании мускариновых рецепторов (которые активируются ацетилхолином, выделяющимся из парасимпатических нервных окончаний) в детрузоре, и тем самым подавляет непроизвольные сокращения детрузора. Исследования показывают, что основное действие антихолинергических препаратов проявляется во время фазы накопления мочи, когда отсутствует активность парасимпатических волокон, подавляя ургентность (ощущения внезапного непреодолимого

\*Статья впервые была опубликована в журнале «Эффективная фармакотерапия в урологии». 2008. №3.С. 6-11.



позыва к мочеиспусканию) и улучшая накопительную способность мочевого пузыря [6]. В настоящее время эффективность антихолинэргических препаратов оценивают еще и по способности подавлять афферентные импульсы от мочевого пузыря [6].

Антихолинэргические препараты отличаются по химической структуре, что отражается на их метаболизме, абсорбции, селективности и способности блокировать мускариновые рецепторы. Антихолинэргические препараты разделяют на третичные и четвертичные амины. Третичные амины обладают высокой липофильностью [7], тогда как четвертичные – высокой гидрофильностью, что обуславливает их низкую способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Отсюда четвертичные амины вызывают минимальную частоту побочных эффектов, связанных с действием на центральную нервную систему (ЦНС), таких как когнитивные нарушения и нечеткость зрения [7]. Такая особен-

ность может играть важную роль при выборе антихолинэргического препарата для лечения пожилых больных с возможными имеющимися когнитивными расстройствами вследствие возрастных нарушений кровообращения головного мозга или принимающих другие лекарственные препараты с антихолинэргическим эффектом. Высокая гидрофильность также влияет на всасывание из желудочно-кишечного тракта, что может потребовать подбора индивидуальной дозы препарата [8].

В организме человека выделяют 5 типов мускариновых рецепторов ( $M_1$ – $M_5$ ). У здоровых людей  $M_2$ -рецепторы могут участвовать в регуляции сокращения, однако их роль в сокращении детрузора значительно возрастает при патологических состояниях, включая ГМП [9]. Основными рецепторами с прямым сократительным эффектом в детрузоре являются  $M_3$  [10]. Парасимпатические нервные волокна, иннервирующие детрузор, также имеют мускариновые

рецепторы, расположенные на пресинаптической мембране. Они могут как стимулировать ( $M_1$ ), так и ингибировать ( $M_4$ ) выделение ацетилхолина [11]. Точная роль этих рецепторов еще не определена. Также пока нет данных о функциональной роли  $M_5$  в нижних мочевых путях. Тем не менее следует отметить, что  $M_1$ -рецепторы являются одними из основных в ЦНС [12] и возникновение когнитивных нарушений может быть вызвано связыванием этого подтипа рецепторов. Повышение селективности антихолинэргических препаратов к  $M_3$ -рецепторам дает надежду на уменьшение побочных эффектов препаратов при сохранении терапевтического действия. Однако клинических подтверждений этому пока не получено.

Существуют различия между антихолинэргическими препаратами по их метаболизму и пути выведения. Метаболизм препарата печеночными ферментами цитохрома P450 может приводить к взаимодействию с другими препа-

Таблица. Сравнение фармакокинетических свойств антихолинэргических препаратов

Критерии	Оксибутинин	Толтеродин	Троспий	Солифенацин
Химическая структура	Третичный амин	Третичный амин	Четвертичный амин	Третичный амин
Биодоступность, %	6	77	9,6	90
Влияние пищи на всасывание	Да (повышение концентрации в сыворотке на 25%)	Нет	Да (жирная пища снижает всасывание на 70–80%)	Нет
Время до максимальной концентрации, ч.	1	1–2	4–6	3–8
Период полувыведения, ч.	1,1–2,3	1,9–3,7	20	40–68
Выделение с мочой, %	<0,1	<1	>80	<15
Выделение с калом, %	–	77	6	23
Метаболизм в печени, фермент	CYP3A4	CYP3A4	Нет	CYP2D6
Активный метаболит	Дезетил-оксибутинин	5-гидроксиетилтолтеродин	Нет	4R-гидроксолифенацин
Проникновение через ГЭБ	Да	Да	Нет	Да
Спазмолитический эффект	Да	Нет	Да	Нет
Селективность	$M_2/M_3$	Нет	Нет	$M_3$



## КЛУБ УРОЛОГОВ: ГИПЕРАКТИВНЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ

ратами, используемыми для лечения сопутствующих заболеваний и имеющими такой же метаболизм. Поэтому препараты, не подвергающиеся метаболизму в печени (четвертичные амины), имеют определенное преимущество, в частности, у пожилых людей с ГМП, как правило, имеющих «букет заболеваний», требующих медикаментозного лечения. Кроме этого, выведение активной формы препарата с мочой обеспечивает дополнительное локальное действие на уротелий и может увеличивать продолжительность клинического эффекта.

Понимание этих различий, обуславливающих терапевтический эффект и безопасность антихолинергических препаратов, является важным при решении вопросов медикаментозного лечения и позволяет врачу сделать осознанный выбор для конкретного пациента. Перечисленные особенности препаратов суммированы в таблице.

*Оксибутинин* был синтезирован в 1960 г. для лечения повышенной моторики желудочно-кишечного тракта. Однако его клиническое использование показало эффективность при ГМП. По химической структуре оксибутинин относится к группе третичных аминов. Являясь антагонистом  $M_2$ - и  $M_3$ -холинорецепторов, он обладает антихолинергическим, спазмолитическим и анестезирующим действием. По данным 15 РПКИ, включавших 476 больных, среднее снижение числа эпизодов недержания мочи составило 52% и числа мочеиспусканий в сутки – 33%. Суммарно субъективное улучшение симптомов отметили 74% (от 61 до 100%) больных [13]. Несмотря на то что оксибутинин на протяжении более 3 десятилетий оставался «золотым стандартом» при лечении ГМП, он обладает рядом побочных эффектов (сухость во рту, сонливость, головокружение, нарушение зрения, запоры), связанных с его более выраженным избирательным действием на мускариновые рецепторы коры головного мозга и слюнных желез, которые отмечают 70% больных (от 17 до 93%).

Высокая частота побочных эффектов требует подбора дозы от 2,5 до 15 мг/сут. Оксибутинин метаболизируется в печени, и его побочные эффекты связаны с его метаболитом N-дезтилоксибутинином, концентрация которого в крови в 2–5 раз превышает концентрацию самого оксибутинина и который имеет большее сродство слюнным железам. Это предположение явилось основанием для разработки медленно высвобождающейся формы (МВФ) и кожных пластырей с препаратом. Использование МВФ позволило снизить частоту побочных эффектов. Наиболее частым из них была сухость во рту, которую при дозе МВФ 10 мг/сут. отмечали 29% больных [14]. Клиническая эффективность кожных пластырей с оксибутинином аналогична обычной форме препарата. Недостатком этой формы являются кожные побочные эффекты в виде покраснения и зуда у 39% больных [15].

*Толтеродин тартрат* специально синтезирован для лечения больных ГМП. Он имеет практически одинаковую селективность к разным подтипам мускариновых рецепторов, но в то же время обладает органной специфичностью действия в отношении мочевого пузыря. Рекомендуемая дозировка 2 мг 2 раза в день не требует титрования. Доказана практически одинаковая эффективность толтеродина и оксибутинина в отношении улучшения симптомов ГМП. В то же время переносимость толтеродина оказалась лучше. Например, 9- и 12-месячные курсы лечения толтеродином закончили 91 и 85% больных соответственно и только 18% больных продолжали принимать быстро высвобождающуюся форму оксибутинина в течение 6 мес. Частота побочных эффектов при применении толтеродина практически не отличается от группы плацебо, за исключением сухости во рту, которая отмечается у 39% больных, принимавших толтеродин, и у 16% группы плацебо [16]. Медленно высвобождающаяся форма толтеродина 4 мг отличается более значимым снижением эпизодов ургентного не-

держания мочи и лучшей переносимостью по сравнению с быстро высвобождающейся формой. Сухость во рту отмечали 23% больных, получавших МВФ, по сравнению с 30%, получавших быстро высвобождающуюся форму, и 16%, получавших плацебо [17].

*Троspия хлорид* является антимускариновым препаратом с атропиноподобным действием. Его применяют для лечения больных ГМП уже более 20 лет. Препарат относится к группе четвертичных аминов и обладает всеми вышеописанными свойствами этой химической группы. Будучи гидрофильным производным атропина и имея положительно заряженную молекулу, он практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта и обладает низкой биодоступностью (около 10%). Хотя биодоступность тропсия хлорида уступает таковой третичных аминов, это не оказывает влияния на его эффективность, а только определяет необходимость его применения в более высоких дозах. Обычно препарат назначают в индивидуально подобранных дозировках от 15 мг 3 р./сут. в зависимости от клинической картины и тяжести заболевания. Препарат рекомендуется принимать до еды, т.к. при приеме совместно с пищей его биодоступность значительно снижается.

Троspия хлорид лишь в незначительной степени подвергается печеночному метаболизму, что определяет низкую вероятность его фармакокинетического взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Таким образом, применение тропсия хлорида особенно показано пациентам, постоянно принимающим несколько медикаментозных препаратов. Другим важным следствием указанных особенностей метаболизма тропсия хлорида является выделение большей части (до 80%) препарата с мочой в неизменном виде, в то время как для оксибутинина и толтеродина этот показатель не превышает





6%. Накопление троспия хлорида в мочевом пузыре может приводить к дополнительному местному воздействию, существование которого показано в исследованиях его внутривезикулярного применения [18]. В недавнем исследовании K.S. Lip и соавт. показали, что уротелиальные клетки могут синтезировать ацетилхолин – и более того депонировать ацетилхолин, выделяющийся из нервных окончаний [19]. Транспорт ацетилхолина через клеточную мембрану в уротелии осуществляется при помощи специальных белковых образований на клеточной мембране – органических катионных переносчиков. В исследовании продемонстрировано, что троспий в дозозависимой форме ингибирует активность всех трех типов органических катионных переносчиков уротелиальных клеток у человека, что значительно повышает его потенциал в улучшении накопительной способности мочевого пузыря.

**Медикаментозные средства первой линии для лечения больных с ГМП – антихолинергические препараты. Они являются антагонистами мускариновых рецепторов. Понимание врачом различий и особенностей существующих средств позволит сделать правильный выбор для каждого пациента. Несмотря на то что клиническая эффективность препаратов практически одинакова, существенно различается профиль их побочных эффектов.**

При обычных условиях эффект от лечения наступает через неделю после начала приема. В клинических исследованиях у больных ГМП применение троспия в дозе 20 мг 2 р./сут. в среднем снижало частоту мочеиспускания в сутки на 2,7, число эпизодов ургентного недержания мочи в неделю на 16,1 и увеличивало объем мочеиспускания в среднем на 35,6 мл [21, 22]. Сравнительные исследования показывают, что эффективность троспия аналогична оксибутинину и толтеродину и в ряде исследований даже выше [23, 24]. При этом троспий демонстрирует лучшую

переносимость и меньшую частоту побочных эффектов по сравнению с оксибутинином [7, 25]. Как и у остальных антихолинергических средств, типичными побочными эффектами троспия является сухость во рту (20%) и запоры. В настоящее время проходит клиническое испытание МВФ троспия, которая при сохранении эффективности оказывает меньшее число побочных эффектов. При этом частоту сухости во рту оценивают как наименьшую среди всех пероральных препаратов антихолинергического ряда [26].

В нашей клинике также проводили исследования троспия хлорида у больных с разными формами ГМП: нейрогенной детрузорной гиперактивностью вследствие вертеброгенных заболеваний (n=36) и болезнью Паркинсона (n=1) и идиопатической детрузорной гиперактивностью (n=15). Через 24 недели лечения в дозе 15 мг/сут. (5 мг 3 раза в день) отмечено снижение частоты мочеиспусканий за сутки во всех исследуемых группах. У больных с вертеброгенными заболеваниями – на 39,1% (p<0,01), с идиопатической детрузорной гиперактивностью частота мочеиспусканий в сутки уменьшилась на 14%, с болезнью Паркинсона – на 27% (p<0,01). Достоверное снижение числа мочеиспусканий за сутки при p<0,01 получено в группах больных с вертеброгенными заболеваниями и больных с болезнью Паркинсона. У больных с идиопатической детрузорной гиперактивностью достоверного снижения числа мочеиспусканий за сутки не получено. Лечение также привело к незначительному снижению числа ургентных позывов на мочеиспускание и эпизодов ургентного недержания мочи во всех исследуемых группах. Средний эффективный объем мочевого пузыря увеличился по данным УЗИ у больных с вертеброгенными заболеваниями на 23,7%, с идиопатической детрузорной гиперактивностью – на 17%, с болезнью Паркинсона – на 12,8%. Цистометрическая емкость мочевого пузыря, по данным уро-

динамического исследования, у больных с вертеброгенными заболеваниями увеличилась на 41%, с идиопатической детрузорной гиперактивностью – на 13,7% и с болезнью Паркинсона – на 14,5%. Анализ показал достоверное увеличение цистометрической емкости в группе больных с идиопатической и нейрогенной детрузорной гиперактивностью вследствие вертеброгенных заболеваний (p<0,001). У пациентов с болезнью Паркинсона цистометрическая емкость не достигла значимой статистической достоверности. При приеме троспия у 1 пациентки (1,6%) возникли головные боли, которые она связывала с приемом препарата, у 4 больных (6,5%) появились запоры, 8 больных (12,9%) жаловались на сухость во рту. У 2 больных (3,2%), имеющих в анамнезе хронический гастрит, появилась изжога. Степень выраженности побочных эффектов у больных была незначительной и не требовала отмены препарата [27].

Другим исследованием была оценка эффективности троспия в комплексном лечении женщин с сочетанием пролапса гениталий и симптомов ГМП [28].

*Солифенацин* относится к группе третичных аминов и является высокоселективным антагонистом  $M_3$  мускариновых рецепторов. Предполагается, что высокая селективность позволит снизить частоту побочных эффектов, связанных с действием на другие подтипы мускариновых рецепторов, тем не менее  $M_3$  также присутствуют в гладкой мускулатуре кишечника, слюнных желез, глазе и головном мозге, в связи с этим не исключены побочные эффекты в виде запоров, сухости во рту, нечеткости зрения и когнитивных нарушений. Эффективность, переносимость и безопасность солифенацина доказана в РПКИ. Препарат достоверно уменьшает симптомы ургентности и ноктурии, снижает число эпизодов ургентного недержания мочи. Дозировки солифенацина 5 и 10 мг уменьшают ургентность соответственно на 52 и 55% [29]. Подтверж-



дено положительное влияние лечения солифенацином на показатель качества жизни больных ГМП [30]. В сравнительных исследованиях с толтероидом солифенацин имел преимущества в улучшении симптомов, при этом была отмечена аналогичная частота побочных эффектов [30]. Наиболее частыми побочными эффектами солифенацина является сухость во рту (11 и 28% при 5 и 10 мг соответственно), запоры, тошнота и нечеткость зрения.

**Антимускариновый эффект антихолинергических препаратов заключается в блокировании мускариновых рецепторов (которые активируются ацетилхолином, выделяющимся из парасимпатических нервных окончаний) в детрузоре, и тем самым подавляет произвольные сокращения детрузора. Исследования показывают, что основное действие этих препаратов проявляется во время фазы накопления мочи, когда отсутствует активность парасимпатических волокон, подавляя urgency (ощущения внезапного непреодолимого позыва к мочеиспусканию) и улучшая накопительную способность мочевого пузыря.**

Сегодня выбор антихолинергического препарата в основном определяется его стоимостью и реже – переносимостью. Систематические обзоры исследований эффективности антихолинергических средств отмечают лучшую переносимость препаратов пролонгированного действия, принимаемых однократно, по сравнению с препаратами, требующими многократного приема. Однако препараты для многократного приема позволяют более точно титровать дозу для достижения наименьшего числа побочных проявлений при сохранении их терапевтического эффекта [31]. Понимание врачом различий и особенностей существующих средств позволит сделать правильный выбор для каждого пациента. Несмотря на то что клиническая эффективность препаратов практически одинакова, существенно различается профиль их побочных эффектов. Отличия в метаболизме и пути выведения четвертичного амина тропсия хлорида делают его более привлекательным с точки зрения отсутствия взаимодействия с другими лекарственными средствами и более прицельного локального эффекта на мочевой пузырь со

стороны уротелия по сравнению с третичными аминами. В дополнение к этому особенности молекулы тропсия обуславливают его ограниченное проникновение через гематоэнцефалический барьер, что способствует минимизации побочных эффектов со стороны ЦНС. Такая особенность крайне важна при выборе препарата для лечения пожилых пациентов с ГМП. К сожалению, отказ больных от лечения из-за побочных эффектов является одной из нередких причин неудачного консервативного лечения ГМП. Теоретически высокая селективность к  $M_3$ -рецепторам позволит сократить частоту побочных эффектов, однако требуются дальнейшие клинические исследования для прямого сравнения переносимости антихолинергических препаратов и совершенствования выбора средства для индивидуального больного. Доказанная эффективность, безопасность и переносимость антихолинергических препаратов при лечении больных ГМП, значительно улучшающих качество их жизни, на сегодняшний день делает эти препараты средством первого выбора при медикаментозном лечении синдрома ГМП. ■

### Список литературы

1. Abrams P, Cardozo L., Fall M. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002; 21: 167–178.
2. Van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D. et al. The standardization of terminology in nocturia: report from the Standardization Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002; 21: 179–183.
3. Milsom I., Abrams P, Cardozo L. et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001; 87: 760–6.
4. Chapple C.R. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *Urology.* 2000; 55: 33–46; discussion 50.
5. Andersson K.E., Appell R., Cardozo L.D., Chappel C., Drutz H.P., Finkbeiner A.E. et al. The pharmacological treatment of urinary incontinence. *BJU Int.* 1999; 84: 923–47.
6. Andersson K.E., Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor – which is the main mechanism of action? *Eur Urol.* 2003; 43: 1–5.
7. Pak R.W., Petrou S.P., Staskin D.R. Trospium chloride: a quaternary amine with unique pharmacologic properties. *Curr Urol Rep.* 2003; 4: 436–440.
8. Schwantes U., Topfmeier P. Importance of pharmacological and physicochemical properties for tolerance of antimuscarinic drugs in the treatment of detrusor instability and detrusor hyperreflexia – chances for improvement of therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1999; 37: 209–218.
9. Pontari M.A., Braverman A.S., Ruggieri M.R. The  $M_2$  muscarinic receptor mediates *in vitro* bladder contractions from patients with neurogenic bladder dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 286: 874–880.



10. Fetscher C., Fleischman M., Schmidt M., Krege S., Michel M.C.  $M_3$  muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. *Br J Pharmacol.* 2002; 136: 641–643.
11. Yoshimura N., Chancellor M.B. Current and future pharmacologic treatment for overactive bladder. *J Urol.* 2002; 168: 1897–1913.
12. Fisher A., Michaelson D.M., Brandeis R., Haring R., Chapman S., Pittel Z.  $M_1$  muscarinic agonists as potential disease-modifying agents in Alzheimer's disease. Rationale and perspectives. *Ann NY Acad Sci.* 2000; 920: 315–320.
13. Thuroff J.W., Chartier-Kastler E., Corcus J., Humke J., Jonas U., Palmtag H. et al. Medical treatment and medical side effects in urinary incontinence in the elderly. *World J Urol.* 1998; 16 Suppl 1: 548–61.
14. Diokno A.C., Appell R.A., Sand P.K., Dmochowski R.R. et al. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 687–695.
15. Daliva G.W., Daugherty C.A., Sanders S.W. Transdermal Oxybutinin Study Group. A short-term, multicenter, randomized double-blind dose titration study of the efficacy and anticholinergic side effects of transdermal compared to immediate release oral oxybutinin treatment of patients with urge urinary incontinence. *J Urol.* 2001; 166: 140–5.
16. Appell R.A. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis. *Urology.* 1997; 50: 90–6.
17. Van Kerrebroeck P., Kreder K., Jonas U., Zinner N., Wein A. Tolterodine Study Group. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of overactive bladder. *Urology.* 2001; 57: 414–21.
18. Kim Y., Yoshimura N., Masuda H., De Miguel F., Chancellor M.B. Intravesical instillation of human urine after oral administration of trospium, tolterodine and oxybutynin in a rat model of detrusor overactivity. *BJU Int.* 2005; 97: 400–3.
19. Lips K.S., Wunsch J., Zarghooni S., Bschiepfer T., Schukowski K., Weidner W., Wessler I., Schwantes U., Koepsell H., Kummer W. Acetylcholine and molecular components of its synthesis and release machinery in the urothelium. *Eur Urol.* 2007 Apr; 51 (4): 1042–53.
20. Singh-Franco D., Machado C., Tuteja S., Zapantis A. Trospium Chloride for the Treatment of Overactive Bladder with Urge Incontinence. *Clinical Therapeutics.* 2005; 27 (5): 511–530.
21. Zinner N., Gittelman M., Harris R., Susset J., Kanelos A., Auerbach S. Trospium Study Group. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *J Urol.* 2004; 171 (6 Pt 1): 2311–2315.
22. Sanctura (trospium chloride) tablets (package insert). East Hanover, NJ: Odyssey Pharmaceuticals, 2004.
23. Hashim H., Abrams P. Drug treatment of overactive bladder: efficacy, cost and quality-of-life considerations. *Drugs.* 2004; 64 (15): 1643–1656.
24. Junemann K.P., Al-Shukri S. Efficacy and tolerability of trospium chloride and tolterodine in 234 patients with urge-syndrome: a double-blind, placebo-controlled, multicentre clinical trial (abstract 85B). *Neurourol Urodyn.* 2000; 19 (4): 488–490.
25. Madersbacher H., Stohrer M., Richter R., Burgdorfer H., Hachen H.J., Murtz G. Trospium chloride versus oxybutynin: a randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyperreflexia. *Br J Urol.* 1995; 75 (4): 452–456.
26. Staskin D., Sand P., Zinner N., Dmochowski R. Trospium Study Group. Once Daily Trospium Chloride is Effective and Well Tolerated for the Treatment of Overactive Bladder: Results From a Multicenter Phase III Trial. *J Urol.* 2007; 178: 978–84.
27. Мазо Е.Б., Бабанина Г.А. Троспий хлорид (спазмекс) в лечении симптомов нижних мочевых путей у больных с нейрогенным гиперактивным мочевым пузырем вследствие вертеброгенных поражений // *Урология.* 2007; №3, 15.
28. Доброхотова Ю.Э., Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Школьников М.Е., Фандеева Л.В., Кайфаджан М.М., Нуруллин Р.Ф., Жданова М.С. Троспия хлорид в лечении женщин с симптомами гиперактивного мочевого пузыря, сохранившимися после хирургической коррекции пролапса гениталий // *Вестник РГМУ.* 2007; №3 (56).
29. Chapple C., Wyndaele J.J., Gronen S., for the Solifenacin Study Group. Solifenacin provided statistically significant and clinically relevant reductions in urgency, a defining symptom of overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2004; 23: 316.
30. Chapple C.R., Arano P., Bosch J.L., De Ridder D., Kramer A.E., Ridder A.M. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study *BJU Int.* 2004; 93: 71–7.
31. Chapple C.R., Khullar V., Gabriel Z., Muston D., Bitoun C.E., Weinstein D. The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol.* 2008; 54 (3): 543–62.



