

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**Клинический протокол  
диагностики и лечения:  
Камни мочеточника**

**Клинический протокол  
диагностики и лечения:  
Перекручивание яичка**

**Ретроградная эякуляция  
и мужской фактор  
бесплодия**

**Диагностика  
и лечение хронического  
бактериального простатита**

**Фитотерапия у больных  
доброкачественной  
гиперплазией простаты  
и хроническим  
простатитом**



**№ 15 (76), 2016**

**Урология  
Нефрология**



# Урофурагин

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

### УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития РК РК-ЛС-5Н#021437 от 09.06.2015 г.

### Торговое название

Урофурагин

### Международное

непатентованное название

Нет

### Лекарственная форма

Таблетки, 50 мг

### Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – фурагин 50 мг, вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, сахароза, кремния диоксид коллоидный, кислота стеариновая

### Описание

Таблетки круглой формы желтовато-оранжевого цвета, с плоской поверхностью с обеих сторон, с риской на одной стороне, диаметром от 6,65 до 7,35 мм.

### Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного применения.

Другие антибактериальные препараты. Производные нитрофурана.

Код АТХ J01XE

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

После перорального приема фурагин всасывается очень быстро и достигает максимальной концентрации в сыворотке крови примерно через 0,5 часа. Курс кривой концентрации препарата в сыворотке указывает на открытую однородную модель распределения. Эта концентрация очень важна с терапевтической точки зрения и составляет около 4,2 мкг/мл. Связывания производных нитрофурана белками плазмы определяется по-разному разными авторами: от 40–60% до 90–95%. Данный препарат метаболизируется в печени и в периферических тканях.

Около 13% дозы фурагина выводится в неизменном виде в течение первого дня приема. Наблюдаемые средние концентрации фурагина в моче находятся в диапазоне от минимальных ингибирующих концентраций (МИК) для около 81% патогенных штаммов кишечной палочки (*E. coli*), наиболее часто выделяемых из мочи детей. Они варьируются от 0,45 мг/мл до 6,25 мг/мл.

#### Фармакодинамика

Фурагин (нитрофурилоакрилиндио-амино-гидантоин) представляют собой производные нитрофурана. Препараты этой группы оказывают бактериостатическое действие на широкий спектр микроорганизмов, включая некоторые грамположительные бактерии (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus faecalis*) и многие штаммы грамотрицательных бактерий (*Enterobacteriaceae*: *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Enterobacter*). Производные нитрофурана оказывают противопаразитарное действие и только лишь небольшое противогрибковое действие. Не влияет на синегнойные палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) и на большинство штаммов бацилл несоответствия (*Proteus vulgaris*).

Самое сильное действие фурагин проявляет в кислой среде (рН 5,5), щелочная среда ослабляет его действие. Сильное бактериостатическое действие фурагина связано с наличием ароматического заместителя из нитрогруппы. Производные нитрофурана сводятся к активным производным бактериальным флавопротеинам. Эти производные затем трансформируются в бактериальные рибосомные белки и другие соединения, необходимые для синтеза клеточных белков, нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), а также в процессах клеточного дыхания. Не наблюдалось возникновение перекрестной резистентности к антибиотикам производных нитрофурана и сульфаниламидов.

### Показания к применению

- острые и хронические инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит) и предстательной железы (простатит);
- послеоперационные инфекции мочеполовой системы (послеоперационный пиелонефрит, цистит, простатит).

### Способ применения и дозы

Таблетки Урофурагин принимают внутрь после еды, запивая достаточным количеством воды.

Взрослым назначают по 100–200 мг 2–3 раза в день. Курс лечения составляет 7–10 дней и зависит от тяжести заболевания, а также от функционального состояния почек. При необходимости курс лечения повторяют через 10–15 дней. Детям старше 6 лет: 5–8 мг/кг массы тела в день, разделив суточную дозу на 3–4 разовые дозы, в течение 7–8 дней.

### Побочные действия

#### Иногда

- снижение аппетита, тошнота;
- рвота, диарея;
- головокружение, сонливость, нарушение зрения;
- лихорадка.

#### Редко

- полиневропатия;
- папулезная сыпь, зуд, крапивница, преходящая алопеция.

#### Очень редко

- одышка, учащенное дыхание, кашель без или с мокротой;
- панкреатит;
- прочие: повышение температуры тела, слабость, острые или хронические легочные реакции;
- ангионевротический отёк, эксфолиативный дерматит, Erythema multiforme;
- агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия;
- артралгия.

#### В отдельных случаях

- холестатическая желтуха, гепатит, нарушения функции печени;
- нарушения сердечно-сосудистой системы: легкая степень внутрисерпной гипертензии;
- повышение температуры тела, слабость.

В случае развития побочных действий следует уменьшить дозу или прекратить прием препарата. Побочные действия уменьшаются, если препарат принимают после еды, запивая большим количеством жидкости. Урофурагин может окрашивать в моче в коричневый цвет.

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к производным нитрофурана или к любому из его компонентов
- почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 60 мл/мин. или повышенный уровень креатинина)
- полиневропатия (в том числе диабетическая)
- дефицит глюкозо-6-фосфата
- беременность и период лактации
- детский возраст до 6 лет

### Лекарственные взаимодействия

Фурагин является антагонистом налидиксовой кислоты, которая препятствует его бактериостатическому действию. Аминогликозидные антибиотики и тетрациклин, принимаемые вместе с фурагином, усиливают антибактериальное действие. Хлорамфеникол и ристомицина увеличивают гематокинозное действие фурагина.