# Герпесвирусы и мужское бесплодие: есть ли связь?



ФГБУ НИИ ВИРУСОЛОГИИ ИМ. Д.И. ИВАНОВСКОГО МИНЗДРАВА РОССИИ

Науменко В.А., Куц А.А.

ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, г. Москва

**Вопрос о связи между герпесвирусными инфекциями и репродуктивным здоровьем мужчин представляет интерес как для теоретической медицины, так и для практического здравоохранения. В настоящем обзоре представлены данные о частоте встречаемости герпесвирусов в эякуляте, влиянии вирусов на морфологию и функцию мужских половых клеток, возможности вертикальной передачи герпесвирусов с мужскими гаметатами и экспериментальных моделях, предусмотренных для изучения воздействия герпесвирусов на сперматогенез. Критический анализ представленных результатов позволяет сделать следующие выводы: обнаружение вируса простого герпеса в эякуляте ассоциируется со снижением фертильности; вирус простого герпеса вызывает нарушение сперматогенеза: уменьшение пролиферативной активности сперматоцитов, блок мейоза и увеличение апоптоза половых клеток; показана внутригаметная локализация герпесвирусов; определение маркеров наиболее часто встречающихся герпесвирусов (ВПГ, ЦМВ) необходимо включить в алгоритм обследования мужчин с бесплодием.**

Первая работа об обнаружении герпесвирусов (ГВ) в эякуляте мужчин появилась около 40 лет назад [36]. С тех пор вопрос о связи между герпесвирусными инфекциями (ГВИ) и репродуктивным здоровьем мужчин остается в центре внимания специалистов по теоретической медицине и практическому здравоохранению. В настоящем обзоре суммированы результаты исследований, посвященных анализу вирусного инфицирования эякулята, влиянию ГВИ на сперматогенез и механизмам вертикальной передачи ГВ с мужскими гаметатами. В совокупности представленные данные служат, на наш взгляд, серьезным основанием в пользу положительного ответа на поставленный в заглавии вопрос.

*Частота встречаемости ГВ в эякуляте.* В таблице приведены данные о частоте выявления ГВ в эякуляте пациентов с нарушением

фертильности и здоровых мужчин. Они показывают, что максимальные и минимальные значения, полученные разными авторами, практически не различаются между сравниваемыми группами. При этом обращают на себя внимание значительные расхождения в частоте выявления вирусов, которые могут быть следствием нескольких причин. Одна из них – различия в чувствительности и специфичности используемых методов детекции (культуральный метод, ПЦР или непрямая иммунофлюоресценция).

Другая причина может быть связана с особенностями обследуемого контингента. Показано, что ГВ чаще выявляются у пациентов группы риска по инфекциям, передаваемым половым путем: у работников и клиентов сферы сексуальных услуг [54], мужчин-гомосексуалистов [49, 53], ВИЧ-инфицированных

[17, 48, 49], пациентов венерологического профиля [2, 31]. Кроме того, расхождения исследователей в оценке частоты встречаемости ГВ могут быть следствием неоднородности распространения ГВ в различных регионах земного шара. Так, частота обнаружения ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) в эякуляте пациентов с бесплодием составляет 2–3% во Франции [38, 40], 3,6–8,7% в Германии [15, 16, 26], 7,1–56,5% в Греции [32, 45], 9,6% – в Китае [60], 25% – в США [58], 33% – на Тайване [51]. Аналогично частота выявления ДНК вируса простого герпеса (ВПГ) в эякуляте бесплодных мужчин составляет 3,2–3,7% в Германии [15, 16], 4,8% – в Китае [60], 2,1–49,5% в Греции [32, 34, 45] и 24% в Японии [27].

В России комплексное применение быстрого культурального метода (БКМ), ПЦР и ПЦР *in situ* при исследовании вирусных маркеров

Таблица. Частота выявления вирусов семейства *Herpesviridae* в эякуляте

ГВ	Частота обнаружения вирусов, %		Цитируемый источник
	фертильные мужчины	мужчины с бесплодием	
ВГЧ-1*(ВПГ-1)	2,5–51	2,1–59	[1, 2, 4, 24, 32, 34, 45, 57]
ВГЧ-2 (ВПГ-2)			
ВГЧ-3 (ВВО)**	1,2	0–3,2	[16, 45]
ВГЧ-4 (ВЭБ)***	45	7,1–39,1	[16, 32, 45]
ВГЧ-5 (ЦМВ)	0,4–62,5	0–56,5	[11, 19, 32, 38, 41, 45]
ВГЧ-6	70	4–66,3	[16, 45]
ВГЧ-7	7	0,4–7	[16, 45]
ВГЧ-8	0	0	[16]

**Примечание.** \* – формальные названия вирусов герпеса человека (ВГЧ), в скобках – общепотребительные; \*\* – вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая; \*\*\* – вирус Эпштейна-Барр.

в эякуляте 808 мужчин позволило выявить ВПГ у 27,2% обследованных, ЦМВ – у 8,8%. Одновременно маркеры ВПГ и ЦМВ были обнаружены в 4,4% случаев [6]. Сравнительный анализ показал, что ГВ чаще выявляют в эякуляте с декабря по февраль по сравнению с остальными месяцами года: соответственно 34% против 24,5% для ВПГ ( $p=0,019$ ) и 15,7% против 6,8% для ЦМВ ( $p=0,007$ ). Обнаруженные сезонные колебания, возможно, связаны с изменениями температуры окружающей среды и/или отражают зимнюю иммунодепрессию, вследствие чего происходит реактивация ГВ. Данные о сезонных колебаниях частоты выявления ГВ имеют важное клиническое значение, поскольку дают возможность уменьшить риск горизонтальной и вертикальной передачи ВПГ и ЦМВ при планировании естественной беременности, а также при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Важное значение имеют данные о более высокой частоте выявления инфекционно-активного ВПГ у пациентов с бесплодием по сравнению со здоровыми мужчинами как в цельном эякуляте (31% против 17%), так и во фракции подвижных сперматозоидов (30% против 8%). Аналогичные результаты получены методом ПЦР *in situ*: ВПГ обнару-

жен у 26% пациентов с бесплодием и у 2,6% мужчин контрольной группы [7]. Два других независимых исследования также указывают на корреляцию частоты встречаемости ВПГ в эякуляте и нарушений фертильности. N. Borai и соавт. выявили ДНК ВПГ в 24% образцов эякулята мужчин с бесплодием, но не обнаружили вирусную ДНК в контрольной группе [27]. Использование ДНК-гибридизации *in situ* позволило D. Kotronias и соавт. выявить ДНК ВПГ в сперматозоидах у 46% мужчин с проблемами фертильности, что в 3 раза чаще, чем у здоровых мужчин [34]. Частота встречаемости ЦМВ, согласно полученным результатам, не отличается у фертильных и бесплодных мужчин.

Информативный подход к изучению взаимосвязи между ГВИ и нарушением фертильности состоит в изучении влияния вирусов на показатели качества спермы. Данные, полученные при изучении этого вопроса, неоднозначны.

Так, D. Kotronias и соавт. установили корреляцию между инфицированием ВПГ и снижением подвижности мужских гамет [34]. Та же группа авторов сообщила о снижении концентрации сперматозоидов и их подвижности в группе лиц, выделяющих ДНК ВПГ с эякулятом [32]. Концентрация сперматозоидов в пробах, содержащих

ДНК вируса, составила 20 млн/мл, в неинфицированных образцах – 55 млн/мл; доля подвижных форм – 39 и 49% соответственно. G. Bezold и соавт. [15] отмечали значительное снижение концентрации сперматозоидов (34 млн/мл против 77 млн/мл) и их подвижности (39% против 58%) у мужчин с ВПГ в эякуляте по сравнению с неинфицированными лицами. K. Wu и соавт. также показали значительное снижение концентрации сперматозоидов в образцах, содержащих ВПГ, по сравнению с неинфицированными пробами [60].

Другие авторы при обследовании пациентов, обратившихся по поводу бесплодия в браке, не выявили различия по основным показателям спермограммы у ВПГ-инфицированных пациентов и в группе контроля [1]. В результате обследования 29 пациентов с вирусным инфицированием эякулята Е.Н. Бочарова и соавт. также не обнаружили влияния ВПГ на показатели спермограммы [2, 3]. Не обнаружено значимое влияние ВПГ на показатели качества спермы и в двух исследованиях последних лет [16, 45]. Однако при детальном изучении сперматозоидов было показано, что такие морфологические дефекты, как микроголовки и сохранение цитоплазматической капли на шейке, коррелировали с обнаружением ВПГ в эякуляте [1].

О негативном воздействии ЦМВ на показатели качества спермы свидетельствуют работы D. Lang и соавт. [36, 37]. В серии экспериментов авторы показали, что у пациентов с моноклеозоподобным синдромом ЦМВ-этиологии высокая концентрация вируса в эякуляте коррелировала с транзитным снижением подвижности сперматозоидов. K. Wu и соавт. указывают на уменьшение концентрации сперматозоидов у пациентов, выделяющих ЦМВ с эякулятом [60]. В то же время другие исследователи сходятся во мнении об отсутствии влияния ЦМВ на показатели спермограммы [15, 26].

При анализе литературных данных обращает на себя внимание тот факт, что среди исследователей, сообщающих о негативном влиянии ГВ на спермогенез, нет единства в определении характера этого влияния: в одних работах имеются указания на снижение концентрации сперматозоидов [15, 32, 60], в других – на снижение подвижности [34, 36, 47], в третьих – на нарушения морфологии [1, 60]. Возможно, различия в оценке влияния вируса на качество спермы связаны с высокой вариабельностью показателей спермограммы. Учитывая значительный разброс исследуемых признаков, можно предположить, что установить их отклонение под воздействием какого-либо фактора можно только при большом объеме выборки.

Данные, полученные нами при изучении 315 спермограмм мужчин, свидетельствуют о негативном влиянии ВПГ на подвижность сперматозоидов и количество морфологически нормальных гамет в эякуляте [6]. При наличии инфекционно-активного ЦМВ в эякуляте концентрация сперматозоидов оказалась в 1,7 раза ниже, чем в его отсутствие, однако статистический анализ различий ( $p=0,058$ ) позволяет судить лишь о тенденции к снижению данного показателя. Влияние ЦМВ на подвижность и морфологию сперматозоидов в эякуляте выявлено не было.

О влиянии других ГВ на пока-

затели спермограммы известно немало. В двух исследованиях, предусматривающих изучение вирусов герпеса человека 1–8-го типа, не обнаружено воздействия вирусов на качество спермы [16, 45].

До 80-х годов прошлого века для изучения спермогенеза проводили исследование гистологических срезов или отпечатков, приготовленных из биопсийного материала яичек. Однако было показано, что данная процедура может привести к развитию аутоиммунных процессов. Метод количественного кариологического исследования незрелых половых клеток (НПК) в эякуляте, разработанный Л.Ф. Курило [8], позволяет оценить процессы, происходящие в семенных канальцах, без инвазивного вмешательства. С использованием данного метода было обследовано 128 пациентов с нарушениями фертильности, в том числе 89 ВПГ-инфицированных, 20 ЦМВ-инфицированных и 25 мужчин без вирусных маркеров в эякуляте (контрольная группа). Сравнительный анализ НПК и клеток с патологически измененной структурой показал увеличение числа дегенеративных половых клеток у мужчин, в эякуляте которых обнаружен ВПГ или ЦМВ (16,2% против 7,6% в контроле,  $p<0,05$ ). Полученные результаты согласуются с данными K. Wu и соавт., которые обнаружили в эякуляте, инфицированном ВПГ и ЦМВ, увеличение числа клеток с признаками дегенерации: пикнотичными ядрами, вакуолизацией хроматина, нарушениями целостности ядерной оболочки, наличием телец апоптоза [60]. Кроме того, в группе пациентов с высокой вирусной нагрузкой дополнительно к указанным изменениям выявлено снижение числа сперматид по сравнению с контролем (78,3% против 86,5%,  $p<0,05$ ), что свидетельствует о гибели или замедлении развития половых клеток [8, 43].

*Изучение влияния ГВ на спермогенез на экспериментальных моделях.* Для изучения роли различных факторов, влияющих на

спермогенез, используются экспериментальные модели: клеточные и органные культуры; лабораторные, в том числе трансгенные, животные.

При культивировании ВПГ со сперматозоидами *in vitro* не было выявлено влияние вируса на качество спермы при рутинном анализе спермограммы [47]. Однако использование компьютерной методики подсчета клеток позволило выявить снижение количества подвижных сперматозоидов при культивировании с ВПГ по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в присутствии вируса было показано увеличение значений таких специальных показателей, как скорость циркулярного движения, средняя амплитуда латерального отклонения головки, линейное ускорение, а также снижение процента линейности. Воздействие ЦМВ на сперматозоиды в аналогичном эксперименте не обнаружено [47].

Эксперименты на химерных животных позволили исследователям раскрыть некоторые молекулярные механизмы влияния ВПГ на спермогенез. У трансгенных мышей со встроенным геном тимидинкиназы ВПГ-1 (HSV1-tk) были выявлены нарушения фертильности у самцов. При этом показано, что в семенниках на фоне повышенной экспрессии HSV1-tk происходит апоптоз спермогониев, сперматоцитов, сперматид [20], появляются акросомные аберрации, а также структурные аномалии шейки и жгутика сперматозоида [30]. Предположительно вследствие ферментативной активности тимидинкиназы, накапливающейся в цитоплазме сперматид, происходит истощение запасов АТФ, необходимых для дальнейшего созревания половых клеток, что и лежит в основе нарушения фертильности у трансгенных мышей [20].

Для изучения влияния ГВ на спермогенез мы получили органокультуру семенника мыши, а затем яичка человека, на которых показали гаметотоксический эффект ВПГ и ЦМВ [5, 9]. Так, на 14-й



день инфекции количество сперматогониев в органной культуре яичка человека, зараженной ВПГ, было снижено по отношению к контролю на 54%, сперматоцитов – на 65%, круглых сперматид – на 72% [8]. Аналогичные данные были получены при заражении ЦМВ [43]. Методами иммуногистохимии и электронной микроскопии была подтверждена способность ГВ проникать в незрелые половые клетки [7, 43].

Для оценки воздействия ВПГ на отдельные стадии цитодифференцировки нами была получена органная культура семенников мышей-сосунков. Кратковременное культивирование эксплантов семенников 9-дневных мышей позволило анализировать дифференцировку сперматогониев в сперматоциты. Было показано, что через 5 дней в контрольной культуре в 19% семенных канальцев появляются сперматоциты, в то время как при ВПГ-инфекции дифференцировка сперматогониев в сперматоциты завершается только в 8% канальцев ( $p < 0,05$ ). В аналогичном эксперименте с семенниками 17-дневных мышей было изучено прохождение половыми клетками мейотического деления в присутствии ВПГ: после 5 дней в культуре блок мейоза наблюдался в 60% канальцев инфицированных семенников.

Моделирование инфекционного процесса *in vivo* проводили путем внутрибрюшинного заражения 7–9-дневных мышей ВПГ. Это позволило нам изучать динамику инфекционного процесса, начиная со стадии, предшествующей формированию гематотестикулярного барьера (у мыши – 15–17-й день после рождения). Было показано, что в течение первых 7 дней после заражения происходит накопление вирусной ДНК и вирусных белков в семенниках, после чего наблюдается постепенная элиминация вируса из органа. Представляют интерес данные гистологического анализа, который показал, что морфологические нарушения в семенниках не уменьшаются, а, напротив, с течением времени нарастают. Так,

количество канальцев, содержащих половые клетки с признаками апоптоза в семенниках инфицированных животных, увеличивается в 2 раза с 3-го по 27-й день инфекции, а в семенниках неинфицированных мышей не изменяется. При этом число канальцев с признаками активной пролиферации половых клеток в инфицированной культуре оказывается сниженным по сравнению с контролем, начиная с 7-го дня инфекции, без тенденции к последующему восстановлению.

Расхождение во времени между максимальной вирусной нагрузкой и морфологическими нарушениями свидетельствует о том, что воздействие вируса на сперматогенез, вероятно, носит не только прямой, но и опосредованный характер. Можно предположить, что вирус запускает патогенетические механизмы, которые продолжают действовать и после его элиминации из тканей семенника. Возможно, ВПГ-инфекция провоцирует систему интерферона на повышенную экспрессию генов, продукция которых оказывает мощное негативное действие на мужские половые клетки [50]. Другой возможный механизм – снижение иммунологической толерантности к мужским половым клеткам в результате нарушения гематотестикулярного барьера. В пользу последнего механизма свидетельствуют полученные нами данные ультраструктурного анализа сперматозоидов инфицированных мышей: до 15% гамет находились внутри фаголизосом макрофагов. Полученные данные позволяют предположить, что одним из механизмов нарушения фертильности является неадекватно повышенный иммунный ответ на вирусную инфекцию, который может индуцироваться на разных стадиях онтогенеза, в том числе в препубертатном периоде.

О роли ГВ в нарушении фертильности у мужчин косвенно свидетельствуют также данные об эффективности терапии *ex juvantibus*. Сообщалось о наступлении беременности у трех ранее бесплодных пар после прохождения партнером

курса противовирусной терапии [34]. Другие авторы указывают на эффективность лечения ацикловиром у 5 из 12 бесплодных пар [35].

*Роль мужского фактора в вертикальной передаче ГВ.* Известно, что ВПГ и ЦМВ передаются половым путем и могут реплицироваться в эпителиальных клетках уrogenитального тракта. Кроме того, ВПГ и ЦМВ обнаружены в эпидидимисе [21], простате [18, 42], семенных пузырьках [23, 33] – органах, принимающих участие в формировании семенной жидкости. Репликация ГВ в указанных органах может быть источником накопления вирусов в эякуляте в составе внеклеточной фракции.

Возможность внутригаметной ГВИ остается предметом научной полемики. В нескольких независимых исследованиях показано, что инкубация сперматозоидов человека с ВПГ и ЦМВ *in vitro* не приводит к проникновению вируса в клетку [24, 47, 52]. Однако в последнее время накапливаются данные о выявлении маркеров ГВ в мужских гаметех *ex vivo*. В сперматозоидах из эякулята обследованных мужчин выявляют ДНК ВПГ и ЦМВ методом ПЦР [2, 6], ПЦР *in situ* [7], ДНК-гибридизации [46], ДНК-гибридизации *in situ* [34]. Есть сообщения об обнаружении в сперматозоидах антигенов ГВ [3], а также инфекционной активности ВПГ и ЦМВ [6]. Методом электронной микроскопии в цитоплазматической капле сперматозоидов обнаружены вирусоподобные частицы, морфологически идентичные нуклеокапсидам ГВ [4].

Для разрешения указанного противоречия была предложена гипотеза, согласно которой ГВ попадают в гаметы на этапе пролиферации и дифференцировки половых клеток в яичке [4, 28]. Действительно, в ряде работ описано выявление в мужских гонадах маркеров ВПГ [10, 23, 24] и ЦМВ [22, 25, 39], однако мнения исследователей относительно клеток-мишеней вирусов расходятся. В некоторых работах показано присутствие ГВ в клетках герминативного эпите-

лия – сперматоцитах [14, 28], сперматидях [12], сперматозоидах [14, 28]. Другие авторы указывают на то, что источником репликации ГВ в яичке служат соматические клетки: Лейдига [12], перитубулярные и эндотелиальные клетки интерстиция [55].

Изучая органный культуру яичка человека, мы использовали методы иммуногистохимии и электронной микроскопии для определения возможности вирусного инфицирования половых и соматических клеток семенника. Полученные результаты убедительно свидетельствуют в пользу присутствия ВПГ и ЦМВ не только в соматических (клетках Лейдига и Сертоли, фибробластах, миоидных клетках), но и, что более важно, в клетках-предшественниках сперматозоидов (сперматогониях, сперматоцитах, сперматидях). Нам не удалось выявить инфицированные сперматозоиды на ранних стадиях заражения, что согласуется с ранее полученными данными о невосприимчивости зрелых мужских гамет к ГВИ. Однако исключительно важным представляется выявление ВПГ и ЦМВ в сперматозоидах на поздних сроках инфекции [7, 43]. У человека для образования сперматозоидов из ранних сперматид требуется около 2 нед. Наличие маркеров вируса в сперматидях с первых дней инфекции дает основание предположить, что инфицированные клетки продолжают спермиогенез, и через 14 дней это приводит к формированию сперматозоидов, содержащих вирус. Следует отметить, что количество вирусных частиц в клетках интерстиция значительно превышает вирусную нагрузку в половых клетках. Возможно, относительно низкий уровень содержания ГВ в герминативных клетках позволяет им завершить последующие этапы созревания.

Для оценки внутригаметной локализации ГВ в образцах эякулята мы использовали метод ПЦР *in situ*, который дает возможность визуализировать вирусную ДНК в мужских гаметах в виде метки и оценить количество сперматозо-

идов, пораженных вирусом. В условиях наших опытов доля ВПГ-инфицированных сперматозоидов в образцах составляла от 0,5 до 3,2% (в среднем 1,5%) от общего числа гамет. В пробах, содержащих ЦМВ, пораженными оказались от 0,25 до 15% (в среднем 1,7%) сперматозоидов. Как следует из полученных результатов, большая часть подвижных сперматозоидов в инфицированном эякуляте свободна от вируса. По всей видимости, вероятность оплодотворения яйцеклетки инфицированным сперматозоидом, которую можно соотнести с долей зараженных гамет, в среднем составляет 1,5% [7, 43].

Некоторые исследователи пытаются воспроизвести вертикальную передачу ГВ с гаметами на животных моделях. Так, P. Neighbour и соавт. [44] при инкубации ооцитов и сперматозоидов с мышинным ЦМВ *in vitro* наблюдали присутствие неинфекционных вирусных частиц в перивителиновом пространстве. Учитывая, что *zona pellucida* защищает ооцит от проникновения вирусов, авторы предположили, что вирус попадает в яйцеклетку вместе со сперматозоидом. Показана контаминация эмбрионов коровы, полученных *in vitro*, ГВ коров и вирусом диареи коров при использовании инфицированных сперматозоидов [59].

При применении другого способа заражения – микроинъекции ДНК ЦМВ мышши в мужской пронуклеус зиготы мышши J. Baskar и соавт. наблюдали уменьшение размеров плаценты, а также задержку и аномалии развития плода. Наличие ДНК ЦМВ мышши в тканях плода было показано методом ПЦР и ДНК-гибридизации [13]. Заражение эмбриона при инъекции вирусной ДНК в мужской пронуклеус имеет важное клиническое значение, так как означает возможность заражения яйцеклетки при лечении бесплодия методами ВРТ. Другие авторы при инъекции мышшиного ЦМВ в мужской пронуклеус зиготы мышшей выявляли вирусную ДНК до формирования бластоцисты у 56% эмбрионов,

однако при формировании плода ДНК не определялась, заражение вирусом не влияло на выживаемость эмбрионов и не вызывало признаки ЦМВ-инфекции у потомства [55, 56].

Возможность вертикальной передачи с гаметами предполагают также для вируса герпеса человека 6-го типа. Стратегия данного вируса отличается от таковой других представителей семейства *Herpesviridae*: ДНК вируса способна встраиваться в теломерные участки хромосом (в том числе половых клеток), что обеспечивает репликацию генетического материала вируса при каждом клеточном делении [29].

### Заключение

В совокупности данные о высокой частоте выявления ВПГ в эякуляте мужчин с бесплодием, ухудшении показателей качества спермы, изменении состава популяции НПК у ВПГ-инфицированных лиц, а также о прямом и опосредованном гаметотоксическом воздействии вируса в экспериментальных модельных системах указывают на то, что ВПГ играет определенную патогенетическую роль в формировании мужского бесплодия.

Вопрос об этиологической роли ЦМВ в развитии бесплодия у мужчин остается спорным. С одной стороны, описаны нарушения в составе популяции половых клеток как методом количественного карбиологического анализа в эякуляте ЦМВ-инфицированных мужчин, так и на модели ЦМВ-инфекции яичка *in vitro*. С другой стороны, большинство исследователей указывают на отсутствие влияния вируса на показатели спермограммы. Учитывая относительно низкую частоту выявления ЦМВ в эякуляте, можно предположить, что изучение более репрезентативных популяционных групп мужчин с нарушениями фертильности позволит выяснить роль ЦМВ в развитии у них бесплодия.

Результаты проведенных работ имеют значение не только для фундаментальной вирусологии и

теоретической медицины. Они важны также для практического здравоохранения. Установление связи между ГВИ эякулята и бесплодием у мужчин указывает на необходимость включения исследования эякулята на маркеры ГВ (методом

ПЦР, БКМ) в алгоритм диагностики мужского бесплодия. Выполнение данного вида исследования может быть рекомендовано также при использовании ВРТ или естественном планировании беременности для предотвращения риска вертикаль-

ной передачи ГВ с мужскими гаметами. Этиологическая расшифровка диагноза при мужском бесплодии открывает перспективы использования специфической противовирусной терапии в лечении данных пациентов. ■

### Список литературы

1. Абдулмеджидова А.Г., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В. и др. Бессимптомная форма генитального герпеса и бесплодие у мужчин. Урология. 2007; 3: 56–9.
2. Бочарова Е.Н., Брагина Е.Н., Гусак Ю.К. и др. Спонтанное прерывание беременности, неудачи при использовании репродуктивных технологий и герпетическое инфицирование сперматозоидов. Андрология и генитальная хирургия. 2006; 1: 59–65.
3. Бочарова Е.Н., Абдумаликов Р.А., Брагина Е.Е. и др. Обнаружение белков и капсидов ВПГ в сперматозоидах человека. Докл. АН (клеточная биология). 2003; 6: 836–41.
4. Брагина Е.Е., Абдумаликов Р.А., Курило Л.Ф. и др. Выявление сперматозоидов, инфицированных вирусом простого герпеса. Вестник дерматологии и венерологии. 2000; 5: 18–22.
5. Климова Р.Р., Науменко В.А., Курило Л.Ф. и др. Влияние вируса простого герпеса на сперматогенез мыши при экспериментальной инфекции органной культуры фрагмента семенника. Андрология и генитальная хирургия. 2009; 4: 35–40.
6. Климова Р.Р., Чичев Е.В., Науменко В.А. и др. Вирус простого герпеса и цитомегаловирус в эякуляте мужчин: вирус простого герпеса чаще встречается при идиопатическом бесплодии и коррелирует со снижением показателей спермы. Вопросы вирусологии. 2010; 1: 12–6.
7. Науменко В.А., Климова Р.Р., Курило Л.Ф. Выявление вируса простого герпеса в мужских половых клетках при экспериментальной инфекции органной культуры семенника и в эякуляте мужчин с нарушениями фертильности. Акушерство и гинекология. 2010; 3: 42–6.
8. Науменко В.А., Тюленев Ю.А., Сегал А.С. и др. Влияние вируса простого герпеса на сперматогенез. Урология. 2011; 6: 32–6.
9. Тюленев Ю.А., Науменко В.А., Климова Р.Р. и др. Разработка органной культуры мужских гонад для вирусологических исследований. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2010; 5 (4): 66–9.
10. Alexander H. Herpes simplex virus: a cause for concern. Am. J. Med. Technol. 1982; 48: 241–5.
11. Bantel-Schaal U., Neumann-Haefelin D., Schleferstein G. Cytomegalovirus is absent from semen of a population of men seeking fertility evaluation. J. Infect. Dis. 1993; 168: 518–9.
12. Bascar J.F., Stanat S.C., Huang E.S. Cytomegalovirus infection of murine testicular interstitial Leydig cells. Infect. Immun. 1983; 40 (2): 726–32.
13. Baskar J.F., Furnari B., Huang E.S. Demonstration of developmental anomalies in mouse fetuses by transfer of murine cytomegalovirus DNA-injected eggs to surrogate mothers. J. Infect. Dis. 1993; 167: 1288–95.
14. Baskar J.F., Stanat S.C., Huang E.S. Murine cytomegalovirus infection of mouse testis. J. Virol. 1986; 57: 1149–54.
15. Bezold G., Politch J.A., Kiviat N.B. et al. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia. Fertil. Steril. 2007; 87: 1087–97.
16. Bezold G., Schuster-Grusser A., Lange M. et al. Prevalence of human herpesvirus types 1–8 in the semen of infertility patients and correlation with semen parameters. Fertil. Steril. 2001; 76: 416–8.
17. Biggar R.J., Adersen H.K., Ebbesen P. et al. Seminal fluid excretion of cytomegalovirus related to immunosuppression in homosexual men. Br. Med. J. 1983; 286: 2010–2.
18. Boldogh I., Baskar J.F., Mar E.C. et al. Human cytomegalovirus and herpes simplex type 2 in normal and adenocarcinomatous prostate glands. J. Natl. Cancer Inst. 1983; 70: 819–26.
19. Bresson J.L., Clavequin M.C., Mazon M.C. et al. Risk of cytomegalovirus transmission by cryopreserved semen: a study of 635 semen samples from 231 donors. Hum. Reprod. 2003; 18: 1881–6.
20. Caia L-Y., Katob T., Nakayama M. et al. HSV type 1 thymidine kinase protein accumulation in round spermatids induces male infertility by spermatogenesis disruption and apoptotic loss of germ cell. Reprod. Tox. 2009; 27: 14–21.
21. Dalton A.D., Harcourt-Webster J.N. The histopathology of the testis and epididymis in AIDS. A post-mortem study. J. Pathol. 1991; 163: 47–52.
22. De Paep M.E., Guerrieri C., Waxman M. Opportunistic infections of the testis in the acquired immunodeficiency syndrome. Mt. Sinai J. Med. 1990; 57: 25–9.
23. Deture F.A., Drylie D.M., Kaufman H.E. et al. Herpesvirus type 2: isolation of seminal vesicle and testes. Urology. 1976; 7: 541–4.
24. Deture F.A., Drylie D.M., Kaufman H.E. Herpesvirus type 2: study of semen in male subjects with recurrent infections. J. Urol. 1978; 120: 449–51.
25. Dutko F.J., Oldstone M.B. Murine cytomegalovirus infects spermatogenic cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1979; 76: 2988–91.

Полный список литературы находится в редакции  
Впервые опубликовано в журнале «Вопросы вирусологии», Вып. №3, том 58, 2013, стр. 4-9.



# Современные принципы подготовки мужчины к зачатию



**Ефремов Е.А.,** Касатонова Е.В., Мельник Я.И.  
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Москва

Многие факторы могут негативно повлиять на качество спермы, среди них агрессивное влияние внешней среды, варикоцеле, системные и эндокринные причины, такие, как сахарный диабет, ожирение, и метаболический синдром. Механизмы, ответственные за связь между низкими параметрами эякулята и общим состоянием здоровья мужчины могут включать в себя оксидативный стресс, воспаление, низкий уровень тестостерона. Оксидативный стресс в микросреде яичек может привести к угнетению сперматогенеза и повреждению ДНК сперматозоидов что выражается в снижении их подвижности и аномальной морфологии. Несколько исследований показали обратную зависимость между качеством спермы и общими заболеваниями. Данная статья освещает влияние и механизм повреждающего действия внешних факторов и социальных привычек, некоторых медицинских заболеваний на качество эякулята, а также пути их преодоления на основании обзора мировой литературы и клинических исследований для оптимальной подготовки мужчины к зачатию и возможности иметь собственных здоровых детей.

По меньшей мере в 30–40% причинный фактор мужского бесплодия не выявляется (идиопатическое бесплодие). У этих пациентов в анамнезе нет проблем с фертильностью, изменений при физикальном осмотре и в лабораторных данных гормональных исследований. При этом в анализе эякулята выявляется снижение числа сперматозоидов (олигозооспермия), снижение подвижности сперматозоидов (астенозооспермия) и большое число сперматозоидов с измененной формой (тератозооспермия). Эти изменения в спермограмме часто наблюдаются одновременно и обозначаются как олигоастенотератозооспермия (ОАТ-синдром). Идиопатическое мужское бесплодие обычно связано с гормональными нарушениями, возникающими вследствие загрязнения окружающей среды, генетическими отклонениями. Особую роль в настоящее время отводят

процессам накопления свободных радикалов кислорода [1].

Первая гипотеза о влиянии оксидативного стресса на параметры эякулята была выдвинута в 1943 году. MacLeod отметил [2] быструю потерю подвижности сперматозоидов, при инкубировании в среде, богатой кислородом. Полагая, что потери подвижности возникли из-за перепроизводства оксидантов, возникающих от увеличения метаболизма кислорода в сперме, он добавил антиоксидантную каталазы в среду, восстановив подвижность, тем самым успешно подтвердив свою гипотезу. Литература в андрологии изобилует доказательствами повреждения морфологии сперматозоидов и нарушению других их функций под воздействием оксидативного стресса с обильным образованием свободных радикалов.

Окислительный стресс и повреждение ДНК спермы связывают

с удлинением времени достижения беременности, нарушением эмбрионального развития, увеличением случаев выкидышей, наличием хронических болезней у потомства, в том числе детских раковых заболеваний [3]. Половые хромосомы особенно восприимчивы к делеции генов из-за неспособности гаплоидного генома восстанавливать потерянную генетическую информацию. Повреждение и фрагментация ДНК могут произойти в результате аномальной рекомбинации, дефектной упаковки хроматина, незавершенного апоптоза и окислительного стресса [4]. Роль мужчины в достижении беременности и здоровье будущего потомства незаслуженно отставлена на задний план, предоставив подготовку к зачатию при нормальных параметрах эякулята акушерской службе, а между тем, мужчина – это 50% успешной беременности и коррекция фак-

торов, влияющих на генетический материал, который несут сперматозоиды, крайне важна и необходима.

### Планирование

Количество незапланированных беременностей в мире достигает 55 на 1000 женщин в возрасте от 15 до 44. В развитых странах до 49% беременностей не были запланированы, в развивающихся этот показатель достигает 36%. Таким образом, примерно каждая третья беременность в мире является незапланированной [5]. В Российской Федерации по данным 2004 г. только 58% беременностей были запланированы [6]. Согласно отчету «Репродуктивное здоровье населения России» 37% женщин, которые имели хотя бы одну беременность с января 2006 года до момента опроса (2011), отметили, что их последняя беременность была незапланированной [7].

Воздействие табакокурения, алкоголя, кофеина, плохое питание, хронические заболевания и прочие повреждающие факторы для целостности ДНК сперматозоидов можно сократить до минимума при планировании. В тех случаях, когда беременность возможна, несмотря на повреждения ДНК, это может привести к врожденным дефектам и даже детским раковым заболеваниям [3]. Цикл развития сперматозоида составляет 72–76 дней, таким образом поврежденные спермии могут быть полностью обновлены в течение 3 месяцев при смягчении воздействия неблагоприятных условий и планирование предлагает окно возможностей для улучшения качества спермы. Во-вторых, улучшение мужского здоровья до зачатия может привести к улучшению исходов беременности путем повышения мужского биологического и генетического вклада в зачатие и вынашивание беременности.

### Возраст

При подготовке к зачатию следует учитывать возраст мужчины. Есть несколько исследований, предполагающих, что увеличение возраста ассоциируется со сниже-

нием параметров спермы и увеличением времени достижения беременности [8–13]. В сравнительном исследовании выявлена связь возраста мужчины с ухудшением подвижности, повышенным индексом фрагментации ДНК, целостности хроматина и наличием генных мутаций у плода [8]. Также наблюдается обратная связь между возрастом и количеством сперматозоидов [9], подвижностью и объемом эякулята [10].

Среднее время достижения беременности для мужчин до 25 составляет чуть более 4,5 месяцев, тогда как для 40-летнего мужчины этот срок составляет 24 месяца [11]. Дети возрастных отцов (40 лет и старше) более чем в пять раз чаще имеют расстройства аутистического спектра, чем дети, родившиеся от мужчин в возрасте до 30 лет [12]. Риск неудач при ВРТ выше в пять раз для мужчин старше 41 года [13].

### Стресс

Около 1/3 мужчин в бесплодном браке имеют негативные эмоции, такие как страх, фобии, и нарушения межличностной чувствительности (тревожно-депрессивные) [14]. Психологический стресс, в первую очередь, снижает сывороточный уровень общего тестостерона с вторичным повышением в сыровотке крови уровней ЛГ и ФСГ, изменяя тем самым качество спермы. Так, психотерапия стресса является оправданным шагом для мужчин в случае бесплодия [15]. Также известно, что стресс приводит к нарушению гомеостаза и несбалансированности антиоксидантного статуса, нарушая целостность ДНК [16]. Планирование беременности позволяет мужчине проговорить с супругой возможные проблемы и страхи, добившись глубокого доверия и понимания и гораздо быстрее в последующем осознать свое отцовство. Супружеские пары, которые налаживают психологический контакт с будущим ребенком еще до рождения, позитивнее воспринимают приобретение новых социальных ролей [17].

### Окружающая среда

Растущее число ксенобиотиков, в том числе 1,2-дибром-3-хлорпропан, нонилфенол, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), полихлорированные бифенилы (ПХБ), диоксин и акриламид, исходя из исследований, становятся причиной окислительного стресса и повреждения ДНК. Такое повреждение, как правило, приводит к бесплодию и привычному невынашиванию беременности [18]. Длительная экспозиция выхлопными газами снижает качество эякулята и повышает индекс фрагментации ДНК [19]. Кадмий и свинец являются основными токсичными тяжелыми металлами внешней среды, которые вызывают неблагоприятные последствия для здоровья человека и животных. Терапия токсических воздействий тяжелых металлов хелатами имеет ряд вопросов безопасности и эффективности. Последние исследования показали, что пищевые добавки играют важную роль в защите от кадмиевой и свинцовой токсичности. Комплексы микронутриентов рекомендуются для людей, подверженных риску воздействия выхлопных газов и неблагоприятной окружающей среды [20].

Воздействия на окружающую среду электромагнитного излучения (ЭМИ) растут с увеличением спроса на устройства связи. В исследованиях с самцами крыс, облучение вызывает атрофию семенных канальцев, уменьшение количества клеток Лейдига и продукции тестостерона, а также возрастание значений лютеинизирующего гормона и количества апоптотических клеток. Повышение уровня окислительного стресса, перекисного окисления липидов и снижение уровней антиоксидантов, таких как мелатонин, витамин Е и глутатионпероксидаза, выявлено у животных, подвергшихся воздействию ЭМИ. Результаты текущих исследований показывают, что окислительный стресс от воздействия Wi-Fi и мобильных телефонов является важным механизмом

негативного влияния на женскую и мужскую репродуктивную системы [21]. В опыте на крысах под воздействием мобильных устройств связи уменьшается подвижность сперматозоидов [22]. К механизмам неблагоприятного воздействия ЭМИ относят повреждение ядерного хроматина активными формами кислорода, тогда как комбинация витаминов Е и С вызывала в эксперименте значительное снижение этих эффектов [23]. Результаты исследований показывают, что фрагментация ДНК сперматозоидов может достигать значимых уровней только у мужчин, которые используют мобильный телефон 4 часа в день и, в частности, у тех, кто использует устройство в кармане брюк [24].

### Социальные привычки

Социальные привычки изучены достаточно подробно. Исследования показали сильную связь между курением и снижением качества спермы [25–27]. Табакокурение значительно связано со снижением количества сперматозоидов с нормальной морфологией и более низкими уровнями тестостерона. Никотин и смолы значительно повышая оксидативное повреждение ДНК, угнетают систему антиоксидантной защиты [25]. Дефицит цинка у активных курильщиков связан с высоким накоплением кадмия в яичках, с последующим снижением всех параметров спермы. Терапия цинком показала элиминацию большинства изменений эякулята курильщиков. Цинк, как мощнейший антиоксидант и стимулятор клеточного деления, может быть использован в качестве перспективного лечения у мужчин, страдающих бесплодием, вызванного токсичными компонентами сигаретного дыма [26]. На качество спермы сказывается как курение кальяна, так и сигарет. Значительное улучшение качества спермы можно ожидать только спустя 12 мес. со дня прекращения курения [27].

Ежедневное употребление кофеина связано с дефектами в X- и

Y-хромосомах, от 1 до 6 раз в неделю – нарушения 18 хромосомы [28].

Частое потребление алкоголя связано с широким спектром заболеваний. Тем не менее, несколько исследований изучили связь между алкоголем и репродуктивной функцией и большинство из них имели небольшой размер выборки и результаты были противоречивыми [28, 29]. Умеренное потребление алкоголя не связано с качеством спермы у здоровых мужчин [30]. Однако, мы рекомендуем исключить алкоголь во время планирования беременности даже у мужчин с нормоспермией.