Урикозурические средства, такие как пробенецид (в больших дозах) и сульфинпирозон уменьшают канальцевые секреции производных нитрофурана и могут вызвать накопление фурагина в организме, увеличивая его токсичность и снижая концентрации в моче ниже минимальной бактериостатической концентрации, и, следовательно, снижая терапевтический эффект. При совместном приеме антацидных препаратов, содержащих трисиликат магния, уменьшается всасывание фурагина.

Атропин задерживает абсорбцию производных нитрофурана, но общее количество поглощенного вещества не изменяется. Одновременный прием витаминов группы В увеличивает поглощение производных нитрофурана.

При приеме производных нитрофурана, наблюдались ложноположительные результаты для определения глюкозы в моче с использованием растворов

Бенедикта и Фелинга. Результаты определения глюкозы в моче, полученные ферментативными методами, были правильными.

### Собые указания

Следует соблюдать осторожность больным с нарушениями функций почек, при анемии, дефиците витаминов группы В и фолиевой кислоты, при заболеваниях легких (у пациентов старше 65 лет). При длительном приеме нитрофурана внутрь может развиваться неврит. В случае длительной терапии следует контролировать функции легких и печени, особенно у пациентов старше 65 лет. С осторожностью следует применять нитрофурана больным сахарным диабетом, т.к. препарат может способствовать развитию полиневропатии.

Лабораторное исследование пациентов, принимающих фурагин, может дать ложноположительную реакцию на наличие глюкозы в моче, если для определения используется метод восстановления меди. На результаты определения глюкозы в моче, выполненные энзиматическим методом, фурагин влияния не оказывает. В случае длительного приема нитрофурана следует периодически контролировать количество лейкоцитов в крови, а также показатели функций печени и почек во избежание развития нежелательных побочных явлений.

Препарат содержит сахарозу. Не рекомендуется его принимать пациентам с редкими наследственными проблемами, проблемами непереносимостью фруктозы, мальабсорбции глюкозы-галактозы или дефицитом сахара-изомальтаза.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Поскольку препарат может вызывать головокружение и тошноту в период лечения следует избегать потенциально опасных видов деятельности, связанных с необходимостью концентрации внимания и повышенной скорости психомоторных реакций.

### Передозировка

Симптомы: головная боль, головокружение, аллергические реакции, тошнота, рвота, анемия.

Лечение: рекомендуется провести промывание желудка и внутривенное вливание жидкостей, выполнить полный анализ крови, лабораторные анализы печени и мониторинг функции легких. В тяжелых случаях, необходимо провести гемодиализ.

### Форма выпуска и упаковка

По 30 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

### Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

### Срок хранения

3 года

### Условия отпуска из аптек

По рецепту

### Производитель

Pharmaceutical Works Polfa in Pabianice Joint Stock Company 5, marsz. J. Piłsudskiego Str., 95-200 Pabianice, Польша

### Владелец регистрационного удостоверения

Adamed Consumer Healthcare S.A. Pienków 149, 05-152, Czarnów, Польша

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

Представительство АО «Пабьяницкий фармацевтический завод Польфа» в РК 059000, г. Алматы, улица Абая, дом 109 В, бизнес-центр «Глобус», этаж 13, офис 13-2. Тел/факс: +7 (727) 277-69-77. E-mail: info.kz@adamed.com.pl



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)  
Душанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер М.Е. (Алматы)  
Изатуллаев Е.А. (Алматы)  
Жусупова А.С. (Астана)  
Жангабылов А.К. (Алматы)  
Жанузаков 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 Нуртолқын

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

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 15 (76), 2016

Урология. Нефрология

Уважаемые читатели!



Перед вами выпуск журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный урологии и нефрологии.

Проблемы урологии не ограничиваются только пиелонефритом и простатитом. На злобу дня выступают такие заболевания, как мужское бесплодие. А это не только важная медицинская, но и серьезная социальная проблема. Она касается в одинаковой степени как отдельного человека, так и семьи, общества. Актуальность ее возрастает, что обусловлено увеличением случаев мужского бесплодия. В связи с этим в Клубе урологов представлен системный взгляд на эту проблему, рассмотрены основные методы терапии и сделан вывод, что требуется проведение дальнейших исследований в диагностике и лечении мужского бесплодия.

Вашему вниманию представлена большая подборка статей, в которых рассматривается опыт применения различных препаратов в современной урологической практике. Все препараты доказали эффективность терапии при лечении простатита, расстройств мочеиспускания, хронического пиелонефрита и др.

Вы узнаете, идентична ли биодоступность генериков и оригинальных препаратов, а также результаты исследования клинической эффективности и частоты побочных эффектов при использовании препаратов-генериков.

Также опубликованы Клинические протоколы диагностики и лечения: Камни мочеточника и Перекручивание яичка.

**Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz).**

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

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



# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Камни мочеточника .....	6
Клинический протокол диагностики и лечения: Перекручивание яичка.....	12

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Терапия ускоренного семяизвержения препаратом «НейроДоз». Результаты мультицентрового клинического нерандомизированного исследования. <i>А.А. Камалов, И.А. Абян, М.Э. Ситдыкова, А.Ю. Цуканов, О.В. Теодорович, В.Л. Медведев, Б.К. Комяков, В.Н. Журавлев, А.И. Новиков, А.А. Еркович, Д.А. Охоботов, В.К. Карпов</i> .....	16
Obesity is associated with increased risk of invasive penile cancer. <i>Kerri T. Barnes, Bradley D. McDowell, Anna Button, Brian J. Smith, Charles F. Lynch and Amit Gupta</i> .....	22
Сандиммун Неорал и генерические препараты циклоспорина: проблема взаимозаменяемости. <i>Е.С. Столяревич</i> .....	25
Мужское бесплодие: актуальные вопросы физиологии, этиопатогенеза и диагностики нарушений репродуктивной системы у мужчин. <i>О.А. Никифоров, Е.А. Ломейко, С.В. Ломака, И.А. Лавыш</i> .....	32

## ОБЗОРЫ

Диагностика и лечение хронического бактериального простатита. <i>Скворцов В.В., Тумаренко А.В.</i> .....	40
Силденафил в современной урологической практике. <i>А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков</i> .....	47
Гиперкальциурия: принципы дифференциальной диагностики. <i>С.А. Голованов, А.В. Сивков, Н.В. Анохин</i> .....	54
Применение фитотерапии у больных доброкачественной гиперплазией простаты и хроническим простатитом. <i>Г.Г. Кривобородов, Е.И. Тур</i> .....	62

## КЛУБ УРОЛОГОВ: МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Ретроградная эякуляция и мужской фактор бесплодия (обзор литературы). <i>А.Г. Сыркашева, О.И. Языкова, Е.К. Нодельман, Н.П. Макарова, Н.В. Долгушина</i> .....	66
---	----

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Применение биологически активного комплекса АндроДоз® у пациентов с патоспермией и иммунологическим фактором infertility. Результаты мультицентрового клинического исследования. <i>А.А. Камалов, И.А. Абян, М.Э. Ситдыкова, А.Ю. Цуканов, О.В. Теодорович, В.Л. Медведев, Б.К. Комяков, В.Н. Журавлев, А.И. Новиков, А.А. Еркович, Д.А. Охоботов, В.К. Карпов1, А.Ю. Зубков</i> .....	70
Репродуктивные нарушения у мужчин позднего отцовского возраста. <i>С.И. Гамидов, А.Ю. Попова, Р.И. Овчинников, С.Г. Гаджиев</i> .....	81

## КЛУБ НЕФРОЛОГОВ: ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ – ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Актуальные вопросы диагностики и лечения хронического пиелонефрита. <i>В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко.</i> .....	84
--	----

<b>НОВОСТИ</b> .....	88
----------------------	----



В канун Нового 2017 года компания  
«Берлин-Хеми» от всей души желает вам  
крепкого здоровья, счастья, добра  
и процветания, успехов во всех ваших  
делах и начинаниях!

Пусть этот Новый год станет для вас годом  
ярких идей, добрых перемен, интересных  
планов, сбывшихся надежд и желаний!

Пусть в вашем доме царят мир и  
благополучие!

Благодарим за сотрудничество.

*С Новым Годом!*

Представительство  
АО «Берлин-Хеми АГ» в Казахстане



BERLIN-CHEMIE  
MENARINI



# Клинический протокол диагностики и лечения: Камни мочеточника

Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения и социального развития  
Республики Казахстан от 23 июня 2016 года. Протокол №5

## 1. Содержание:

- Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9
- Дата разработки протокола
- Пользователи протокола
- Категория пациентов
- Шкала уровня доказательности
- Определение
- Классификация
- Диагностика и лечение на амбулаторном уровне
- Показания для госпитализации
- Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи
- Диагностика и лечение на стационарном уровне
- Медицинская реабилитация
- Паллиативная помощь
- Сокращения, используемые в протоколе
- Список разработчиков протокола
- Конфликт интересов
- Список рецензентов
- Список использованной литературы

## 2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10	МКБ-9
N 20.1 Камни мочеточника	56.0 Трансуретральное устранение обструкции из мочеточника и почечной лоханки 56.6 Другое внешнее отведение мочеточника 56.8 Восстановление мочеточника 56.9 Другие операции на мочеточнике

**4. Дата разработки протокола:** 2013 года (пересмотрен 2016 г.).

**5. Пользователи протокола:** врачи скорой неотложной медицинской помощи, врачи общей практики врачи, урологи, андрологи, хирурги, травматологи.

**6. Категория пациентов:** взрослые.

## 7. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

**9. Определение [1]: Мочекаменная болезнь** – это заболевание, проявляющееся образованием камней в почках, мочеточнике или мочевом пузыре.

## 10. Классификация [2]:

1. Классификация по локализации камней в мочеточнике
  - a. в/3 мочеточника
  - b. с/3 мочеточника
  - c. н/3 мочеточника
2. По виду камней
  - a. ураты
  - b. фосфаты
  - c. оксалаты
  - d. цистиновые камни и др.
3. По течению болезни
  - a. первичное формирование камней
  - b. рецидивное (повторное) формирование камней
4. Особые формы мочекаменной болезни
  - a. камни единственной почки
  - b. мочекаменная болезнь у беременных

## 11. Диагностика и лечение на амбулаторном уровне [2]:

### 1) Диагностические критерии:

Жалобы:

- боли в поясничной области;
- кровь в моче;
- резь при мочеиспускании;

- повышение температуры тела.

**Анамнез:** длительное течение мочекаменной болезни с осложнениями.

Факторами риска являются: пожилой возраст, сопутствующие заболевания (ХПН).