Следует рекомендовать пациентам воздерживаться от посещений бань и саун, ношения тесного белья и малоподвижного образа жизни. Даже умеренная гипертермия органов мошонки в эксперименте (+2°C на 6 часов/сутки в течение 120 дней) значительно ухудшает целостность хроматина сперматозоидов [31]. При ношении плотного нижнего белья – выявляется повышенное количество копий 18 хромосомы и нарушения ее части, дефект 13 хромосомы [28]. При гипертермии наблюдается снижение количества сперматозоидов и их прогрессивной подвижности, возрастает уровень оксидативного стресса. Периодическое воздействие тепла угнетает сперматогенез более выражено, нежели постоянное [32]. В опытах на мышах комбинация Селена и витамина Е показала значительные защитные свойства для сперматозоидов при развитии окислительного стресса и апоптоза после гипертермии, что может представлять терапевтический интерес [33].

### Хронические заболевания

Крайне важно добиться компенсации или ремиссии хронических заболеваний. Хронические заболевания являются стрессом для организма и так или иначе влияют на фертильность. Препараты, используемые для лечения заболеваний, также могут вызвать нарушения параметров эякулята. Далее в статье освещены заболевания, наи-

более часто встречающиеся и разрушительно влияющие на фертильность мужчины и его генетический потенциал.

### Ожирение

Ожирение в настоящее время является эпидемией среди мужчин и женщин во всем мире, влияя на физическое и психологическое благополучие. В сравнительном исследовании пар, обратившихся по поводу бесплодного брака, малондиальдегида, маркер окислительного стресса, был тесно связан с ожирением и низким качеством спермы [34]. Отношение между увеличением ИМТ и параметрами спермы было оценено в нескольких исследованиях [34–37]. Все исследования показали, что увеличение ИМТ было связано со снижением объема яичек, низким количеством сперматозоидов, нарушением их подвижности, повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов, низким уровнем тестостерона в сыворотке крови, снижением либидо и эректильной дисфункцией [35]. Тучные мужчины, как правило, реже занимаются сексом [36]. Ожирение вызывает повышенную секрецию адипокинов, таких как интерлейкин (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, C-реактивного белка и фактора некроза опухоли. Кроме того, ожирение связано с повышенной активностью ароматазы, что приводит к гиперэстрогении и последующему подавлению гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Это приводит к гипоандрогении и последующему нарушению сперматогенеза [37]. Национальный институт экологических исследований (NIHNS) приводит данные согласно собственным исследованиям, при которых увеличение ИМТ на 3 пункта повышает риск бесплодия у мужчин на 10% [38].

### Сахарный диабет

В исследованиях выявлено, что среднее значение гликированного гемоглобина (HbA1c  $\geq 7\%$ ) было в значительной степени связано с нарушениями подвижности сперматозоидов (снижение общей и



прогрессивной подвижности) и аномалиями спермы (сперматозоиды с двойной головкой, круглые и вытянутые сперматиды). Плохо контролируемый сахарный диабет также связан с лейкоцитоспермией. Выявлена положительная корреляция между уровнем глюкозы в сыворотке крови и индексом фрагментации ДНК сперматозоидов и обратная с общей антиоксидантной способностью [39, 40].

### Метаболический синдром

Ожирение связано с развитием метаболического синдрома, который имеет свое собственное отрицательное воздействие на эякулят. Метаболический синдром является сложным расстройством, состоящим из нескольких взаимосвязанных факторов, включая резистентность к инсулину, ожирение, дислипидемию, эндотелиальную дисфункцию, атеросклероз и вялотекущие воспалительные процессы, которые приводят к увеличению продукции цитокинов с повышением количества иммунных клеток, вызывая общее системное воспаление [41]. Кроме того, метаболический синдром связан с биомаркерами, такими как С-реактивный белок, IL-6, и фактор некроза опухоли, которые приводят к резистентности к инсулину. В конечном счете, это может привести к низкой концентрации сперматозоидов, нарушению подвижности и аномальной морфологии [42].

### Артериальная гипертензия

Известно, что гипертензия может вызвать проблемы с эрекцией, как самостоятельно, так и в качестве побочных эффектов терапии. Блокаторы кальциевых каналов, такие как нифедипин имеют прямое негативное влияние на сперматогенез, отмечено снижение подвижности и жизнеспособности сперматозоидов [43]. В сравнительном исследовании гипертоников и мужчин с нормальным артериальным давлением, выявлено повышение индекса фрагментации ДНК, а также снижение подвиж-

ности сперматозоидов и низкая их жизнеспособность в группе мужчин с артериальной гипертензией [44].

### Хронические инфекционные заболевания и инфекции добавочных мужских половых желез

Несмотря на то, что на данный момент нет единого мнения о роли инфекции в формировании бесплодного брака, в сравнительном исследовании мужчин с хронической генитальной инфекцией, показатели концентрации сперматозоидов были в три раза меньше контрольной группы. Антибиотикотерапия помимо элиминации агента воспаления, повышает антиоксидантную активность эякулята. Препятствием в достижении беременности при хронической урогенитальной инфекции также может стать вискозипатия (повышенная вязкость эякулята) [45]. Хронические вирусные инфекции считаются фактором риска мужского бесплодия. Все вирусы, имеют потенциально негативное воздействие на мужскую репродуктивную функцию и могут быть переданы партнерам и новорожденным. Недавние исследования показали, что присутствие ВИЧ, гепатита В или С в сперме ухудшает ее параметры и целостность ДНК [46]. Также, все больше доказательств свидетельствует о том, что вирус папилломы человека, простого герпеса и цитомегаловирус могут играть важную роль в мужском бесплодии, оказывая негативное влияние на параметры спермы, уровень фертилизации и невынашивания беременностей. Кроме того, лечение противовирусными и антиретровирусными препаратами может также повлиять на качество эякулята [47]. Вирусные и бактериальные инфекции часто связаны с недостатками макро- и микроэлементов, в том числе с незаменимым микроэлементом селеном. Селен может повлиять как на адаптивный, так и на врожденный иммунитет, способствует проли-

ферации и дифференциации CD4-положительных Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов, поддерживая тем самым острый клеточный иммунный ответ [48]. Потенциальной антивирусной активностью обладает Витамин Е [49].

### Варикоцеле

Варикоцеле отводят роль как одному из основных причин бесплодия у мужчин, но вопрос о механизмах повреждающего действия остается открытым. У пациентов с варикоцеле изменения сперматогенеза объясняются несколькими факторами, в их числе рефлюкс из почечной вены токсических метаболитов, гипоксия яичек из-за венозного застоя, гормональная дисфункция, венная гипертензия и гипертермия [50], эякулят этих пациентов может иметь высокий уровень окислительного стресса, о чем свидетельствует увеличение уровня активных форм кислорода и снижение общей антиоксидантной способности [51]. Кроме того, повышенный индекс фрагментации ДНК выявляется у мужчин с нормоспермией и варикоцеле [52]. Эффект варикоцелэктомии на уровень оксидативного стресса оценивается авторами не так однозначно. Некоторые исследования показали, что процент достижения беременностей после операции сопоставим с группой без терапии [53]. Витамин Е и коэнзим Q10 в сочетании с оперативным вмешательством продемонстрировали более высокую эффективность восстановления параметров эякулята, нежели при варикоцелэктомии без комбинации с микронутриентами [54–56].

### Подготовка к вспомогательным репродуктивным технологиям

Естественное зачатие предполагает, что только сперматозоид с нормальным генным материалом может оплодотворить яйцеклетку. Метод вспомогательных репродуктивных (ВРТ) позволяет использовать аномальные сперматозоиды

для оплодотворения. Целостность ДНК является важным звеном для успеха искусственного оплодотворения, а также нормального развития эмбриона, плода и ребенка. Контроль фрагментации ДНК сперматозоидов все чаще используется для улучшения результатов лечения ВРТ [57]. Данные свидетельствуют о том, что антиоксидантные добавки у субфертильных мужчин могут повысить частоту наступления беременности и живорождения для пар, участвующих в программах ВРТ [58].

### «Строительный материал» для сперматозоидов

Существует все больше доказательств существенного влияния пищевых привычек на фертильность мужчин и женщин. Поддержание нормальной массы тела путем здорового питания может оказаться верным методом в профилактике идиопатического бесплодия. Адекватное потребление мононенасыщенных жирных кислот, полученных, главным образом, из растительных жиров, а также избежание трансизомеров жирных кислот, которые присутствуют в промышленно выпускаемых конфетах, чипсах, продуктах быстрого приготовления и твердых маргаринах, могут быть эффективными. Выбор растительных, а не животных источников белков, снижение гликемической нагрузки и использование пищевых добавок крайне необходимо в современной среде и ритме жизни мужчины. Хорошо сбалансированная диета должна быть рекомендована всем пациентам, планирующим зачатие [59].

В современном мире со всем многообразием повреждающих фертильность факторов, дополнительный прием пищевых добавок кажется неизбежным. Особенно перспективным для предотвращения оксидативного стресса и снижения его негативного влияния на сперматогенез является одновременное применение жирорастворимых и водорастворимых антиоксидантов, однако при ис-

пользовании обычных технологий это представляется трудновыполнимым.

В настоящее время на фармакологическом рынке представлен препарат АндроДоз, который представляет собой сбалансированную комбинацию 9 активных веществ, повышающих качество спермы, воздействуя на различные звенья развития нарушений сперматогенеза, что особенно важно, учитывая полиэтиологичность данного состояния. Сочетание жирорастворимых и водорастворимых антиоксидантных компонентов оказалось возможным благодаря использованию нанотехнологии Actielease: микрокапсулирование или разделение активных ингредиентов на микроскопические наночастицы, что, в сочетании с наличием в АндроДозе особой полисахаридной матрицы, обеспечивает водорастворимость и стабильность, оптимальную концентрацию компонентов состава, а также равномерное замедленное высвобождение активных веществ в организме. Основные компоненты (субстанции) для изготовления АндроДоза производятся швейцарской компанией DSM Nutritional Products и отвечают самым высоким стандартам качества. Кроме того, некоторые компоненты АндроДоза проявляют синергизм, т.е., при использовании в комбинации действуют намного сильнее и достигают выраженного эффекта в гораздо более низких дозах, чем при применении этих биологически активных веществ по отдельности.

Удачным сочетанием компонентов и использованием новейших современных технологий при производстве АндроДоза достигается восстановление концентрации требуемых в процессе сперматогенеза аминокислот, витаминов, микронутриентов.

### L-карнитин

L-карнитин является антиоксидантом, который играет роль в подвижности сперматозоидов [60], повышает клеточную энергию в митохондриях, защищает

мембраны сперматозоидов и ДНК из индуцированного активными формами кислорода апоптоза [61]. L-карнитин естественным образом присутствует в придатке яичка и семенной плазме для поддержки подвижности сперматозоидов и их созревания [62]. Прием карнитина улучшает подвижность и увеличивает выработку сперматозоидов.

### L-аргинин

Является биологически активным изомером условно незаменимой аминокислоты аргинина. Белки семенной жидкости до 80% состоят из L-аргинина, в связи с чем, данная аминокислота занимает важнейшее место в половой сфере мужчин, и дефицит ее может привести к нарушению сперматогенеза и бесплодию. Прием L-аргинина благотворно влияет на здоровье предстательной железы и усиливает сперматогенез, участвует в упаковке ДНК сперматозоидов [63–64]. Кроме того, L-аргинин, активно участвует в регуляции половой функции; являясь предшественником оксида азота, поддерживает хороший ток крови в мужских половых органах, способствует нормализации эрекции [65].

### Коэнзим Q10

Коэнзим Q10 (убихинон) – является важнейшим элементом синтеза биохимических носителей энергии. Прием коэнзима Q10 эффективен при высоких физических нагрузках, повышает выносливость. Коэнзим Q10 является мощным антиоксидантом, кроме того, он обладает способностью восстанавливать активность других антиоксидантов, в частности, α-токоферола (витамина E). Коэнзим Q10 обладает доказанным клиническими исследованиями синергизмом с L-карнитином. Убихинон показал себя достаточно эффективным средством у мужчин с идиопатическим ОАТ-синдромом, улучшая подвижность, концентрацию и морфологию сперматозоидов. Кроме того, последние данные показывают, что Q10 влияет на экспрессию генов, участвующих в передаче сигналов клеток человека,

метаболизма и транспорта. Убихинон ингибирует перекисное окисление липидов клеточных мембран, способствует сохранности ДНК [66–68].

#### **L-карнозин**

Является природным компонентом тканей человека, мощным водорастворимым антиоксидантом. При этом L-карнозин также усиливает эффект жирорастворимых антиоксидантов, таких, например, как  $\alpha$ -токоферол [69]. В эксперименте нейтрализует тяжелые металлы, предотвращает отравление организма различными токсинами. Показано, что L-карнозин защищает репродуктивную систему от вредных воздействий, стимулирует сперматогенез и улучшает подвижность сперматозоидов. Карнозин предотвращает дисфункцию яичек, вызванную гамма-облучением посредством антиапоптозного эффекта, что приводит к восстановлению сперматогенеза [70].

#### **«Витасил-Se (селен)-С»**

Селен (Se) важен для метаболизма тестостерона и является составной частью митохондриальной капсулы сперматозоида. Назначение Se субфертильным пациентам вызывало статистически значимое повышение подвижности сперматозоидов [71]. Se может также защитить от окислительного повреждения ДНК в клетках спермы человека. Имеет выраженный синергетический эффект с витаминами А и Е, уменьшает их распад, снижая при этом потребность организма в данных витаминах. Селен необходим для нормального функционирования половой системы мужчин. Применение селена в органической форме («Витасил-Se (селен)-С») наиболее физиологично, обеспечивает постепенное, независимое от содержания витаминов всасывание в кишечнике, а также равномерное содержание в плазме крови данного микроэлемента в течение длительного времени (создается депо селена в организме) [72].

#### **Солодка голая (*Glycyrrhiza glabra*)**

Корни и корневища солодки содержат глицирризиновую кис-

лоту, а также флавоноиды, в совокупности, оказывающие противовирусное, противогрибковое, противовоспалительное, противоаллергическое, иммуномодулирующее, тонизирующее действие [73]. Глицирризиновая кислота подавляет активность компонента свертывающей системы – тромбина, в том числе присутствующего в сперме и участвующего в процессе сгущения спермы, обладает муколитическим действием [74]. Благодаря мощному антиоксидантному эффекту способствует снижению фрагментации ДНК клеток [75].

#### **Пюрამекс (Puramex) ZN (лактат цинка)**

Является молочнокислой формой цинка, наиболее легко усваиваемой в пищеварительном тракте. Цинк абсолютно необходим для клеточного дыхания, утилизации кислорода, воспроизведения генетического материала (ДНК и РНК), поддержания целостности клеточных стенок и обезвреживания свободных радикалов. Цинк активизирует глутатионпероксидазу, которая необходима для нормального созревания и подвижности сперматозоидов, а также участвует в регуляции активности других ферментов спермоплазмы, способствует регуляции процессов коагуляции и разжижения эякулята [76]. В организме человека цинк концентрируется во всех органах и тканях, в т.ч. яичках, придатках яичек, в предстательной железе, в достаточно большом количестве содержится в сперме. Дефицит цинка может привести к серьезному повреждению яичек: атрофии канальцев и торможения дифференцировки сперматид [77]. Цинк – один из наиболее важных микроэлементов для нормального функционирования мужской репродуктивной системы, поскольку он запускает и поддерживает процессы производства мужского полового гормона – тестостерона и активизирует сперматогенез [78]. Витамины А и Е признаны синергистами цинка, взаимно биохимически усиливая метаболизм и терапевтический эффект [79–80].

#### **Витамин Е (токоферол)**

Является важным элементом антиоксидантной системы: предотвращает повреждение клеточных стенок, нейтрализуя пероксид водорода и другие активные формы кислорода; необходим для роста новых клеток, для нормального функционирования иммунной системы. Доказано, что прием витамина Е снижает уровень окислительного стресса в ткани яичек, повышает подвижность сперматозоидов и положительно влияет на их способность проникать в яйцеклетку [81]. Витамин Е обладает эффектом синергизма с ретинолом и с селеном [82, 83].

#### **Витамин А (ретинол)**

Важное звено антиоксидантной системы, защищающее клеточные мембраны от окисления, влияет на синтез белков и поддерживает репродуктивные функции. Участвует в дифференцировке половых клеток. Наличие витамина А в семенной жидкости также необходимо для нормального сперматогенеза и поддержания подвижности сперматозоидов. Улучшает усвоение цинка и усиливает его антиоксидантное действие [84].

#### **Клинические исследования**

В Российском многоцентровом открытом исследовании через 3 месяца от начала терапии на фоне приема АндроДоза было выявлено, что прием препарата достоверно снижал вязкость спермоплазмы, особенно у пациентов с АСАТ. При этом уменьшилась агрегация сперматозоидов у пациентов с АСАТ на 80,1% ( $p=0,0001$ ), повысилось общее количество активно подвижных сперматозоидов (А+В), снизилось количество патологических форм сперматозоидов на 26,32% ( $p=0,0001$  с нормализацией данного показателя у 100% пациентов с исходным критическим увеличением (>96% патологических форм) по окончании терапии. Кроме того, на фоне приема АндроДоза достоверно повысился уровень Игибина Б. К моменту завершения курса 87,6% пациентов отметили



хороший и выраженный эффект от проведенной терапии [85].

Другое российское открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности показало, что применение Андродоза у пациентов с идиопатической патоспермией в течение трех месяцев приводит к увеличению объема эякулята на 45,7%, концентрации сперматозоидов на 18,5%, общей их подвижности на 33,7%, активной подвижности на 38,4% и количества морфологически нормальных форм на 50% [86].

Андродоз может использоваться в качестве послеоперационной медикаментозной терапии у больных, перенесших варикоцелектомию. Исследование, проведенное в НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина показало восстановление параметров эякулята, улучшенную морфологию, увеличенную концентрацию и прогрессивную подвижность сперматозоидов у мужчин, прини-

мавших Андродоз после варикоцелектомии по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ) [87].

Исходя из полученных результатов можно сделать вывод о фертилизующем эффекте Андродоза и рекомендовать его для применения в андрологической практике. Необходимо также подчеркнуть: одна таблетка Андродоза содержит практически все вещества, необходимые для лечения мужской infertility, что делает удобным прием данного биокомплекса для пациентов.

#### Таким образом, Андродоз:

- Способствует улучшению подвижности сперматозоидов и количества жизнеспособных форм;
- Способствует снижению вязкости эякулята;
- Влияет на увеличение уровня тестостерона.
- Комплекс может применяться

в качестве биологически активной добавки к пище:

- При снижении подвижности и оплодотворяющей способности сперматозоидов;
- При ухудшении репродуктивной функции у мужчин;
- При подготовке к применению вспомогательных репродуктивных технологий в терапии бесплодия (ЭКО, ИКСИ).

Лучшее понимание урологами связи между параметрами спермы и общим состоянием здоровья может привести к возможному фармакологическому преодолению мужского фактора бесплодия. Планирование и подготовка к беременности – лучший путь к здоровому потомству. Изменение образа жизни в виде снижения веса, упражнений, отказа от курения, сбалансированной диеты и компенсации хронических заболеваний может существенно улучшить параметры спермы и общее состояние здоровья. ■

#### Список литературы

1. Jungwirth A., Giwercman A., Tournaye H., Diemer T., Kopa Z., Dohle G., Krausz C. Рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) «Мужское бесплодие» 2011 г. [http://uroweb.org/wpcontent/uploads/10\\_MaleInfertility.pdf](http://uroweb.org/wpcontent/uploads/10_MaleInfertility.pdf).
2. MacLeod J. The role of oxygen in the metabolism and motility of human spermatozoa. *Am J Physiol* 1943; 138: 512–518.
3. Aitken R.J., Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y-chromosome. *Reproduction* 2001; 122: 497–506.
4. Aitken R.J., De Iulius G.N., McLachlan R.I. Biological and clinical significance of DNA damage in the male germ line. *Int J Androl* 2009; 32: 46–56.
5. Sedgh G., Singh S., Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud Fam Plann.* 2014 Sep; 45 (3): 301–14.
6. Кулаков В.И., Фролова О.Г. Репродуктивное здоровье в Российской Федерации // *Народонаселение* №3, 2004. С. 60–66.
7. Репродуктивное здоровье населения России 2011. Итоговый отчет / А. Авдеев, В. Елизаров, И. Троицкая и др. Фонд ООН в области народонаселения Москва, 2013. С. 344.
8. Wyrobek A.J., Eskenazi B., Young S., et al. Advancing age has differential effect on DNA damage, chromatin integrity, gene mutations, and aneuploidies in sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 9601–9606.
9. Paulson R.J., Milligan R.C., Sokol R.Z. The lack of influence of age on male fertility. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 818–822.
10. Eskenazi B., Wyrobek A.J., Slotter E., et al. The association of age and semen quality in healthy men. *Hum Reprod* 2003; 18: 447–454.
11. Ford W.C., North K., Taylor H., et al. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood) *Hum Reprod.* 2000; 15: 1703–1708.
12. Saha S., Barnett A.G., Foldi C., Burne T.H., Eyles D.W., Buka S.L., McGrath J.J. Advanced paternal age is associated with impaired neurocognitive outcomes during infancy and childhood. *PLoS Med.* 2009 Mar 10; 6 (3): e40.
13. Mathieu C., Ecochard R., Bied V., et al. Cumulative conception rate following intrauterine artificial insemination with husband's spermatozoa: influence of husband's age. *Hum Reprod.* 1995; 10: 1090–1097.
14. Zhou L., Shi X., Wang X., Liu D. Analysis of correlative factors of sterility in males undergoing routine sperm inspection by masturbation. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012 Jul; 37 (7): 725–9.
15. Bhongade M.B., Prasad S., Jiloha R.C., Ray P.C., Mohapatra S., Koner B.C. Effect of psychological stress on fertility hormones and seminal quality in male partners of infertile couples. *Andrologia.* 2015 Apr; 47 (3): 336–42.
16. Sahin E., Gümüşlü S. Stress-dependent induction of protein oxidation, lipid peroxidation and anti-oxidants in peripheral tissues of rats: comparison of three stress models (immobilization, cold and immobilization-cold). *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007 May-Jun; 34 (5–6): 425–31.
17. Овчарова П.В. Родительство, как психологический феномен: учебное пособие. М.: Изд. МПСИ, 2006.

Полный список литературы находится в редакции

## СБАЛАНСИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

### СОСТАВ:

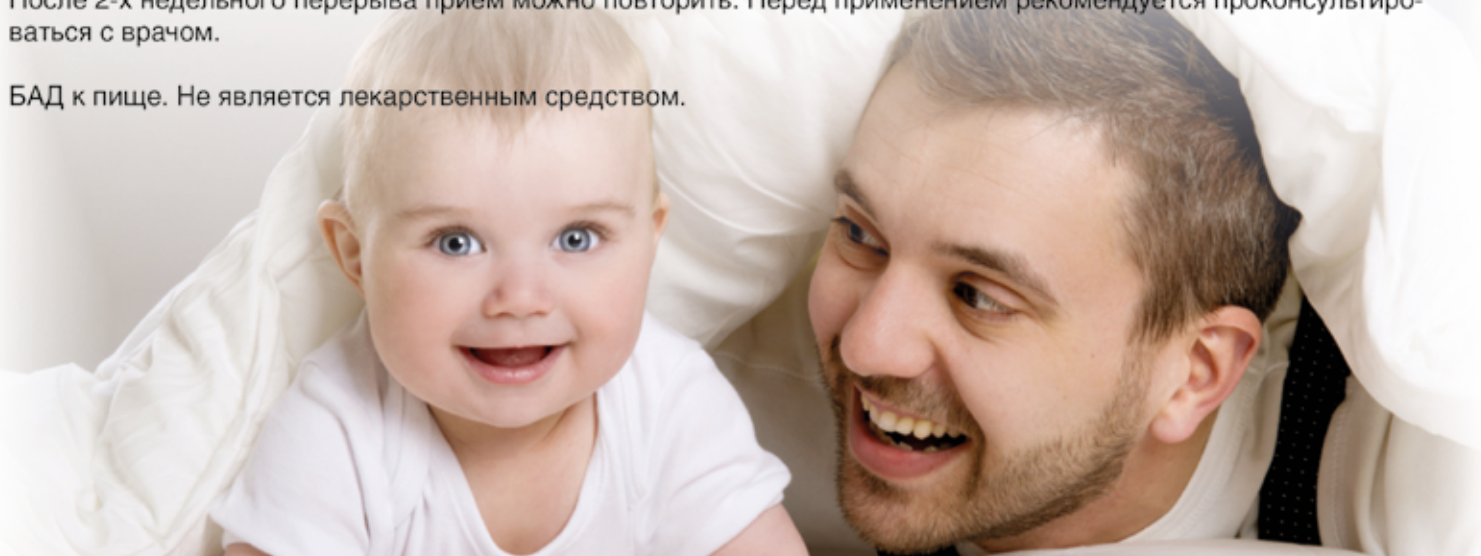


Комплекс может применяться в качестве биологически активной добавки к пище\*:

- **ПРИ СНИЖЕНИИ ПОДВИЖНОСТИ И ОПЛОДОТВОРЯЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ СПЕРМАТОЗОИДОВ,**
- **ПРИ УХУДШЕНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН,**
- **ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ПРИМЕНЕНИЮ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ТЕРАПИИ БЕСПЛОДИЯ (ЭКО, ИКСИ).**

Рекомендации по применению: взрослым (мужчинам) по 4 капсулы в день во время еды. Продолжительность приема-1 месяц. При необходимости суточную дозу можно разделить на 2 приема: по 2 капсулы 2 раза в день. После 2-х недельного перерыва прием можно повторить. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

БАД к пище. Не является лекарственным средством.



# Хроническая болезнь почек – глобальная проблема XXI века



**Шутов А.М.**  
ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Минобрнауки  
России, г. Ульяновск

**В 2002 г. структурные и функциональные изменения почек длительностью 3 мес. и более предложено объединить наднозологическим понятием «хроническая болезнь почек» (ХБП). Две основные причины послужили основанием для появления концепции ХБП: наличие общих механизмов прогрессирования нефропатий и высокая сердечно-сосудистая смертность больных с хроническими заболеваниями почек.**

Распространенность ХБП в России неизвестна; предполагают, что в мире среди взрослого населения каждый десятый имеет ХБП. Для диагностики ХБП необходимо как минимум исследование уровня креатинина в сыворотке крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПІ и исследование на альбуминурию. Одной из основных причин развития ХБП являются сердечно-сосудистые заболевания. Взаимоотношения сердечной недостаточности и дисфункции почек сложны, выделено 5 типов кардиоренального синдрома. Потенциально больным с ХБП угрожает развитие терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии; кроме того, ХБП повышает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, предрасполагает к развитию острого повреждения почек, которое в свою очередь ускоряет прогрессирование ХБП, что и определяет глобальный характер проблемы.

В 2002 г. Национальный почеч-

ный фонд США (National Kidney Foundation) с целью унификации подходов к диагностике и лечению заболеваний почек предложил называть хронической болезнью почек (ХБП) структурные и функциональные изменения почек длительностью 3 мес. и более независимо от того, какие заболевания к ним привели [1]. К ХБП относятся и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин. на 1,73 м<sup>2</sup>, сохраняющееся на протяжении 3 мес. и более, даже если нет других маркеров повреждения почек. Принципиальным отличием понятия хронической болезни почек от хронической почечной недостаточности является включение в эту категорию пациентов, в том числе и с нормальным функциональным состоянием почек. Концепция получила быстрое признание в мире, в том числе и в России.

Две основные причины послужили основанием для появления концепции ХБП: наличие общих механизмов прогрессирования не-

фропатии и высокая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность больных с хроническими заболеваниями почек. Предложено простое деление ХБП на 5 стадий в зависимости от СКФ, рассчитанной на основании уровня креатинина сыворотки крови. Впервые в мире появилась общепризнанная классификация, позволяющая с единых позиций смотреть на больного с хроническими заболеваниями почек.

В 2012 г. появились рекомендации Научного общества нефрологов России (НОНР) «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению» [2], основными отличиями которых было предложение рассматривать СКФ по формуле СКД-ЕПІ (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration), деление III стадии на стадии IIIа и IIIб, а также индексация ХБП в зависимости от выраженности альбуминурии (протеинурии).

Почти через год появились рекомендации KDIGO (Kidney





Disease Improving Global Outcomes) [3], в целом базирующиеся на рекомендациях K/DOQI (2002) [1] и на основании новых данных уточняющие ряд положений о ХБП.

В качестве формулы для расчета СКФ предложена формула CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration).

1. III стадия ХБП разделена на стадии IIIa и IIIб.
2. Предложена индексация ХБП в зависимости от уровня альбуминурии, более простая, чем в рекомендациях НОНР.
3. Стадии ХБП в рекомендациях НОНР [2] и рекомендациях KDIGO [3] совпадают (табл. 1), различия касаются индексации альбуминурии.

С точки зрения негативного влияния альбуминурии на прогноз у больных рекомендация считать

оптимальной (нормальной) альбуминурию менее 10 мг/сут. (рекомендации НОНР) [2] (табл. 2) имеет основания, но с практической точки зрения (привычное определение нормы менее 30 мг/сут., доступность лабораторных методов) рекомендации KDIGO [3] (табл. 3) предпочтительны. Если в России мы будем считать патологической альбуминурию, начиная с 10 мг/сут., и по этому критерию диагностировать ХБП, то значительно возрастет число больных, трудно будет сопоставлять наши данные с мировыми. В этой связи есть смысл пользоваться классификацией альбуминурии, рекомендованной KDIGO, и диагностировать ХБП только при альбуминурии более 30 мг/сут. при условии, что она сохраняется на протяжении 3 мес. и более.

Утратили ли значение формулы MDRD [4] и Кокрофта-Голта [5]?

Диагностика ХБП должна осуществляться на основании СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI, а доза препарата – корректироваться в соответствии с официальной инструкцией по использованию препарата; если в инструкции к препарату говорится не о СКФ, а о клиренсе креатинина, то необходимо использовать формулу Кокрофта-Голта. С точки зрения доказательной медицины недопустимо один метод оценки функции почек менять на другой, тем более что разница между СКФ по формуле MDRD и клиренсом креатинина по формуле Кокрофта-Голта может достигать 20%.

В последние годы широко обсуждается использование цистатина С для определения СКФ. В ряде работ показано, что СКФ, рассчитанная по цистатину С, лучше коррелирует с показателями, определенными с помощью клиренсовых

Таблица 1. Стадии ХБП\*

Стадия	Характеристика	СКФ, мл/мин. на 1,73 м <sup>2</sup>
I	Высокая или оптимальная	>90
II	Незначительно сниженная	60–89
IIIa	Умеренно сниженная	45–59
IIIб	Существенно сниженная	30–44
IV	Резко сниженная	15–29
V	Терминальная почечная недостаточность	<15

**Примечание.** \* – рекомендации НОНР и рекомендации KDIGO полностью совпадают.

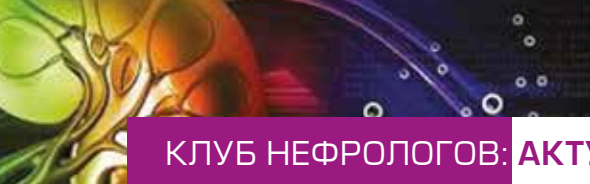
Таблица 2. Индексация альбуминурии/протеинурии при ХБП (рекомендации НОНР)

Индексация, описание и границы, альбумин, мг/креатинин, г				
A0	A1	A2	A3	A4
Оптимальная <10	Повышенная 10–29	Высокая 30–299	Очень высокая 300–1999	Нефротическая ≥2000

Таблица 3. Индексация альбуминурии/протеинурии при ХБП (рекомендации KDIGO)

Альбумин, мг/креатинин, г			
<10 мг/г	<30 мг/г	30–300 мг/г*	>300 мг/г
Норма	Нормальная или незначительно увеличенная альбуминурия	Умеренно увеличенная альбуминурия*	Значительная альбуминурия

**Примечание.** \* – старое название: «микроальбуминурия».



методик. При этом эксперты как НОНР, так и KDIGO диагностику ХБП и деление на стадии рекомендуют проводить на основании СКФ, рассчитанной по уровню креатинина сыворотки. Дополнительные тесты, такие как цистатин С или клиренсовые методики, проводятся в клинических ситуациях, когда расчет СКФ по уровню креатинина сыворотки недостаточно точен, например, при выраженном ожирении или кахексии. Кроме того, СКФ по цистатину С целесообразно определять, когда имеется сомнение в наличии ХБП, например СКФ составляет от 45 до 59 мл/мин. на  $1,73 \text{ м}^2$  и нет других признаков повреждения почек. В любом случае для диагностики ХБП требуется подтверждение наличия структурных и (или) функциональных изменений почек как минимум через 3 мес. Обсуждение возможностей цистатина С как предиктора исходов оперативных вмешательств, развития острого повреждения почек при рентгеноконтрастных исследованиях и в других клинических ситуациях выходит за рамки настоящей статьи.

### Распространенность хронической болезни почек

Большим достижением российской нефрологии является создание национального регистра больных, получающих заместительную почечную терапию, который ежегодно обновляется [6], что позволяет не только иметь представление о сегодняшнем состоянии дел, но и прогнозировать перспективы заместительной почечной терапии. К сожалению, нет данных о распространенности в России ранних (додиализных) стадий ХБП. Распространенность ХБП в мире также оценить непросто, так как используются разные критерии и методики оценки. Распространенность ХБП в Румынии (обследовано 60 969 человек в возрасте 18 лет и старше) составляет 7% [7], в США среди населения в возрасте 20 лет и старше – 12% [8]; приводятся и более высокие цифры, в частности

по США, что в значительной степени зависит от методики оценки [9]. В целом вероятно, около 10% взрослого населения мира имеет ХБП. У больных с артериальной гипертензией распространенность ХБП существенно выше и составляет 27,5% [10]. ХБП встречается в разных возрастных группах, при этом частота закономерно увеличивается с возрастом. Так, в США среди населения в возрасте старше 65 лет частота только III стадии ХБП (СКФ 30–59 мл/мин. на  $1,73 \text{ м}^2$ ) составляет 36,1%; при этом 38,6% из них имеют уровень креатинина сыворотки и менее 1,2 мг/дл ( $<106 \text{ мкмоль/л}$ ) [11], что подтверждает мнение о необходимости ориентироваться не на уровень креатинина сыворотки, а на СКФ.

### Причины хронической болезни почек

Ведущими причинами терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной терапии, являются сахарный диабет, артериальная гипертензия и гломерулонефрит [12]; вместе с тем почти треть больных с ХБП III стадии и выше не имеет сахарного диабета или артериальной гипертензии.

Обследоваться на наличие ХБП должны больные сахарным диабетом, с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, в группу риска входят люди старше 60 лет, имеющие родственников с заболеваниями почек, лица, имеющие факторы сердечно-сосудистого риска (ожирение и др.), больные, принимающие препараты, оказывающие нефротоксическое действие. Обследование на наличие ХБП должно включать как минимум определение уровня креатинина сыворотки крови с расчетом СКФ и тест на альбуминурию [13].

Если артериальную гипертензию рассматривать не как фактор риска, а как самостоятельное заболевание, то сердечно-сосудистые заболевания будут конкурировать с сахарным диабетом за лидерство среди причин ХБП. В этой связи неудивительно, что такое большое

внимание уделяется кардиоренальным взаимоотношениям. Вопрос сам по себе не новый. Еще Ричард Брайт писал о большом сердце у больных с маленькими почками. В последующем к проблеме кардиоренальных взаимоотношений обращались многие российские и зарубежные специалисты; из отечественных исследователей хочется особо отметить акад. АМН СССР Е.М. Тареева. Надо признать, что наши сегодняшние представления о взаимоотношении патологии сердца и почек мало чем отличаются от его представлений полувековой давности [14, 15]. Кардиоренальных взаимоотношений неоднократно касались акад. Н.А. Мухин и акад. В.С. Моисеев [16, 17].

### Прогноз

Потенциально больным с ХБП угрожает развитие терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной терапии; число таких больных неуклонно увеличивается, ежегодный рост числа диализных программ в мире составляет от 6 до 12%, соответственно растут затраты на лечение [18]. Более 2 млн. больных в мире находятся на заместительной почечной терапии, что составляет только 10% от потребности [19].

При этом на одного больного, получающего заместительную терапию, приходится примерно 200 больных с III–IV стадией ХБП и около 5000 больных с I–II стадией ХБП [20]. Несмотря на важность проблемы терминальной ХБП с огромными затратами на заместительную терапию, которые особенно значимы для экономик развивающихся стран [21], основная проблема, пожалуй, заключается в том, что ХБП примерно в 10 раз повышает сердечно-сосудистую смертность, причем это касается и ранних стадий ХБП [22].

В 2006 г. V. Dzau и соавт. [23, 24] предложили концепцию сердечно-сосудистого континуума: от факторов риска до развития патологии, нарушения функции и смерти больного. В отечественной медицине получило распростране-



ние представление о кардиоренальном континууме: традиционные и нетрадиционные факторы риска ведут к формированию патологии как почек, так и сердечно-сосудистой системы; в свою очередь заболевания почек и сердца усугубляют друг друга [25].

В 2008 г. известный нефролог, признанный авторитет в области заместительной почечной терапии при остром повреждении почек С. Ronco, и возглавляемая им группа нефрологов и кардиологов предложили выделять 5 типов кардиоренального синдрома (КРС) [26]. Термин «кардиоренальный синдром» неоднократно упоминался и ранее, заслуга С. Ronco и соавт. [26] в выделении типов КРС. Кардиоренальный синдром и кардиоренальный континуум – не одно и то же. Если кардиоренальный континуум – «от факторов риска через формирование патологии до смерти», то кардиоренальный синдром – в рамках континуума недостаточность одного органа приводит к недостаточности другого. Недостаточность одного органа ведет к недостаточности другого, а не патология одного органа – к патологии другого, что еще раз подчеркнули С. Ronco и F. Ronco [27] в одной из своих недавних работ. С точки зрения формирования представлений о кардиоренальных взаимоотношениях выделение типов КРС оправданно; вряд ли целесообразно объединять в одну группу все возможные клинические ситуации, при которых имеет место почечная и сердечная дисфункция, однако не всегда легко дифференцировать типы КРС. Так, если хроническая сердечная недостаточность (ХСН), начиная со II функционального класса, имеет достаточно четкую клиническую картину, то заболевания почек многие годы могут протекать бессимптомно и нередко диагностируются очень поздно. В этой связи определить, дисфункция какого органа возникла первой, далеко не всегда возможно [28], как и определить вклад ХСН и ХБП в прогрессирование КРС [29]. Много вопросов возникает по

КРС типа 5. Конечно, при амилоидозе поражаются как почки, так и сердце, но одновременное развитие дисфункции почек и сердца – это скорее чисто теоретическое представление. Если включить в число причин КРС типа 5 артериальную гипертензию, то немного больных останется в кардиологии и нефрологии, у которых бы не было КРС.

Сегодня понятно, что только нарушением кровообращения в почках объяснить почечную дисфункцию у больных с ХСН нельзя. Во всяком случае, при ХСН с систолической дисфункцией и сохранной фракцией выброса клубочковая фильтрация существенно не различается [30]. Еще в 1958 г. Е.М. Тареев в фундаментальной монографии «Нефриты» в разделе «Сердечная (застойная) почка» обсуждал возможность развития при сердечной недостаточности «кардиального нефроцироза» и отмечал изменения клубочков, канальцев, а также отек паренхимы почек «с тенденцией к разрастанию соединительной ткани» [14].

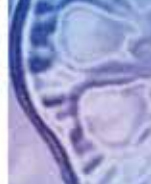
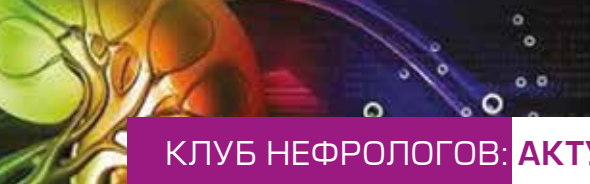
Уже в рекомендациях KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) [1] больные с ХБП были отнесены в группу очень высокого сердечно-сосудистого риска. В рекомендациях НОНР [2] ХБП признается важным независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Больные ХБП I и II стадии с альбуминурией A1, не имеющие других факторов сердечно-сосудистого риска, отнесены к группе среднего риска. Больные ХБП I и II стадии с альбуминурией A2–A3 или с ХБП IIIa стадии независимо от уровня альбуминурии отнесены к группе высокого риска. Больные ХБП IIIб–V стадии отнесены к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по сердечно-сосудистой профилактике [31] к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска отнесены больные с ХБП IV–V стадии, остальные – к группе высокого риска.

В принципе больших расхож-

дений при оценке сердечно-сосудистого риска среди экспертов нет. Если индексировать альбуминурию не по рекомендациям НОНР, а по рекомендациям KDIGO, то многие больные вообще не будут рассматриваться как имеющие ХБП и, следовательно, не могут быть отнесены к группе высокого сердечно-сосудистого риска. В рекомендациях НОНР все больные с ХБП отнесены к группе высокого сердечно-сосудистого риска [22]. При ХБП сложно оценить действие тех или иных препаратов, хорошо зарекомендовавших себя у больных с высоким сердечно-сосудистым риском, в частности статинов, так как на результаты лечения влияют дополнительные факторы, ассоциированные с ХБП, такие как нарушения нутритивного статуса, фосфорно-кальциевого обмена, воспаление и др.

Несмотря на то что до сих пор существует сомнение, является ли патологией у пожилых людей изолированное снижение СКФ ниже 60 мл/мин. на 1,73 м<sup>2</sup> при отсутствии других признаков повреждения почек, концепция ХБП существенно изменила современную нефрологию. Удалось добиться единой во всем мире трактовки хронической патологии почек, определиться с прогнозом и лечением больного. Диагноз ХБП заставляет относиться к каждому больному с ХБП как к пациенту группы высокого сердечно-сосудистого риска. Концепция полностью согласуется с традиционным для отечественной медицины представлением: «лечим не болезнь, а больного». При этом ХБП не отменяет и не подменяет заболевания почек как самостоятельные нозологические формы. Во всех случаях следует стремиться найти причину (причины) развития ХБП, что, однако, не всегда возможно, особенно при КРС, о чем сказано выше. Внесение изменений в МКБ-10 существенно облегчило использование термина «хроническая болезнь почек» в практической деятельности, старый термин «хроническая почечная недостаточность» заменен на





термин «хроническая болезнь почек», коды N18.1–N18.5 используются для обозначения стадии ХБП.