**Физикальное обследование:** при пальпации положительный симптом поколачивания, может определяться увеличенная почка.

**Лабораторные исследования:** в ОАМ отмечается увеличение СОЭ, лейкоцитоз, лейкоцитурия, повышение шлаков.

## 2) Диагностический алгоритм:

Анамнез заболевания и объективное обследование пациента



## 3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Почечная колика	Острое начало, боли иррадирующие в нижние отделы, дизурия, нет связи с приёмом пищи, тахикардии нет, вынужденное положение	УЗИ почек, мочеточника, КТ, экскреторная урография, анализы крови и мочи	Длительное течение заболевания
Острый аппендицит	Симптом Кохера, явления интоксикации, лейкоцитоз со сдвигом лейкоформулы влево	Анализ крови, мочи, пальпация	Отрицательный симптом Щеткина-Блюмберга, отсутствие лейкоцитоза
Внематочная беременность	Связь с менструальным циклом, картина внутреннего кровотечения	Анализ крови, мочи, УЗИ	Отсутствие набухания заднего свода прямой кишки
Цистит, опухоль мочеточника	Лейкоцитурия, гематурия	УЗИ м/пузыря, мочеточников, КТ с болюсным усилением, ретроградная уретеропиелография	Отсутствие дефекта наполнения, отрицательный симптом Шивасу

**5) Тактика лечения:** на амбулаторном уровне выполняется диагностика (УЗИ, Урография, МСКТ, общеклинические анализы), а также медикаментозное лечение.

**Немедикаментозное лечение:**

- режим полупостельный режим;

**Инструментальные исследования:**

- рентгенологические признаки – размеры почки, тень R-положительного конкремента, дефект наполнения лоханки или мочеточника за счёт камня, признаки расширения полостных элементов почек, мочеточников.
- УЗИ почек, мочеточника – наличие акустической тени, дистальнее камня, признаки расширения полостных элементов почек.
- КТ почек, мочеточника – пространственное расположение камней, в т.ч. мелких.

- профилактика переохлаждений, физических перегрузок;
- диета стол №7, с ограничением острого, солёного, пряного (согласно показателям уреазной активности).

**Медикаментозное лечение:**

1. Антибиотики цефалоспоринового ряда – Цефтриаксон 1 г × 2 р./д., в/м 5–7 дней;

2. Уросептики фторхинолонового ряда – Ципрофлоксацин 500 мг 2 р./д., per os 8–10 дней;
3. Анальгетирующие препараты (Кетопрофен 2,0 в/м при болях, Трамадол 1,0 в/м);
4. Спазмолитические препараты (Гиосцина бутилбромид, Дротаверин 1,0 в/м 2 раза в день);
5. Противогрибковые: Флуконазол 150 мг 1 раз per os.

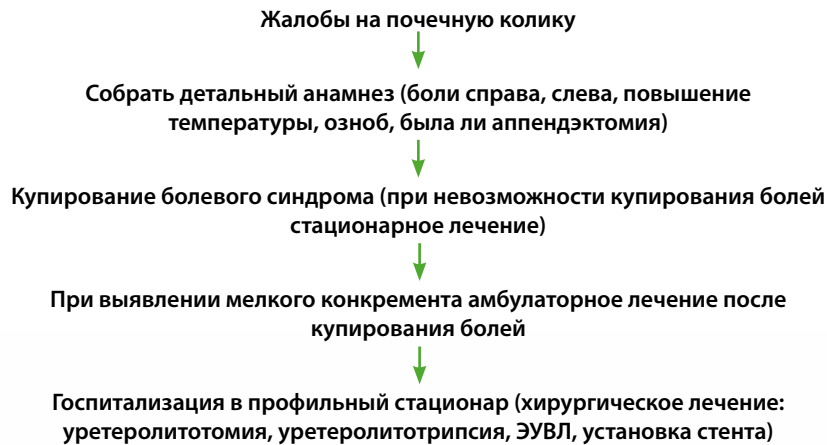
**Перечень основных лекарственных средств:**

Препараты	Разовая доза	Кратность введения	УД
Ципрофлоксацин	500 мг	2 р./д. per os 7–10 дней	A [21, 22, 23, 29, 35]
Флуконазол	150 мг	1 раз per os	A [21, 22, 23, 29, 37]
Гиосцина бутилбромид	1,0 г	2 р. в день в/м 5 дней	C [7, 9, 11, 21, 22, 23, 24, 27, 29, 31, 34]

**Перечень дополнительных лекарственных средств:**

Препараты	Разовая доза	Кратность введения	УД
Цефтриаксон	1 г	2 р./д. в/м 7–10 дней	A [21, 22, 23, 29, 36]
Кетопрофен	2,0	в/м при болях	A [7, 9, 11, 21, 22, 23, 24, 27, 29, 31, 34]
Трамадол	1,0	в/м при болях	A [7, 9, 11, 21, 22, 23, 24, 27, 29, 31, 34]

**Алгоритм действий при неотложных ситуациях:**



Другие виды лечения: нет.

6) **Показания для консультации специалистов:** при наличии сопутствующих заболеваний.

7) **Профилактические мероприятия:**

- соблюдение диеты питьевого режима;
- поддержание витаминного баланса в организме.

8) **Мониторинг состояния пациента:**

Ф.И.О.	Дата визита	УЗИ	ОАК	Физикальное обследование

10) **Индикаторы эффективности лечения:**

- сухая рана;
- заживление операционной раны первичным натяжением;
- отсутствие болей в поясничной области;
- отсутствие конкрементов в мочеточнике при УЗИ обследовании и на обзорной урограмме.

12. **Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации [4]:**

10.1 Показания для плановой госпитализации:

- наличие конкремента;

- наличие болевого синдрома в поясничной области;
- уретерогидронефроз.

10.2 Показания для экстренной госпитализации:

- почечная колика;
- невозможность купирования болей;
- гематурия.

13. **Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи [2]:**

1) **Диагностические мероприятия:**

**Жалобы и анамнез:** см. пункт 10, подпункт 10.2.

**Физикальное обследование:** симптом поколачивания положительный.

2) **Медикаментозное лечение:**

Антибиотики цефалоспоринового ряда – Цефтриаксон 1 г × 2 раза в день, внутримышечно, 5–7 дней;

Анальгетирующие и спазмолитические препараты – Кетопрофен 2,0 в/м при болях, Трамадол 1,0 в/м, Гиосцина бутилбромид, Дротаверин 1,0.



## 14. Диагностика и лечение на стационарном уровне [6]:

### 1) Диагностические критерии:

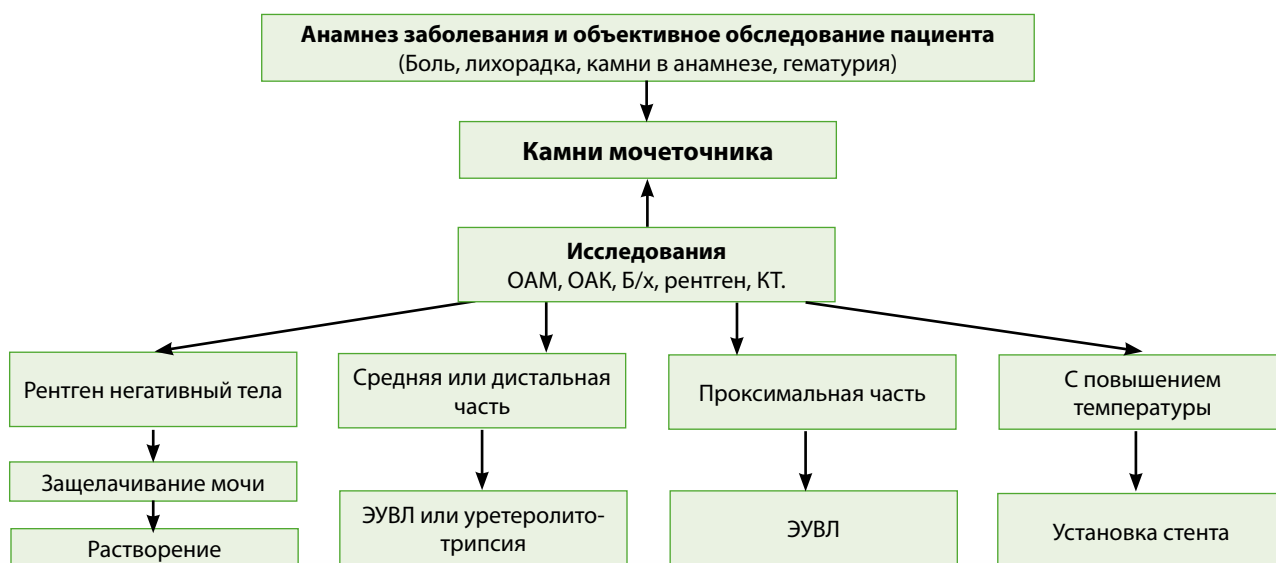
**Жалобы и анамнез:** см. пункт 10, подпункт 10.1.

**Физикальное обследование:** при пальпации положительный симптом поколачивания, может определяться увеличенная почка.

**Лабораторные исследования:** в ОАМ отмечается увеличение СОЭ, лейкоцитоз, лейкоцитурия, повышение шлаков.

### 2) Диагностический алгоритм:

Анамнез заболевания и объективное обследование пациента



### 3) Перечень основных диагностических мероприятий:

- УЗИ почек, мочеточника;
- Экскреторная урография.

### 4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- Общий анализ крови;
- Общий анализ мочи;
- Биохимический анализ крови;
- Определение группы крови и резус фактора;
- Бактериологический посев мочи;
- Коагулограмма крови;
- Цистоскопия: при облитерации устья.

**5) Тактика лечения:** на стационарном этапе в первую очередь выполняются операции и манипуляции по восстановлению пассажа мочи по мочеточнику путем удаления конкремента или дренированием внутренним стент-катетером, перкутанной нефростомией на стороне поражения. Соответственно в последующем проводится медикаментозная терапия.

#### Немедикаментозное лечение:

- режим постельный, полупостельный;
- профилактика переохлаждений, физических перегрузок;
- диета стол №7, с ограничением острого, солёного, пряного (согласно показателям уреазной активности).

### Инструментальные исследования:

- Рентгенологические признаки – размеры почек, тень R-позитивного конкремента, дефект наполнения лоханки или мочеточника за счёт камня, признаки расширения полостных элементов почек, мочеточников;
- УЗИ почек, мочеточника – наличие акустической тени, дистальнее камня, признаки расширения полостных элементов почек;
- КТ почек, мочеточника – пространственное расположение камней, в т.ч. мелких.

### Медикаментозное лечение:

1. Антибиотики цефалоспоринового ряда – Цефтриаксон 1 г ×2 р./д., в/м 5–7 дней;
2. Уросептики фторхинолонового ряда: Ципрофлоксацин 500 мг 2 р./д., per os 8–10 дней;
3. Анальгезирующие препараты (Кетопрофен 2,0 в/м при болях, Трамадол 1,0 в/м);
4. Спазмолитические препараты (Гиосцина бутилбромид, Дротаверин 1,0 в/м 2 раза в день);
5. Противогрибковые: Флуконазол 150 мг 1 раз per os.