Проблема ХБП выходит далеко за рамки нефрологии, больными занимаются врачи разных специальностей. Когда и кого должен консультировать нефролог? В рекомендациях KDIGO [3] приводятся следующие показания для направления к нефрологу:

- острое повреждение почек или резкое ухудшение функции почек;
- СКФ менее 30 мл/мин. на 1,73 м<sup>2</sup> (IV–V стадия ХБП);
- значительная альбуминурия (более 300 мг/сут.) или протеинурия более 500 мг/сут.;
- быстрое прогрессирование ХБП;
- эритроцитурия (более 20 эритроцитов в поле зрения) и (или) эритроцитарные цилиндры;
- ХБП и рефрактерная артериальная гипертензия;
- персистирующая гиперкалиемия;

- рецидивирующий или прогрессирующий нефролитиаз;
- наследственная патология почек.

С ХБП тесно связана проблема острого повреждения почек (ОПП) [32]. К сожалению, данные разных авторов о частоте, тяжести, прогнозе ОПП трудно сравнивать, так как часто они основаны на различных критериях диагностики. В 2012 г. опубликованы рекомендации KDIGO по диагностике и лечению ОПП (KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury) [33]. Поскольку базой для них были хорошо зарекомендовавшие себя критерии RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease) [34] и AKIN (Acute Kidney Injury Network) [35], можно предположить, что на ближайшие годы рекомендации KDIGO станут основными для диагностики ОПП.

С одной стороны, больные с ХБП предрасположены к развитию ОПП (например, рентгеноконтрастной нефропатии), с другой

стороны, ОПП может приводить к развитию (de novo) ХБП или ускорять прогрессирование уже существующей ХБП. Появляется все больше данных, что ОПП является одной из нередких причин развития ХБП [36–38]. Кроме того, ОПП ухудшает течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний, в частности острого инфаркта миокарда [39, 40]. О важности проблемы ОПП свидетельствует тот факт, что проводимый международным обществом нефрологов Всемирный день почки в 2013 г. был посвящен ОПП.

Таким образом, ХБП – один из вызовов XXI века – влияет на заболеваемость и смертность населения как за счет развития терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной терапии, так и через повышение общей и особенно сердечно-сосудистой смертности. Проблема выходит за рамки нефрологии и требует совместных усилий врачей многих специальностей. ■

### Список литературы

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (Suppl 1): S1–266.
2. Национальные Рекомендации. Хроническая болезнь почек: Основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. СПб.: Издательство «Левша»; 2012.
3. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3: 1–150.
4. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 461–70.
5. Cockcroft D.W., Gault M.N. Prediction of clearance creatinine from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16: 31–41.
6. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ.* 2009; 3: 144–233.
7. Cerei V., Onofriescu M., Segall L., Covic A. The prevalence of chronic kidney disease in the general population in Romania: a study on 60 000 persons. *Int. Urol. Nephrol.* 2012; 44: 213–20.
8. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150: 604–12.
9. Shahinian V.B., Hedgeman E., Gillespie B.W. CDC CKD Surveillance System. Estimating prevalence of CKD stages 3–5 using health system data. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 61: 930–8.
10. Crews D.C., Plantinga L.C., Miller E.R. et al. Prevalence of chronic kidney disease in persons with undiagnosed or prehypertension in the United States. *Hypertension.* 2010; 55: 1102–9.
11. Duru O.K., Vargas R.B., Kermah D. et al. High prevalence of stage 3 chronic kidney disease in older adults despite normal serum creatinine. *J. Gen. Intern. Med.* 2009; 24: 86–92.
12. Collins A.J., Foley R.N., Herzog C. et al. United States renal data system 2008. Annual data report. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53: S1–374.
13. Levey A.S., Atkins R., Coresh J. et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007; 72: 247–59.
14. Тареев Е.М. Нефриты. М.: Медгиз; 1958.
15. Тареев Е.М. Ричард Брайт (К 150-летию основной работы, положившей начало нефрологии). *Урология и нефрология.* 1978; 2: 72–5



16. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Кардиоренальный синдром при ишемической болезни почек (атеросклеротической реноваскулярной гипертензии). *Терапевтический архив*. 2008; 8: 30–8.
17. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные синдромы (патогенетические, клинико-диагностические, прогностические и терапевтические аспекты). *Терапевтический архив*. 2011; 12: 5–11.
18. Couser W.G., Remuzzi G., Mendis S., Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int*. 2011; 80: 1258–70.
19. Eggers P.W. Has the incidence of end-stage renal disease in the USA and other countries stabilized? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2011; 20: 241–5.
20. Coresh J., Selvin E., Stevens L.A. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *J.A.M.A.* 2007; 298: 2038–47.
21. Pugsley D.J. Kidney disease in disadvantaged populations. *Kidney disease in disadvantaged populations: still a Herculean challenge*. *Kidney Int. Suppl*. 2013; 3: 151–2.
22. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Национальные рекомендации Комитета экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Научного общества нефрологов России (НОНР), Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). М.; 2013.
23. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006; 114: 2850–70.
24. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: Part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation*. 2006; 114: 2871–91.
25. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология*. 2005; 3: 7–15.
26. Ronco C., Haapio M., House A.A. et al. Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 52: 1527–39.
27. Ronco C., Ronco F. Cardio-renal syndromes: a systematic approach for consensus definition and classification. *Heart Fail. Rev*. 2012; 17: 151–60.
28. Шутов А.М., Серов В.А. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром? *Клиническая нефрология*. 2010; 1: 44–8.
29. Серов В.А., Шутов А.М., Серова Д.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления у больных хронической сердечной недостаточностью и состояние функции почек. *Клиническая медицина*. 2013; 91 (4): 19–24.
30. Bhatia R.S., Ty J.V., Lee D.S. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355: 260–9.
31. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur. Heart J*. 2012; 33: 1635–701.
32. Кобалава Ж.Д., Ефремовцева М.А., Виллевалде С.В. Кардиоренальные синдромы. *Клиническая нефрология*. 2011; 6: 9–15.
33. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl*. 2012; 2: 1–138.
34. R., Ronco C., Kellum J.A. et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care*. 2004; 8: 204–12.
35. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S. et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care*. 2007; 11: 1–8.
36. Coca S.G., Singanamala S., Parikh C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2012; 81: 442–8.
37. Coca S.G., Yusuf B., Shlipak M.G. et al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis*. 2009; 53: 961–73.
38. Chawla L.S. Acute kidney injury leading to chronic kidney disease and long-term outcomes of acute kidney injury: the best opportunity to mitigate acute kidney injury? *Contrib. Nephrol*. 2011; 174: 182–90.
39. Мензоров М.В., Шутов А.М., Серов В.А. и др. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда и эффективность тромболитической терапии. *Кардиология*. 2012; 5: 8–12.
40. Fox C.S., Muntner P., Chen A.Y. et al. Short-term outcomes of acute myocardial infarction in patients with acute kidney injury: a report from the national cardiovascular data registry. *Circulation*. 2012; 125: 497–504.

*Впервые опубликовано в журнале «Клиническая медицина», №5, 2014 г., стр. 5–10.*

# Цистэктомия при местном рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии (клинический случай)



Атдуев В.А.<sup>1,2</sup>, Любарская Ю.О.<sup>1,2</sup>, Ледяев Д.С.<sup>1,2</sup>, Гасраталиев В.Э.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», г. Нижний Новгород

<sup>2</sup> ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России», г. Нижний Новгород

**Авторами описан клинический случай успешного комбинированного лечения больного с локальным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Была выполнена цистэктомия с деривацией мочи в сигморектальный резервуар и назначена длительная гормональная терапия в интермиттирующем режиме, что позволило достичь длительной (более 5 лет) выживаемости и хорошего качества жизни пациента с отсутствием локальной симптоматики.**

## Актуальность

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время занимает одно из первых мест в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения. В Российской Федерации заболеваемость РПЖ неуклонно возрастает, в 2012 году в РФ зарегистрировано 27 046 новых случаев РПЖ. По темпам прироста заболеваемости РПЖ занимает первое место, среднегодовой прирост в 2012 г. составил 9,83%. Локализованный РПЖ диагностировали у 44,8% больных, местно-распространенный – у 34,9% пациентов, а лимфогенно-диссеминированный и метастатический РПЖ, при котором уже невозможно проведение радикального лечения, верифицировали у 18,5% больных [1].

После лечения локализованного рака нередко возникает местный рецидив заболевания или отдаленные метастазы. Сложная

ситуация складывается при локальном рецидиве РПЖ после радикальной простатэктомии, осложненном обструкцией устьев мочеточников. Эффективность дистанционной лучевой терапии в данном случае сомнительна. Значение хирургического лечения в подобных ситуациях в литературе освещено крайне скудно [2–4] и в основном посвящено спасительной цистпростатэктомии после неэффективной лучевой терапии.

## Цель исследования

Анализ результата комбинированного лечения больного с местным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.

## Клиническое наблюдение

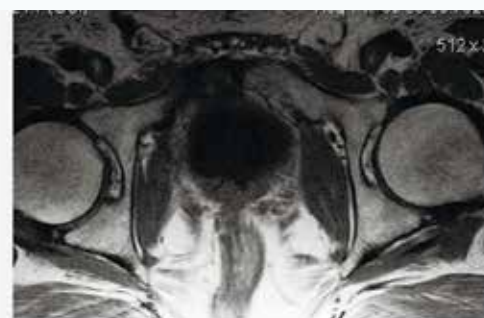
**Пациент Ш.**, 1949 г.р. Анамнез заболевания с 2005 г., когда впервые появились жалобы на учащенное мочеиспускание. Был установлен диагноз хронического

простатита, получал противовоспалительное лечение. В феврале 2007 г. появились жалобы на затрудненное мочеиспускание, выявлено повышение уровня ПСА до 32 нг/мл, при ректальном исследовании заподозрен рак простаты. 19.02.2007 г. возникла острая задержка мочеиспускания, была выполнена эпицистостомия, трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы. Гистологическое заключение №16478/50 от 05.03.2007 г.: темно-клеточная ацинарная карцинома простаты на фоне стромально-железистой гиперплазии, занимает 40–50% материала. Глисон 3+4=7. По результатам обследования данных по отдаленным метастазам не получено, увеличенных лимфоузлов малого таза не выявлено. 07.03.2007 г. в одном из лечебных учреждений Нижнего Новгорода выполнена радикальная простатэктомия. Результат гистологического исследования



№18444/50 от 20.03.2007 г.: карцинома простаты Глисон 4+3=7, положительный край резекции, в лимфатических узлах – реактивные изменения, метастазов нет. Заключительный диагноз: рак простаты pT3aN0M0. В мае и июне 2007 г. ПСА – 1,2 нг/мл, в июле – 1,5 нг/мл, назначен гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней. После 5 инъекций ПСА – 0,1 нг/мл. В декабре 2007 г. появились жалобы на учащенное затрудненное мочеиспускание, эпизоды недержания мочи. ПСА – 0,7 нг/мл, при обследовании диагностирована стриктура уретры, склероз шейки мочевого пузыря, хронический цистит. 10.12.2007 г. выполнена внутренняя оптическая уретротомия, ТУР шейки мочевого пузыря. Дизурические явления стихли, частичное недержание мочи сохранялось. Выполнена инъекция гозерелина 3,6 мг. В течение 6 последующих месяцев – наблюдение, ПСА – 0,1–0,2 нг/мл. В июне 2008 г. по поводу прогрессирующей инфравезикальной обструкции – повторная госпитализация, диагностирована стриктура в области пузырно-уретрального соустья, склероз шейки мочевого пузыря. ПСА – 0,3 нг/мл. 05.06.2008 г. выполнена инцизия шейки мочевого пузыря. Недержание мочи прогрессировало, развилось тотальное недержание мочи в вертикальном положении. Назначены 3 инъекции гозерелина 3,6 мг. ПСА от 17.10.2008 г. – 0,01 нг/мл, по результатам обследования данных местного рецидива и отдаленных метастазов опухоли не получено. По поводу тотального недержания мочи тяжелой формы 23.10.2008 г. выполнена имплантация искусствен-

ного мочевого сфинктера AMS 800. Послеоперационный период без осложнений. В течение 6 месяцев без лечения ПСА – в пределах 0,1 нг/мл. В апреле 2009 г. отмечен рост ПСА до 0,2 нг/мл, назначены 3 инъекции гозерелина 3,6 мг. С июня 2009 г. по март 2010 г. без лечения ПСА – в пределах 0,1 нг/мл. В апреле 2010 г. ПСА – 0,2 нг/мл, назначен гозерелин 3,6 мг. В мае 2010 г. диагностирован двусторонний уретерогидронефроз, больше справа, по данным МРТ малого таза – расширение дистального отдела правого мочеточника, в устье правого мочеточника определяется солидное объемное образование, широким основанием прилежащее к стенке мочевого пузыря, с неровными четкими контурами, размерами 1,8×2,0×1,7 см, стенки мочевого пузыря неравномерно утолщены (рис. 1), увеличения регионарных лимфоузлов не выявлено. 17.05.2010 г. выполнена ТУ-биопсия мочевого пузыря, стентирование правого мочеточника, гистологический диагноз №32768/72 – фрагменты фиброзной ткани без эпителиальной выстилки, в толще которой инфильтративно растет низкодифференцированный рак. Отдаленных метастазов опухоли не выявлено. ПСА – 0,05 нг/мл на фоне терапии гозерелином. Пациент поступил в нашу клинику. Учитывая хороший соматический статус больного, отсутствие отдаленных метастазов и наличие блока обоих мочеточников, обусловленного местным рецидивом рака предстательной железы, было предложено оперативное лечение в объеме цистэктомии. Метод дери-



**Рисунок 1** А, В, С. Магнитно-резонансная томография. Отмечается инфильтрация и утолщение шейки мочевого пузыря

вации мочи был согласован с пациентом. 05.07.2010 г. выполнена радикальная цистэктомия с расширенной лимфаденэктомией и созданием сигмо-ректального резервуара по Mainz-pouch II. Гистологическое заключение №32978/3026 от 15.07.2010 г. – в стенке мочевого пузыря со стороны жировой клетчатки до уротелия – диффузный рост опухоли строения ацинарной аденокарциномы предстательной железы, Глисон 4+4=8, уротелий обычного строения, без признаков атипичности.

В интактных от опухоли участках мочевого пузыря – отек и полнокровие сосудов. В одном из 17-ти тазовых лимфоузлов справа – метастаз описанной выше опухоли. В 13-ти тазовых лимфоузлах слева и пяти пара-аортальных лимфоузлах метастазов нет. Дистальный край резекции (уретра) представлен фиброзно-мышечной тканью без признаков прорастания опухоли. Послеоперационный период – без осложнений, рекомендован прием энтеросорбентов, ще-



**Рисунок 2 А, В.** Магнитно-резонансная урография. Уродинамика верхних мочевыводящих путей не нарушена

лочных растворов. В ноябре 2010 г. были удалены элементы искусственного мочевого сфинктера из промежности и мошонки. С июля 2010 по август 2011 г. без гормонотерапии ПСА – в пределах 0,1 нг/мл. В сентябре 2011 г. отмечено повышение ПСА до 12 нг/мл, при остеосцинтиграфии выявлено метастатическое поражение костей – в рукоятке грудины и в костях таза. К лечению добавлена золедроновая кислота 4 мг ежемесячно и 3 инъекции гозерелина 3,6 мг. С декабря 2011 по май 2012 г. ПСА без лечения – в пределах 0,07 нг/мл. 29.05.2012 г. выполнена повторно сцинтиграфия костей скелета – положительная динамика со стороны имеющихся метастатических очагов в виде сокращения размеров и снижения интенсивности захвата РФП, новых очагов нет. В июне 2012 г. – повторная 3-месячная инъекция гозерелина 10,8 мг. С августа 2012 г. по настоящее время гормонотерапия не проводится. Контрольное обследование в марте 2015 г. – самочувствие удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Полностью контролирует акт дефекации и мочеиспускания. УЗИ и МРТ органов брюшной полости и почек – органической патологии не выявлено, паренхима почек не изменена, чашечно-лоханочные системы не расширены (рисунок 2 а, б). ПСА – 0,04 нг/мл, общий анализ крови – без воспалительных изменений, Нв – 144 г/л, мочевина крови – 8,5 ммоль/л, креатинин – 128 мкмоль/л, кальций общий – 2,49 ммоль/л, КЩС – признаки умеренного метаболического ацидоза. Пациент остается под наблюдением.

### Обсуждение

По мнению некоторых авторов [2–9], в случае хорошего соматического статуса пациента с местным рецидивом рака простаты, при отсутствии отдаленных метастазов и наличии вторичного поражения опухолью мочевого пузыря, вызывающего обструкцию мочеточников, гематурию и другие осложнения, негативно сказывающиеся на качестве жизни больных, целесообразно выполнение радикальной цистэктомии с последующим выбором того или иного вида деривации мочи. Отмечается свободная от локальных симптомов хорошая выживаемость больных. Наиболее часто после цист(простат)эктомии для деривации мочи формируется идеальный конduit по Bricker. Имеются сообщения о возможности ортотопической деривации мочи [8, 9]. Данные наших исследований [10, 11] показывают оптимальные функциональные результаты деривации мочи в сигмоэктальный резервуар по Mainzpouch II, и отмечается хорошее качество жизни этих пациентов, что продемонстрировано и данным клиническим примером.

### Заключение

Цистэктомия с деривацией мочи в сигмоэктальный резервуар, длительная гормональная терапия в интермиттирующем режиме в сочетании с золедроновой кислотой у пациента с местным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии позволила достичь длительной (более 5 лет) выживаемости и хорошего качества жизни с отсутствием локальной симптоматики. ■

*Список литературы находится в редакции*

*Впервые опубликовано в журнале «Медицинский альманах», №2 (37) май, 2015 г., стр. 64–67.*



# Клинический случай – врожденный буллезный эпидермолиз с амилоидозом почек



Сабилова А.В.<sup>1</sup>, Волосников Д.К.<sup>1</sup>,  
Волянский А.М.<sup>2</sup>, Гугова М.Г.<sup>2</sup>, Якимова А.В.<sup>2</sup>, Корниловская Е.В.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск  
<sup>2</sup> ГБУЗ ЧОДКБ, г. Челябинск

**Представлено клиническое наблюдение редкой полидиспластической формы врожденного буллезного эпидермолиза, осложненного вторичным амилоидозом с поражением почек с исходом в хроническую почечную недостаточность.**

С 1 января 2012 года введен новый Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан РФ», в котором впервые на государственном уровне введено понятие редких (орфанных) заболеваний. По разным данным, в список орфанных болезней в России внесено около 90 заболеваний. Количество россиян с этими болезнями оценивается примерно в 13 тысяч человек. К таким заболеваниям относят и буллезный эпидермолиз [1].

В настоящее время врожденный буллезный эпидермолиз включает в себя около 30 фенотипически и генотипически разных состояний, имеющих общий признак – механическая слабость или хрупкость покровного эпителия [2]. Заболевание при всех формах буллезного эпидермолиза, за исключением локализованного

прогрессирующего буллезного эпидермолиза, как правило, начинается в первые дни жизни или существует с момента рождения. Клинически характеризуется склонностью кожи и слизистых к развитию пузырей, преимущественно на местах механической травмы, даже незначительной (трение, давление) [3]. Легкая ранимость кожи сравнивается за рубежом с нежным крылом бабочки в связи с чем, детей, больных данной патологией, там называют «дети-бабочки». Именно поэтому бабочка стала эмблемой группы ассоциаций больных буллезным эпидермолизом, организованных почти во всех странах мира (DEBRA), но пока не в России [4].

В разных странах частота встречаемости аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных форм неодинакова [5]. По

данным National Epidermolysis Bullosa Registry, встречаемость буллезного эпидермолиза составляет 50 на 1 млн. новорожденных. Около 92% этих случаев приходится на простой буллезный эпидермолиз, 5% – на дистрофический буллезный эпидермолиз, 1% – на полидиспластический буллезный эпидермолиз, а 2% не подлежат классификации [4]. В настоящее время активно развиваются методы пренатальной диагностики, в частности, фетоскопическая биопсия кожи плода. У плода с дистрофическим БЭ при биопсии выявляется увеличение в 3,5 раза выше нормы активности коллагеназы. Косвенным признаком наличия БЭ у плода является повышение уровня альфа-фетопротейна во втором триместре беременности [5].

Представляем клинический случай тяжелого течения врож-



денного буллезного эпидермолиза полидиспластического варианта.

**Больной А.**, 15 лет. Поступил в областную детскую клиническую больницу г. Челябинск с жалобами на отказ от еды, снижение диуреза, плохо вступает в контакт.

*Из анамнеза жизни:* ребенок от 1 беременности 1 родов на сроке 40 недель. Вес при рождении 3400 г, рост 52 см. Наследственный анамнез отягощен по буллезному эпидермолизу.

*Из анамнеза заболевания:* С рождения выставлен диагноз: врожденный буллезный эпидермолиз. Наблюдение педиатром на участке за ребенком было тщательным. Регулярно осматривался дерматологом, гематологом, нефрологом. Проводились попытки лечения преднизолоном – без клинического эффекта. Кроме этого проводилась местная терапия на участках эрозии кожи, также ребенок получал биопрепараты, ферменты. Но, несмотря на проводимую терапию – постоянное появление новых буллезных элементов на коже с присоединением вторичной гнойно-септической инфекции. Ребенок сильно отставал в физическом развитии, имели место вторичные рубцовые деформации конечностей. В возрасте 11 лет появилась протеинурия, гипопроteinемия и отеки. Ребенок обследовался в детском нефрологическом отделении. Диагноз: Хронический тубулоинтерстициальный нефрит сочетанного генеза. Амилоидоз? Креатинин, мочевины – в норме, была гипопроteinемия, протеинурия. Получал инфузии 10% альбумина.