### Перечень основных лекарственных средств:

Препараты	Разовая доза	Кратность введения	УД
Ципрофлоксацин	500 мг	2 р./д. per os 7–10 дней	A [21, 22, 23, 29, 35]
Флуконазол	150 мг	1 раз per os	A [21, 22, 23, 29, 37]
Гиосцина бутилбромид	1,0 г	2 р. в день в/м 5 дней	C [7, 9, 11, 21, 22, 23, 24, 27, 29, 31, 34]

**Перечень основных лекарственных средств:**

Препараты	Разовая доза	Кратность введения	УД
Цефтриаксон	1 г	2 р./д., в/м 7–10 дней	А [21, 22, 23, 29, 36]
Кетопрофен	2,0 мл	в/м при болях	А [7, 9, 11, 21, 22, 23, 24, 27, 29, 31, 34]
Трамадол	1,0 мл	в/м при болях	А [7, 9, 11, 21, 22, 23, 24, 27, 29, 31, 34]

**Хирургическое вмешательство:**

Рекомендуется антибиотикопрофилактика на дооперационном и интраоперационном этапе: Цефтриаксон 2 г × в/м №1 или Ципрофлоксацин 500 мг в/в №1.

- Уретеролитотрипсия с экстракцией.
- Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия.
- Уретеролитотомия.

**б) Показания для консультации специалистов:**

- консультация онколога – по показаниям;
- консультация акушер-гинеколога – по показаниям.

**7) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:**

- септическое состояние;
- почечная недостаточность;
- нестабильная гемодинамика;
- острый пиелонефрит.

**8) Индикаторы эффективности лечения:**

- восстановление пассажа мочи;
- устранение учащенного мочеиспускания;
- устранение болевого синдрома;
- улучшение общего самочувствия больного.

**9) Дальнейшее ведение:**

- наблюдение у уролога;
- УЗИ почек, мочеточника в динамике, ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, бакпосев мочи в динамике.

**15. Медицинская реабилитация:** нет.

**16. Паллиативная помощь:** нет.

**17. Сокращения, используемые в протоколе:**

- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ОАК – общий анализ крови
- ОАМ – общий анализ мочи
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- ЭУВЛ – экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия
- КТ – компьютерная томография
- УД – уровень доказательности

**18. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

Батырбеков М.Т. – кандидат медицинских наук, АО «Научный центр урологии имени академика Б.У. Джарбусынова», заместитель генерального директора по клинической работе, председатель ОО «Казахстанская ассоциация урологов».

Малик М.А. – доктор медицинских наук, профессор, АО «Научный центр урологии имени академика Б.У. Джарбусынова», заведующий отделением мочекаменной болезни и эндоурологии, член ОО «Казахстанская ассоциация урологов».

Жунусов С.А. – кандидат медицинских наук, Карагандинская областная клиническая больница, главный внештатный уролог Карагандинской области, член ОО «Казахстанская ассоциация урологов».

Айнаев Е.И. – магистр медицинских наук, завуч кафедры урологии и андрологии, врач-уролог 2 категории, член ОО «Казахстанская ассоциация урологов», член «Ассоциации трансплантологов тюркских стран», член «Ассоциации эндоскопической урологии» г. Астана.

Тулентаева Р.Е. – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии и доказательной медицины ГМУ г. Семей, член «Ассоциации врачей терапевтического профиля».

**20. Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

**21. Список рецензентов:**

1) Сенгирбаев Дауренбек Исакович – кандидат медицинских наук, профессор модуля урологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова.

**22. Указание условий пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

## 23. Список литературы

- 1) Андрюхин М.И., Авдошин В.П., Лахлу А.Ф., Макаров О.В. Профилактика воспалительных осложнений у больных мочекаменной болезнью после дистанционной ударно-волновой литотрипсии // Тез. Доклад Правления Российского общества урологов. – Киров, 2000. – С. 275–276.
- 2) Бейзеров И.М. «Каменная дорожка» осложнение или естественное отхождение осколков камня. Матер. Пленума правления Всероссийского общества урологов. – Саратов, 1998. – 337 с.
- 3) Бешлиев Д.А., Москаленко С.А., Лыков А.В. Применение катетера-стента при дистанционной литотрипсии. Матер. Пленума правления Всероссийского научного общества урологов. – Саратов, 1998. – С. 282–283.
- 4) Каприн А.Д., Титова В.А. Уродинамический мониторинг в диагностическом сопровождении лучевой терапии гинекологического рака. // Тезисы докладов пленума Российской ассоциации радиологов совместно с научной конференцией. – Челябинск, 2001 г. – 133 с.
- 5) Клименко А.А. Уродинамический мониторинг у больных после лучевой терапии по поводу опухолей органов малого таза. Дис. канд. мед. наук. – М., 2005. – С. 14.
- 6) Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Гуцин Б.Л. Инфекционно-воспалительные осложнения после эндоурологических операций // Тез. докл. Пленума правления Российского общества урологов. – Киров, 2000. – С. 253–263.
- 7) Тиктинский О.А., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. – СПб., Питер. – 2000. – 379 с.
- 8) Abdulhadi M.H., Hall P.M., Stroom S.B. Can citrate therapy prevent nephrolithiasis. *Urology* 1993; 41: 221–421.
- 9) Asplin J.R., Favus M.J., Coe F.L. Nephrolithiasis. In: Brenner V.M., editor. *tVi*.
- 10) Brenner and Rector's the kidney. 5 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. – P. 1893–935.
- 11) Tiselius H.G., Borghi L., Brandle E. et al. *Biochemistry*. In: Khoury S., Segura J. eds. *Consultations on Stone Disease*. Place, Publisher. – 2002. – P. 3–92.
- 12) Taily G.G. In situ SWL of ureteric stones: comparison between electrohydraulic and electromagnetic Shockwave sources. *J Endourol* 2002; 16 (4): 209–14.
- 13) Stakisaitis D., Lapointe M.S., Batlle D. Mechanisms of chloride transport in thymic lymphocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280F: 314–24.
- 14) Schuster T.G., Hollenbeck B.K., Faeber G.J. Complications of ureteroscopy: analysis of predictive factors. *J Urol* 2001; 166: 538–40.
- 15) Гудков А.В., Бощенко В.С., Петлин А.В., Афонин В.Я., Диамант В., Лернер М.И. Ретроградная контактная электроимпульсная литотрипсия. Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – №4. – С. 49–53.
- 16) Иванова Л.Ю., Бощенко В.С., Черненко В.П., Лернер М.И. Влияние технических параметров электроимпульсной контактной литотрипсии на эффективность дробления и ресурс работы зондов. Бюллетень Сибирской Медицины. – 2012. – №2. – С. 13–18.
- 17) Лопатин В.В., Лернер М.И., Буркин В.В., Черненко В.П. Электроразрядное разрушение биологических конкрементов // Известия вузов. Физика. – 2007. – №9. – Приложение. – С. 181–184.
- 18) Афонин В.Я. Электроимпульсное контактное дробление камней мочеточника и мочевого пузыря: Автореферат, дис. канд. мед. наук. – Саратов, 2009. – 25 с.
- 19) Бощенко В.С., Гудков А.В., Арсеньев А.В., Афонин В.Я. Ранние морфологические изменения стенки мочеточника и мочевого пузыря половозрелых собак после контактного электроимпульсного воздействия. Сибирский медицинский журнал. – Том 26. – №3. – Выпуск 1. – 2011. – С. 134–138.
- 20) Fong Y.K., Ho S.H., Peh O.H., et al. Extracorporeal Shockwave Lithotripsy for proximal ureteric calculi a comparative assessment of efficacy and safety. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 80–3.
- 21) Coe F.L., Evan A., Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest.* – 2005; 115: 2598–2608.
- 22) Sayer J.A., Mochhalab S.H., Thomas D.J. The medical management of urolithiasis. *Brit J Med Surg Urol.* – 2010; 3: 87–95.
- 23) Heers H., Turney B.W. Trends in urological stone disease: a 5-year update of Hospital Episode statistics. *BJU Int.* – 2016 Apr 29. doi: 10.1111/bju.13520.
- 24) Arquette A., Mans C. Urolithiasis in chinchillas: 15 cases (2007 to 2011). *Small Anim Pract.* – 2016 May; 57 (5): 260–4. doi: 10.1111/jsap.12479. Epub 2016 Apr 21.
- 25) Bourdounis A., Papatsoris A., Calleary J.G., Surange R., Skrepetis K., Buchholz N., Sarica K. The evolution of urolithiasis assessment and management in the new millennium. *Panminerva Med.* – 2016 Sep; 58 (3): 222–36. Epub 2016 Apr 13.
- 26) Moran C.P., Courtney A.E. Managing acute and chronic renal stone disease. *Practitioner.* – 2016 Feb; 260 (1790): 17–20, 2–3.
- 27) Shafi H., Moazzami B., Pourghasem M., Kasaeian A. An overview of treatment options for urinary stones. *Caspian J Intern Med.* – 2016 Winter; 7 (1): 1–6.
- 28) Ambani S.N., Ghani K.R. Stones in 2015: Changes in stone management – suspending belief for evidence. *Nat Rev Urol.* – 2016 Feb; 13 (2): 71–2. doi: 10.1038/nrurol.2015.290. Epub 2015 Dec 8.
- 29) Yuvanc E., Yilmaz E., Tuglu D., Batislam E. Medical and alternative therapies in urinary tract stone disease. *World J Nephrol.* – 2015 Nov 6; 4 (5): 492–9. doi: 10.5527/wjn.v4.i5.492.
- 30) Marien T., Miller N.L. Treatment of the Infected Stone. *Urol Clin North Am.* – 2015 Nov; 42 (4): 459–72. doi: 10.1016/j.ucl.2015.05.009. Epub 2015 Jul 26.
- 31) Turk C., Petnk A., Sarica K., Seitz C., Skolarikos A., Straub M., Knoll T. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol.* – 2016 Mar; 69 (3): 475–82. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.041. Epub 2015 Sep 4.
- 32) Turk C., Petnk A., Sarica K., Seitz C., Skolarikos A., Straub M., Knoll T. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *Eur Urol.* – 2016 Mar; 69 (3): 468–74. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.040. Epub 2015 Aug 28.
- 33) Kirkali Z., Rasooly R., Star R.A., Rodgers G.P. Urinary Stone Disease: Progress, Status, and Needs. *Urology.* – 2015 Oct; 86 (4): 651–3. doi: 10.1016/j.urology.2015.07.006. Epub 2015 Jul 17.
- 34) Afshar K., Jafari S., Marks A.J., Eftekhari A., MacNeily A.E. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and non-opioids for acute renal colic. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015 Jun 29; (6):CD006027. doi: 10.1002/14651858.CD006027.pub2.
- 35) O'Brien K.A., Zhang J., Mauldin P.D., Gomez J., Hurst J.M., Sean Boger M., Bosso J.A. Impact of a Stewardship-Initiated Restriction on Empirical Use of Ciprofloxacin on Nonsusceptibility of *Escherichia coli* Urinary Isolates to Ciprofloxacin. *Pharmacotherapy.* – 2015 May; 35 (5): 464–9. doi: 10.1002/phar.1590.
- 36) Youssef D.M., Sherief L.M., Sherbiny H.S., Elattar M.Y., Sheikh A.R., Fawzy F.M., Adham T. Prospective study of nephrolithiasis occurrence in children receiving ceftriaxone. *Nephrology (Carlton).* – 2016 May; 21 (5): 432–7. doi: 10.1111/nep.12625.
- 37) Thomas L., Tracy C.R. Treatment of Fungal Urinary Tract Infection. *Urol Clin North Am.* – 2015 Nov; 42 (4): 473–83. doi: 10.1016/j.ucl.2015.05.010. Epub 2015 Jul 15.