При проведении биопсии прямой кишки – амилоидоз не обнаружен. Кроме этого, была постоянная анемия. Получал препараты железа – сорбифер, мальтофер внутрь. В 2013 г.

проведена трансфузия эритроцитной массы (Hb – 49 г/л), тогда впервые отмечалась азотемия: креатинин – 147 мкмоль/л, мочевины – 19,7 ммоль/л, белок 50 г/л.

В январе 2014 г. состояние резко ухудшилось. Ребенок стал вялым, заторможенным, отказывался от пищи, появилось снижение диуреза. Была выявлена азотемия: креатинин – 564 мкмоль/л, мочевины – 65,5 ммоль/л, гиперкалиемия – 7,3 ммоль/л, анемия: эритроциты –  $2,1 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 68 г/л, в общем анализе мочи – белок 3,3 г/л. Был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии №2 областной детской клинической больницы г. Челябинск для проведения заместительной почечной терапии, где находился с 04.01.2014 по 08.01.2014. Состояние при поступлении: тяжелое. Кожа бледная, сухая, буллы, гнойные корочки, эрозии по всей поверхности, периферических отеков нет. Дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхания – 22 в минуту. Тоны сердца звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений – 100 ударов в минуту, артериальное давление 85/60 мм рт.ст. Живот мягкий, печень +2 см, селезенка не увеличена. Стул оформленный. Диурез при поступлении – 300 мл.

Гемограмма при поступлении: гемоглобин – 70 г/л, эритроциты –  $2,64 \times 10^{12}$ /л, ретикулоциты – 18%, тромбоциты –  $560 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $17,7 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 8%, сегментоядерные – 50%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 15,2%, моноциты – 2,6%; скорость оседания эритроцитов – 40 мм/ч. Показатель гематокрита 0,20.

При биохимическом исследовании крови: общий белок 57 г/л, альбумины 30%, гло-

булины 47%, А/Г = 0,64, мочевины 40,3 ммоль/л, креатинин 840 мкмоль/л; калий 5,86 ммоль/л, натрий 130,6 ммоль/л, кальций 0,5 ммоль/л, хлориды 106 ммоль/л; сахар крови 5,4 ммоль/л, Аспаратаминотрансфераза (АсАТ) – 0,19 ммоль/л, Аланинаминотрансферазы (АлАТ) – 0,17 ммоль/л, билирубин общий 5,1 мкмоль/л.

Анализ мочи общий: относительная плотность 1,020, рН 5,0, нитриты – отр., кетоны – отр., билирубин – отр., белок >10 г/л, лейкоциты – отр., эритроциты >250/мкл, глюкоза 14 ммоль/л.

УЗИ внутренних органов: Гепатомегалия. Выраженные диффузные изменения поджелудочной железы. Увеличение размеров и выраженные структурные изменения паренхимы почек в виде утраты дифференцировки и повышения эхогенности паренхимы. Обеднение почечного кровотока в кортикальном слое. Резкое повышение индекса периферического сопротивления.

УЗИ сердца: клапаны не изменены, полости сердца не расширены, сократительная способность миокарда сохранена, фракция выброса – 68%.

Электрокардиография: синусовый ритм, вертикальное направление электрической оси сердца. ЧСС 89 ударов в минуту. Диффузные нарушения процессов реполяризации миокарда желудочков.

Ребенку делали переливание эритроцитной массы трижды без осложнений.

Гемодиализ не проводился в связи с некурабельностью заболевания, низким артериальным давлением, тотальным поражением кожных покровов и невозможностью обеспечить сосудистый доступ.

**Диагноз заключительный клинический:** Врожденный буллезный эпидермолиз. Вторичный амилоидоз почек. Хро-

ническая почечная недостаточность, терминальная стадия. Непосредственная причина смерти – уремия.

**Патологоанатомический диагноз:** Основное заболевание: Врожденный буллезный эпидермолиз, полидиспластическая форма: буллы, гнойные корки на голове, шее, конечностях, спине, аллопеция, эквинно-аддукто-варусная деформация стоп, сгибательная контрактура обоих лучезапястных и коленных суставов, тотальная рубцовая приобретенная синдактилия 1–5 пальцев обеих кистей.

**Осложнения:** Двусторонняя полисегментарная фибринозно-гнойная бронхопневмония. Вторичный амилоидоз почек. Хроническая почечная недостаточность, уремия: мочевины 43,62 ммоль/л, креатинина 840,1 ммоль/л.

**Непосредственная причина смерти** – уремия.

Данный случай демонстрирует тяжелое осложнение врожденного буллезного эпидермолиза – вторичный амилоидоз с преимущественным поражением почек. Длительно текущий патологический процесс привел к нарушению белково-синтетической функции ретикуло-эндотелиальной системы, с накоплением в плазме крови аномальных белков, которые вызывают образование аутоантител. В результате взаимодействия образованный амилоид откладывается в капиллярах клубочков и стенке сосудов почек (выявлен при проведении специальной окраски конго красным в поляризованном свете). Амилоидоз почек привел к развитию хронической почечной недостаточности, уремии – непосредственной причине смерти.

### Заключение

В настоящее время не существует эффективного лечения буллезного эпидермолиза, хотя научные работы ведутся, и есть основания полагать, что ситуация изменится в ближайшие годы. Многообразие проблем, связанных с буллезным эпидермолизом, диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению. Обеспечение пациентов и их семей эмоциональной, социальной поддержкой, паллиативной помощью для достижения наилучшего качества жизни в соответствии с их ценностями. Если прогноз неблагоприятный, ввиду жизнеугрожающего заболевания, большое значение приобретают эмоциональное и духовное состояние всех членов семьи на протяжении жизни ребенка [6, 7]. ■

### Список литературы

1. Альбанова В.И. Буллезный эпидермолиз: первый год жизни / В.И. Альбанова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. Т. 55, №3. С. 110–117.
2. Бенова Н.В. Помощь детям с буллезным эпидермолизом: паллиативные пути решения проблемы / Н.В. Бенова, К.И. Григорьев, К.В. Коваленок // Медицинская сестра. 2013. №8. С. 36–44.
3. Гришко Т.Н. Эпидермолиз буллезный врожденный (ЭБВ) / Т.Н. Гришко, Н.А. Галкин, И.М. Корсунская и др. // Вестник последипломного медицинского образования. 2001. №2. С. 54–56.
4. Загртдинова Р.М. Клинический случай врожденного буллезного эпидермолиза / Р.М. Загртдинова, И.В. Ляшенко // Вестник последипломного медицинского образования. 2007. №2. С. 33–35.
5. Махнева Н.В. К вопросу диагностики и лечения врожденного буллезного эпидермолиза / Н.В. Махнева // Успехи современного естествознания. 2011. №12. С. 41–43.
6. Электронный ресурс: Режим доступа: <http://www.ojrd.com/content/5/1/12>.
7. Электронный ресурс: Режим доступа: <http://www.orphamir.ru/disease/show/661>.

Впервые опубликовано в журнале «Педиатрический вестник Южного Урала», №1–2, 2014 г., стр. 97–99.

# Случай мультифокального фиброза



Морова Н.А.<sup>1</sup>, Совалкин В.И.<sup>1</sup>, Игнатьев Ю.Т.<sup>1</sup>,  
 Кокухина Н.С.<sup>1</sup>, Павлов А.В.<sup>2</sup>, Кропотина Т.В.<sup>2</sup>, Цеханович В.Н.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> ТБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия»  
 Минздрава России, г. Омск  
<sup>2</sup> БУЗОО «Омская областная клиническая больница», г. Омск

**Представлено клиническое наблюдение развития локального фиброза с множественным расположением. Имело место развитие фиброза ретроперитонеально (болезнь Ормонда) с обструкцией мочевыводящих путей и развитием двустороннего уретерогидронефроза, который привел к терминальной хронической почечной недостаточности. Медиастинальное развитие фиброза и фиброза перикарда сопровождалось клиническими проявлениями экссудативного и констриктивного перикардита. Наблюдался фиброз проводящей системы сердца с развитием синдрома слабости синусового узла и внутрижелудочковой блокады. Имело место парааортальное, параорбитальное, перипортальное развитие фиброза. Диагноз был установлен на основании клинической картины и данных мультиспиральной компьютерной томографии. Длительность заболевания составила 20 лет. Вследствие выраженных необратимых структурных и функциональных изменений в органах назначение иммуносупрессивной терапии не привело к улучшению состояния больного.**

Локализованный системный фиброз является редко встречающейся патологией и входит в склеродермическую группу болезней. В отличие от склеродермии заболевание не сопровождается признаками системного воспаления. Клинические проявления болезни зависят от локализации фиброза и степени обструкции органа. Доказана связь развития локального фиброза с продукцией иммуноглобулинов (Ig) G4, его развитие рассматривают как одно из проявлений IgG4-ассоциированной склерозирующей болезни (IgG4-RSD – related sclerosing disease).

IgG4-RSD – системное заболевание, характеризующееся инфильтрацией различных органов IgG4-позитивными плазматическими клетками, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами и в меньшей мере В-лимфоцитами. В связи с системностью поражения при IgG4-RSD клинические проявления могут возникнуть во многих органах, но во всех случаях имеется сходство

гистопатологических проявлений независимо от того, какой орган вовлекается в поражение. Заболевание не было признано в качестве системного до 2003 г., когда японские ученые [1] впервые обратили внимание на экстрапанкреатические проявления у пациентов с аутоиммунным панкреатитом. Этому предшествовало обнаружение в 2001 г. повышенного уровня IgG4 в крови и IgG4-позитивных плазматических клеток в образцах ткани поджелудочной железы у больных этой патологией. В 2008 г. Т. Kamisava и А. Okamoto [3] описали клинко-патологический синдром, получивший название IgG4-ассоциированного заболевания. Вскоре в каждой системе органов были описаны IgG4-ассоциированные болезни: синдром Микулитца, хронический склерозирующий сиалоаденит (опухоль Кутнера), склерозирующий холангит, склерозирующий холецистит, тубулоинтерстициальный нефрит, IgG4-ассоциированная интерстициальная пневмония; эозинофильный

ангиоцентральный фиброз, тиреоидит Риделя, медиастинальный фиброз, ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда), периаортиты и периаортиты, аутоиммунный панкреатит, облитерирующий флебит [4–6]. Общими признаками для всех этих заболеваний являются диффузные лимфоплазматические инфильтраты, обилие IgG4-содержащих плазматических клеток и обширные зоны фиброза в тканях, а также часто, но не всегда выявляемая повышенная концентрация IgG4 в крови больных [2]. Обычно в патологический процесс вовлекается три или четыре органа, редко – один или два. Этиология неизвестна, в ряде случаев мультифокальный склероз может быть индуцирован медикаментами, в состав которых входит серотонин и эрготамин. Ряд клинических и биохимических особенностей, в частности положительный ответ на кортикостероидную терапию, позволяет рассматривать заболевание в качестве аутоиммунного, несмотря на традиционное представление



о IgG4 как о противовоспалительном иммуноглобулине [3]. Рассматривается возможность влияния на возникновение заболевания генетических факторов риска (HLA серотипы DRB1\*0405 и DQB1\*0401 HLA, увеличивающие восприимчивость к IgG4-ассоциированным болезням), а также бактериальных инфекций (*Helicobacter pylori*) и молекулярной мимикрии [5]. Дебютирует заболевание незаметно. Диагноз устанавливается при появлении симптомов сдавления жизненно важных органов. Лечение включает назначение иммуносупрессивных (глюкокортикоиды, цитостатики) и противофиброзных препаратов.

Приводим описание нашего клинического наблюдения с ретроперитонеальным, медиастинальным, перикардиальным, параортальным, параорбитальным развитием фиброза, вызвавшего диагностические затруднения.

**Больной М.**, 60 лет, госпитализирован в Омскую областную клиническую больницу 11.04.12. При поступлении предъявлял жалобы на выраженную одышку при минимальной физической нагрузке и в покое, увеличение размера живота, боль в области сердца без связи с физической нагрузкой, отек на нижних конечностях.

Считает себя больным в течение 20 лет, когда после перенесенной респираторно-вирусной инфекции появились неукротимая жажда и полиурия (до 7 л в сутки). Диагностирован несахарный диабет, назначено лечение антидиуретическими препаратами. В течение трех лет чувствовал себя удовлетворительно, затем стали беспокоить тошнота, слабость, сухость во рту. При обследовании выявлены признаки поликистоза почек, почечной недостаточности. В 2009 г. появилась одышка. При обследовании обнаружены признаки перикардиального выпота с большим количеством жидкости. После удаления 450 мл экссудата состояние больного несколько улучшилось. В течение последующих лет наблюдалось рецидивирующее накопление перикардиального выпота, сопровож-

давшееся ухудшением состояния и требующее пункций перикарда с удалением до 1150 мл экссудата. В 2011 г. диагностирован сахарный диабет 2-го типа. В этом же году при магнитно-резонансной томографии установлен диагноз ретроперитонеального фиброза (болезнь Ормонда) с развитием двустороннего гидронефроза, осложненного почечной недостаточностью. По поводу рецидивирующего перикардиального выпота предпринята попытка перикардэктомии. В связи с наличием выраженного фиброза в средостении и фиброза перикарда с проникновением в миокард удалось выполнить лишь частичную резекцию перикарда. Было сформировано сообщение между полостью перикарда и плевральной полостью для предотвращения развития сдавливающего экссудативного перикардита. Через 2 нед. после операции вновь появились одышка, нарастающая в динамике, и признаки плеврального выпота. Плевральные пункции требовались каждые 2 нед., а в течение последних 6 мес. – каждые 2–3 дня. Объем эвакуированной жидкости достигал 1700 мл.

Объективно состояние больного тяжелое, сознание ясное, положение вынужденное, питание снижено. Кожа и слизистые оболочки желтушного цвета. Пастозность лица. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Укорочение легочного звука над нижними отделами обоих легких, там же ослабление дыхания. Тоны сердца глухие, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 80 в минуту. Артериальное давление 140/80 мм рт.ст. Живот увеличен за счет гепатомегалии и асцита. Нижний край печени пальпируется на 6 см ниже края правой реберной дуги, край ее плотный. Отек голеней и стоп.

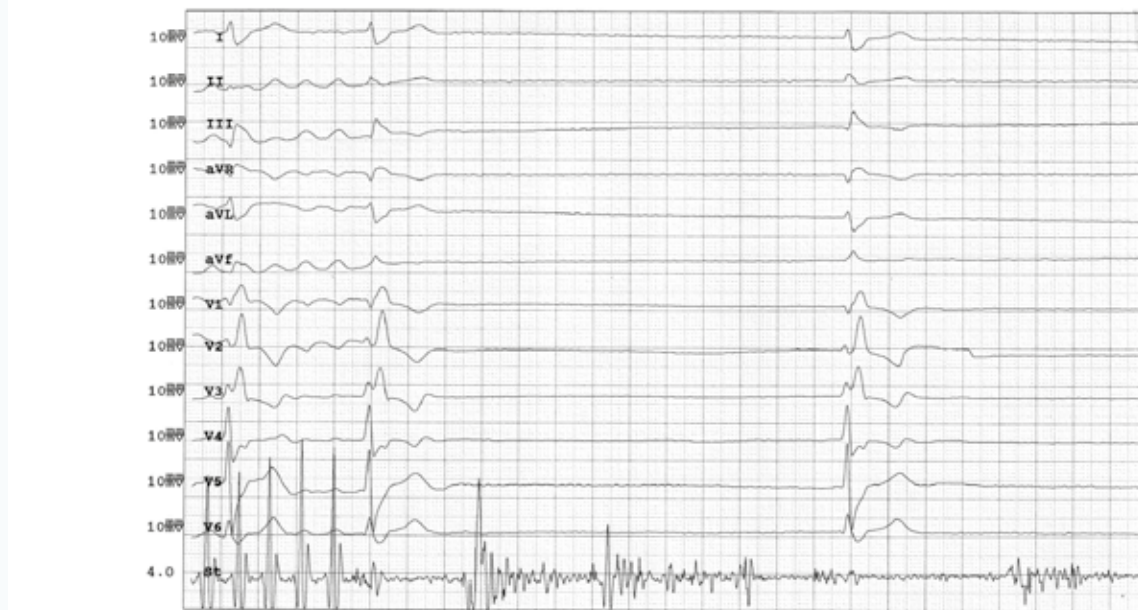
Общий анализ крови: Нб 122 г/л, эр.  $4,9 \times 10^{12}$ /л, тр.  $455 \times 10^9$ /л, л.  $33,4 \times 10^9$ /л, п. 2%, с. 77%, э. 1%, лимф. 16%, мон. 4%; СОЭ 10 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий холестерин 6,02 ммоль/л, альбумин 26,37 г/л, общий белок 46,1 г/л, мочевины 40,3 ммоль/л, креатинин 528 мкмоль/л, калий

7,1 ммоль/л, кальций ионизированный 0,94 ммоль/л. Уровень аспарат- и аланинаминотрансферазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, билирубина, амилазы, натрия в крови в пределах нормы. Тропонин 1 0,05 нг/мл, миоглобин 500 нг/мл, креатинкиназа МВ 16,6 нг/мл. Гормоны щитовидной железы: свободный тироксин 12,9 пмоль, тиреотропный гормон 7,73 мЕд/л. Протромбиновый тест по Квику 80%. Тесты на HbsAg и aHCV отрицательные. Общий анализ мочи: моча прозрачная, цвет соломенно-желтый, реакция кислая, плотность 1010, лейкоциты 1–2–3 в поле зрения, плоский эпителий 1–2–3 в поле зрения.

Электрокардиография: синусовая брадикардия, ЧСС 56 в минуту. Смещение электрической оси сердца вправо. Низкий вольтаж зубцов в отведениях от конечностей. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Одиночная суправентрикулярная экстрасистолия. Ишемия миокарда задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Эхокардиография: левое предсердие 4,6 см, конечный диастолический размер левого желудочка 4,7 см, конечный систолический размер – 2,9 см, фракция выброса 68%, толщина задней стенки левого желудочка 1,2 см, межжелудочковой перегородки 1,2 см. Правый желудочек 2,8 см. Правое предсердие 5,9×3,8 см. Митральная регургитация I–II степени, трикуспидальная регургитация III степени, давление в правом желудочке по трикуспидальной регургитации 70 мм рт.ст. Наличие экзосвободного пространства по задней стенке левого желудочка во время диастолы 1,5 см, по передней стенке левого желудочка 0,5 см. Уплотнены стенки аорты, створки аортального и митрального клапана. Включения кальция в фиброзных кольцах клапанов и створках аортального клапана. Легочная артерия в области ствола расширена.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства: признаки диффузных изменений в печени (жировой гепатоз), в поджелудочной железе; признаки хронического



**Рисунок 1.** МСКТ-граммы органов брюшной полости с внутривенным болюсным усилением больного М. а – в области нижнего этажа средостения массивные мягкотканые структуры, окружающие сердце; б – в забрюшинном пространстве массивные мягкотканые структуры, распространяющиеся диффузно по типу инфильтрации по всей паранефральной и забрюшинной клетчатке, охватывающие со всех сторон аорту, чревный ствол, почечные артерии с диффузным сужением их просвета; картина обструктивной уропатии, гидронефроза

холецистита с перипортальным фиброзом; гидронефротическая трансформация и кисты обеих почек.

Цветное дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий: в устье правой подключичной артерии регистрируется стенотический кровоток с линейной скоростью 437 см/с., картируются резко суженный участок проксимального сегмента и устья артерии. На остальном протяжении правой подключичной артерии кровоток резко снижен.

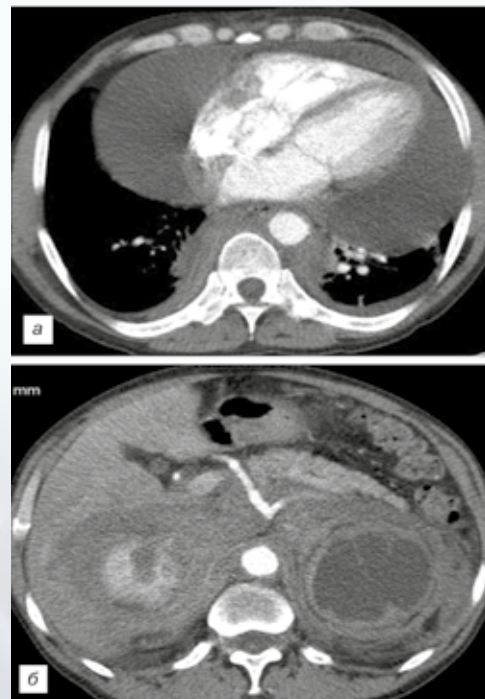
Рентгенография органов грудной клетки: пневматизация легочной ткани неравномерно повышена с обеих сторон. Корни легких малоструктурны. Легочный рисунок усилен за счет сосудистого (венозного), перибронхиального и интерстициального компонента. Средостение не смещено. Увеличен горизонтальный размер сердца. В плевральных полостях с обеих сторон определяется небольшое количество выпота.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки с внутри-

венным болюсным усилением: картина застойных явлений в легочной паренхиме, двусторонний экссудативный плеврит с организацией процесса, осумкованный выпот в междолевой борозде слева, выраженный экссудативный перикардит, легочная гипертензия, признаки хронического бронхита.

МСКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным усилением: в области нижнего этажа средостения массивные мягкотканые структуры, окружающие сердце (рис. 1, а). В забрюшинном пространстве массивные мягкотканые структуры, распространяющиеся диффузно по типу инфильтрации по всей паранефральной и забрюшинной клетчатке, охватывающие со всех сторон аорту, чревный ствол (рис. 1, б), почечные артерии с диффузным сужением просвета. Картина обструктивной уропатии, гидронефроза. Функция почек значительно снижена.

МСКТ головного мозга: в обеих орбитах мягкотканые образования по всем стенкам орбиты с экзофтальмом.



**Рисунок 2.** ЭКГ больного М. Купирование трепетания предсердий, затем – атриоventрикулярный ритм с выраженной брадикардией, полная блокада правой ножки пучка Гиса

Сочетание клинических признаков позволило предположить наличие мультифокального фиброза. Принято решение начать иммуносупрессивную терапию преднизолоном (40 мг), пеницилламином (250 мг/сут.). Больной получал также антигипер-





Рисунок 3. Макропрепараты больного М. а – субтотальное замещение паранефральной жировой клетчатки фиброзной тканью со сдавлением мочеточников, почек и развитием гидронефроза; б – массивный фиброз средостения с вовлечением крупных сосудов, листков перикарда и частичной облитерацией его полости

тензивные препараты, диуретики, инсулин, десмопрессин. При плевральных пункциях удаляли до 1700 мл экссудата. Отмечена положительная динамика в виде уменьшения отека, азотемии, однако в дальнейшем возникло нарушение ритма сердца по типу трепетания предсердий с ЧСС 150 в минуту. Медикаментозное лечение оказалось неэффективным. Проведена чреспищеводная электростимуляция. Купирование трепетания сопровождалось значительным увеличением времени восстановления синусового узла. В дальнейшем развилась олигоанурия с клиническими и лабораторными проявлениями острой уремии, количество отделяемой мочи уменьшилось до 400–50 мл/сут., нарастали отек, азотемия (мочевина 56,6 ммоль/л), артериальное давление повысилось до 180/100 мм рт.ст. В связи с уменьшением количества отделя-

емой мочи выполнена операция: двусторонняя нефростомия с целью восстановления пассажа. В послеоперационном периоде состояние пациента продолжало ухудшаться, суточный диурез составлял не более 250 мл по обоим нефростомам, нарастал уровень мочевины и калия в крови. Наблюдались нарушения ритма – фибрилляция и трепетание предсердий чередовалось с выраженной брадикардией с ЧСС 30–40 в минуту (рис. 2). Проведено несколько сеансов гемодиализа, которые существенно не улучшили состояние больного. При явлениях нарастающей полиорганной недостаточности наступила смерть.

Клинический диагноз: мультифокальный фиброз: ретроперитонеальный (болезнь Ормонда), медиастинальный, перикардиальный, параорбитальный, перипортальный. Экссудативно-констриктивный перикардит со сдавлением сердца. Нарушение ритма сердца: синдром слабости синусового узла, тахи-бради форма (пароксизмы трепетания и фибрилляции предсердий, синусовая брадикардия), полная блокада правой ножки пучка Гиса. Хроническая сердечная недостаточность II функционального класса. Двусторонний уретерогидронефроз (терминальный). Терминальная хроническая почечная недостаточность. рецидивирующий плевральный выпот. Асцит. Артериальная гипертензия III степени, 3-й стадии, риск 4. Сахарный диабет 2-го типа, субкомпенсация. Несахарный диабет, субкомпенсация.

*Аутопсия.* Забрюшинная жировая клетчатка почти полностью замещена плотной белой тканью, окружающей мочеточники, почки, брюшную аорту и нижнюю полую вену. Почки общей массой 210 г, располагаются в обычном месте, на разрезе представлены системой полостей, заполненных прозрач-

ной мочой светло-желтого цвета. Паренхима их атрофичная, определяется в виде небольших участков, больше справа, слизистая оболочка лоханок, чашек и мочеточников тусклая, светло-серого цвета. Просвет мочеточников на большем протяжении сужен за счет сдавления извне (рис. 3, а). Фиброзная ткань распространяется на органы переднего и заднего средостения, охватывая все крупные сосуды (рис. 3, б) и перикард, париетальный и висцеральный листки которого утолщены до 7 мм, на большем протяжении плотно сращены между собой, в свободных пространствах между ними определяется осумкованная прозрачная жидкость в небольшом количестве. Морфологически – диффузное разрастание фиброзной ткани с большим количеством коллагеновых волокон и лимфоплазмоцитарной инфильтрацией.

В описанном наблюдении имел место случай редкой склерозирующей болезни – множественного фиброза. Ретроперитонеальное развитие фиброза привело к обструктивной нефропатии с развитием двустороннего уретерогидронефроза и терминальной хронической почечной недостаточности. Развитие фиброза в средостении и фиброза перикарда проявилось клиническими признаками экссудативного и констриктивного перикардита, фиброзом проводящей системы сердца с развитием синдрома слабости синусового узла и внутрижелудочковой блокады. Наблюдалось также развитие фиброза парааортально, параорбитально, перипортально. К сожалению, диагноз был установлен слишком поздно для того, чтобы можно было рассчитывать на успех иммуносупрессивной и противифиброзной терапии. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Клиническая медицина», №12, 2013 г., стр. 68–72.



## Ингибиторы протонной помпы повышают риск развития хронической болезни почек

Ингибиторы протонной помпы, назначаемые для борьбы с кислотозависимыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта, повышают риск развития хронической болезни почек. К таким выводам независимо пришли сразу две команды исследователей.



В первом эксперименте приняли участие 10 482 человека, не страдавших никакими заболеваниями почек в период с 1996 по 2011 год. Бенджамин Лазарус (Benjamin Lazarus) из Университета Джонса Хопкинса (Johns Hopkins University) выяснил, что риск развития хронической болезни почек у тех, кто принимал ингибиторы протонной помпы, был выше на 20-50% по сравнению с теми, кому эти препараты не назначались. Результаты подтвердились и на более крупной выборке – ученые повторили свой эксперимент на 240 000 пациентах. Они также показали, что у пациентов, принимавших другой препарат, снижающий кислотность, H2-блокатор, риск возникновения хронической болезни почек не увеличивался.

Исследовательская группа из Университета Буффало (SUNY-Buffalo) под руководством Прадипа Ароры (Pradeep Arora) проанализировали данные почти о 71 516 пациентах, собранные в период с 2001 по 2008 год. Хроническая болезнь почек была диагностирована у 24 149 человек, почти 26% из которых принимали ингибиторы протонной помпы. У пациентов, употреблявших этот препарат, реже диагностировали хроническую обструктивную болезнь легких, рак, диабет и гипертензию. При этом риск преждевременной смерти среди них был увеличен на 76%, а вероятность развития хронической болезни легких оказалась повышена на 10%.

Среди возможных причин повышения риска нарушения работы почек авторы называют снижение уровня магния в крови, вызванное действием ингибиторов протонной помпы.

Источник:

*Acid reflux medications may increase kidney disease risk  
Certain medications commonly used to treat heartburn and acid reflux may have damaging effects on the kidneys, according to two new studies. The drugs, proton pump inhibitors (PPIs), are among the top 10 class of prescribed medications in the United States.*  
ScienceDaily

## Нижнее белье влияет на репродуктивные способности мужчин

Ученые считают, что мужчинам лучше спать голыми. К такому выводу Алан Пейси (Allan Pacey) и его коллеги из Университета Шеффилда (University of Sheffield) пришли после того, как в течение года наблюдали за 500 мужчинами и оценивали качество их спермы.

Оказалось, что у мужчин, засыпающих голышом, качество спермы было на 25% лучше, чем у тех, кто спал в тесном нижнем белье. Авторы объяснили, что скорее всего это связано с тем, что тесные трусы вызывают повышение температуры в области яичек, что, в свою очередь, негативно влияет на подвижность сперматозоидов. Тесные трусы также могут вызвать нарушение выработки тестостерона и спровоцировать развитие инфекций.

Исследователи считают, что мужчинам, желающим в ближайшее время стать отцом, стоит носить более свободное нижнее белье, а ночью спать и вовсе без него. Они отмечают, что правильно подобранные трусы способны значительно улучшить репродуктивные способности мужчин. Выводы, сделанные учеными, также подтверждаются данными о том, что наибольшая численность населения наблюдается в Индии, Китае и Индонезии. Именно там мужчины предпочитают носить свободное нижнее белье.

Источник:

*Men should sleep naked at night to improve sperm  
Revealing study shows men should ditch their pants altogether at night for the best chance of getting their partner pregnant*  
The Telegraph





## Получены новые данные о заболеваемости острой почечной недостаточностью в период беременности

Канадские исследователи получили уточненные данные о заболеваемости острой почечной недостаточностью среди беременных. В последнее время это относительно редкое заболевание для этой категории населения стало встречаться чаще из-за появления новых факторов риска.

Как сообщают исследователи из университета канадской провинции Западный Онтарио (University of Western Ontario), некоторое повышение заболеваемости острой почечной недостаточностью (ОПН) среди беременных в развитых странах, которое наблюдается в последние годы, связано в первую очередь с увеличением количества женщин в возрасте старше 30 лет, решивших завести ребенка, а также числа беременных, страдающих диабетом, заболеваниями почек или прибегавших к помощи вспомогательных репродуктивных технологий.

Авторы нового исследования провели анализ данных о состоянии здоровья всех беременных в провинции Онтарио за период с 1997 по 2011 год.

Они обнаружили, что число случаев ОПН составляло в среднем 1 на 10 000 беременностей.

У беременных, у которых в анамнезе имелась артериальная гипертензия, сахарный диабет, хронические заболевания почек или системная красная волчанка, риск развития ОПН был в 2 раза выше по сравнению с женщинами, которые такие болезнями не страдали.

Наличие же патологий беременности (например, преэклампсии) было связано с увеличением риска развития ОПН в 4 раза.

*medstrana.com*

## У мужчин среднего возраста пониженный уровень тестостерона связан с риском развития клинической депрессии

У мужчин с пограничными уровнями тестостерона, которые еще не позволяют говорить о дефиците этого гормона, заметно повышен риск развития большого депрессивного расстройства по сравнению с общей популяцией. В связи с этим пациентам мужского пола, обращающимся за медицинской помощью к врачам-психиатрам, может быть показан гормональный скрининг.

Ученые из университета Джорджа Вашингтона, который находится в столице США (George Washington University), обнаружили, что у больных с пониженным уровнем тестостерона симптомы депрессии обнаруживаются чаще, чем у их сверстников с нормальным уровнем этого гормона в организме.

Исследователи наблюдали группу мужчин численностью 200 человек в возрасте от 20 до 77 лет (средний возраст участников 48 лет), у которых показатели концентрации тестостерона в крови были в пределах от 200 нг/дл до 350 нг/дл.

Обследование этих больных показало, что симптомы депрессии имеются у 56% из них. Кроме того, опрос участников исследования выявил, что 24% из них уже принимают антидепрессанты.

Более чем у половины участников также наблюдались эректильная дисфункция, сниженное половое влечение, незначительное количество утренних эрекций, пониженный тонус организма и нарушения сна.

Авторы рекомендуют направлять таких больных, обращающихся за психиатрической помощью, на исследование уровня гормонов с последующим назначением соответствующего лечения в случае необходимости.



## У женщин постменопаузального возраста почечнокаменная болезнь не связана с риском развития остеопороза

Ранее разными исследователями неоднократно было доказано существование связи между наличием почечнокаменной болезни у мужчин и риском развития у таких больных остеопороза. Логично было бы предположить наличие такой связи и у женщин – однако ученым из США обнаружить ее не удалось.

Американские исследователи из медицинского колледжа штата Джорджия в городе Огаста (Medical College of Georgia, in Augusta) сообщают, что у женщин климактерического возраста появление камней в почках не связано с уменьшением плотности костной ткани и соответственно с риском развития остеопороза. Вместе с тем появление одного почечного камня заметно увеличивает риск появления новых конкрементов.

Ученые из Огасты провели анализ данных о состоянии здоровья более 150 000 американок постменопаузального возраста.

Изучение этой информации не позволило сделать вывод о том, что почечнокаменная болезнь у женщин этого возраста каким-либо образом связана с риском развития остеопороза.

Однако было обнаружено, что появление одного камня в почке и/или мочевыводящих путях связано с увеличением риска последующего развития новых камней не менее чем на 15%.

## Неагрессивные формы рака предстательной железы: какую стратегию лечения выбрать?

Согласно данным длительного мониторинга, пациенты с неагрессивными формами рака предстательной железы имеют невысокий риск метастазирования и летального исхода от этого заболевания. Об этом на страницах «Journal of Clinical Oncology» сообщили ученые Университета Джона Хопкинса (John Hopkins University), штат Мэриленд, США.

Специалисты проанализировали результаты исследований 1298 мужчин с опухолью предстательной железы очень низкого и низкого риска агрессивности. Цель работы ученых – оценка возможности избежать ненужного хирургического вмешательства и радиационной терапии у этих пациентов.

Согласно полученным результатам, только 2 человека из всей исследовательской когорты умерли от рака предстательной железы за 15 лет наблюдения. Из них 1 умер на 16-м году, второй – через 15 мес после установления диагноза и направления для активного наблюдения в другой госпиталь.

За 15 лет 47 пациентов умерли от других причин, наиболее распространенные из них – заболевания сердечно-сосудистой системы. После 10 и 15 лет наблюдения выживаемость больных раком предстательной железы составляла 99,9%, доля пациентов без метастазирования – 99,4%.

Таким образом, риск смерти от рака предстательной железы составил 5,9% среди мужчин с неагрессивной формой этого заболевания.

Для исследования специалисты использовали метод биопсии у всех участников в возрасте <75 лет, хотя, согласно последним рекомендациям, необходимость в этом существует лишь в группе риска.

При выполнении биопсии ученые также применяли метод магнитно-резонансной томографии. В дальнейшем образцы биоптата были проверены на биомаркер агрессивности – белок, синтез которого контролирует ген PTEN.

У 36% участников отмечали более агрессивные формы рака предстательной железы – всем им рекомендовали 2-летнюю программу активного наблюдения.

Несмотря на отсутствие высокого риска агрессии процесса, 109 мужчин все же решили прибегнуть к хирургическому и радиационному вмешательству.

Сегодня стратегию активного наблюдения у пациентов с неагрессивными формами рака предстательной железы выбирают около 80% врачей Скандинавии, 30-40% – США. Незначительная доля приверженцев активного наблюдения, по видимому, объяснима страхом потери временного окна возможности эффективного лечения.

Vernon J. (2015) Men with unaggressive prostate tumors «unlikely to develop, die from prostate cancer». Medical News Today (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/298840.php>).

Анна Антонюк



# Ликопид®

таблетки 1 мг

## Показания к применению

### Дети с 3-х лет и взрослые:

- хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей в стадии обострения и в стадии ремиссии
- острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез и другие)
- герпетическая инфекция

### Профилактический прием (взрослые):

- профилактика и снижение сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей

## Способ применения и дозы

Ликопид® в дозировке 1 мг применяют внутрь или сублингвально натошак. При пропуске приема препарата, если прошло не более 12 часов от запланированного времени, можно принять пропущенную дозу; в случае, если прошло более 12 часов от запланированного времени приема, необходимо принять только следующую по схеме дозу и не принимать пропущенную.

### Дети (с 3-х лет) и взрослые:

- Острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез и другие): детям по 1 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней; взрослым по 2 мг 2-3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.
- Хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей (в стадии обострения и в стадии ремиссии): детям Ликопид® назначают 3 курсами по 1 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней, с перерывом между курсами в 20 дней; взрослым по 2 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней.
- Герпетическая инфекция: детям по 1 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней; взрослым по 2 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

### Профилактика:

#### Взрослые (старше 18-ти лет):

- для профилактики или снижения сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей Ликопид® принимают по 1 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

### Лекарственные взаимодействия

Препарат повышает эффективность противомикробных препаратов, отмечается синергизм в отношении противовирусных и противогрибковых препаратов. Антациды и сорбенты значительно снижают биодоступность препарата. Глюкокортикостероиды снижают биологический эффект Ликопида®.

### Состав

Активное вещество - глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) 1,0 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, сахар (сахароза), крахмал картофельный, метилцеллюлоза, кальция стеарат.

### Особые указания

Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит сахарозу в количестве 0,00042 х.е. (хлебных единиц), что следует учитывать пациентам с сахарным диабетом. Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит 0,074 грамма лактозы, что следует учитывать больным, страдающим гиполактазией (непереносимость лактозы, при котором в организме наблюдается снижение уровня лактазы – фермента, необходимого для переваривания лактозы).

### Противопоказания

- индивидуальная повышенная чувствительность к препарату
- беременность и лактация
- аутоиммунный тиреоидит в фазе обострения
- состояния, сопровождающиеся фебрильной температурой (>38°C) на момент приема препарата
- редко встречающиеся врожденные нарушения обмена веществ: алактазия, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, непереносимость сахарозы, непереносимость фруктозы, дефицит сульфатамальтазы.

### Побочные действия

#### Часто (1-10%):

- в начале лечения может отмечаться кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений (до 37,9°C), что не является показанием к отмене препарата; чаще всего вышеописанный побочный эффект наблюдается при приеме таблеток Ликопид® в высоких дозах (20 мг).

#### Редко (0,01-0,1%):

- кратковременное повышение температуры тела до фебрильных значений (>38,0°C). При повышении температуры тела больше 38,0°C возможен прием жаропонижающих средств, что не снижает фармакологических эффектов таблеток Ликопид®.

#### Очень редко (меньше 0,01%):

- для дозировки 1 мг.
- диарея

Условия отпуска из аптек – по рецепту врача.

**Перед назначением и применением внимательно прочтите инструкцию по медицинскому применению.**

Регистрационное удостоверение:

PK-LC-5№010764 07.12.2012 г.

Разрешение на рекламу №4126 от 22.05.2013 г.

Товар сертифицирован

За подробной информацией обращайтесь:  
ТОО «Extra 5» Республика Казахстан, г. Алматы, мкр. 9, д. 34/57  
E-mail: extra5@inbox.ru  
тел.: +7 (727) 328 38 74



Производитель: ЗАО «Пептек»  
117097, Москва, ул. Мичурино-Моклая, 1Б/10  
т.ф.: +7 (495) 3307456  
peptex@peptex.ru www.peptex.ru



# РЕШЕНИЕ ДЕЛИКАТНОЙ ПРОБЛЕМЫ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ

### Показания к применению

Идиопатическая или нейрогенная гиперактивность детрузора (с поллакиурией, императивными позывами на мочеиспускание и недержанием мочи)

### Способ применения и дозы:

Таблетки принимают внутрь до еды, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Взрослым и детям от 12 лет тропсия хлорид назначают индивидуально, в зависимости от клинической картины и тяжести заболевания.

При идиопатической гиперактивности детрузора тропсия хлорид назначают внутрь по 15 мг 2-3 раза в сутки (30-45 мг/сут). При суточной дозе 45 мг также допустимо принимать по 30 мг утром и 15 мг вечером.

При нейрогенной гиперактивности детрузора тропсия хлорид назначают по 20 мг 2 раза в сутки утром и вечером (40 мг/сут). Максимальная суточная доза - 135 мг. В среднем, продолжительность лечения составляет 2-3 месяца. После исчезновения симптоматики рекомендуется проведение противорецидивного лечения в течение 2-4 недель. При необходимости более длительной терапии, вопрос о продолжении лечения пересматривается врачом каждые 3 месяца. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10-30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) суточная доза тропсия хлорида не должна превышать 20 мг.

### Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу (тропсия хлориду) или к другим компонентам препарата, механический стеноз желудочно-кишечного тракта, хронические воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), токсический мегаколон, задержка мочи, вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы или стеноза уретры, закрытоугольная глаукома, аритмия, тахикардия, миастения, почечная недостаточность, требующая диализа (клиренс креатинина <10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), беременность и период лактации, детский возраст до 12 лет.

### Побочные действия

- сухость во рту, диспепсия, запор, боли в животе, тошнота

### Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении тропсия хлорид с амантадином, хинидином трициклическими антидепрессантами, блокаторами гистаминовых H1-рецепторов, диэтиламином усиливается антихолинергический эффект. При совместном применении с бета-адреномиметиками отмечается усиление тахикардии. При совместном применении с метоклопрамидом отмечается ослабление терапевтического действия последнего.

### Особые указания

До начала терапии препаратом Спазмекс® необходимо исключить органические причины поллакиурии и недержания мочи, такие как сердечная или почечная недостаточность, полидипсия, опухоли мочевыводящих путей. При нарушении функции сфинктера уретры или детрузора должно быть обеспечено полное освобождение мочевого пузыря путем катетеризации. Применение в педиатрии. Учитывая недостаточность данных о безопасности и эффективности препарата в педиатрической практике рекомендуется воздержаться от его назначения в детском возрасте до 12 лет.

### Условия отпуска из аптек

По рецепту

Перед назначением и применением изучите инструкцию