# Клинический протокол диагностики и лечения: Перекручивание яичка

Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 23 июня 2016 года. Протокол №5

## 1. Содержание:

- Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9
- Дата разработки протокола
- Пользователи протокола
- Категория пациентов
- Шкала уровня доказательности
- Определение
- Классификация
- Диагностика и лечение на амбулаторном уровне
- Показания для госпитализации
- Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи
- Диагностика и лечение на стационарном уровне
- Медицинская реабилитация
- Паллиативная помощь
- Сокращения, используемые в протоколе
- Список разработчиков протокола
- Конфликт интересов
- Список рецензентов
- Список использованной литературы

## 2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

	МКБ-10	МКБ-9
N44	Перекручивание яичка	62.2 Иссечение или деструкция пораженного участка яичка 62.3 Односторонняя орхиэктомия 62.5 Орхиопексия 62.6 Восстановление яичек

4. Дата разработки протокола: 2016 год.

5. Пользователи протокола: врачи скорой неотложной медицинской помощи, врачи общей практики, урологи, андрологи, хирурги, травматологи.

6. Категория пациентов: взрослые, дети.

## 7. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

9. Определение [2]: Перекрут яичка – это патологическое скручивание семенного канатика, которое вызывается поворотом складки между тестикулом и его придатком (мезорхиума).

## 10. Классификация [2]:

- **Экстравагинальная форма** (внеблагалищный перекрут), при которой яичко перекручивается вместе со своей влагалищной оболочкой выше прикрепления париетального листка влагалищной оболочки. Данная форма чаще встречается у детей возрастом до одного года или во внутриутробном развитии, что приводит к врожденному некрозу яичка, требующему его хирургического удаления.



- **Интравагинальная форма**, при которой яичко перекручивается внутри той части семенного канатика, что находится в полости влагалищной оболочки яичка; надвлагалищная часть семенного канатика при этом не изменена. Чаще встречается в возрасте 10–16 лет, что связано с быстрым увеличением размеров яичка в этом возрасте.
- **Перекрыт яичка** на брыжейке придатка, при котором придаток яичка не изменён, а передавливаются лишь те сосуды, что проходят к яичку по брыжейке придатка. Данный вариант возможен лишь при выраженном разделении яичка и придатка.

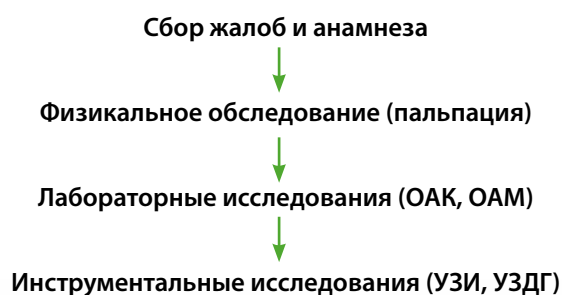
### 11. Диагностика и лечение на амбулаторном уровне:

#### 1) Диагностические критерии [2]:

##### Жалобы и анамнез:

- резкие боли в тестикуле (в соответствующей по-

#### 2) Диагностический алгоритм:



#### 3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследование	Критерии исключения диагноза
Неспецифический эпидидимит	Увеличенный болезненный придаток яичка	УЗИ: неоднородность эхо-структуры придатка яичка, наличие свободной жидкости в оболочках яичка Биопсия: неспецифическое воспаление	Бурное начало заболевания, в анамнезе перенесенные неспецифические воспалительные заболевания
Туберкулез придатка яичка	Уплотнение бугристая структура органа гнойные свищи, четкообразный семявыводящий проток, умеренная болезненность	УЗИ: наличие кальцификации, участков туберкулезной деструкции Биопсия: микобактерии туберкулеза, признаки специфического воспаления	Длительный анамнез заболевания, наличие другого туберкулезного очага в организме

5) **Тактика лечения:** проведение наружной ручной деторсии.

**Немедикаментозное лечение:** наружная ручная деторсия тестикула.

##### Медикаментозное лечение:

1. Новокаиновые блокады по Лорин-Эпштейну;

ловине мошонки), которые иррадируют в паховую область;

- тошнота;
- рвота;
- лихорадка;
- интоксикация;
- коллаптоидное состояние.

##### Физикальное обследование:

##### При пальпации:

- яичко обычно увеличивается в размерах с уплотнённой консистенцией;
- болезненность;
- отечность;
- гиперемия мошонки.

**Лабораторные исследования:** не информативны.

##### Инструментальные исследования:

- УЗДГ сосудов мошонки – хорошо просматривается архитектура тестикулы и его придатка.

2. Показано применение препаратов, улучшающих микроциркуляцию: Пентоксифиллин по 5,0 + физ. р-р 200,0 в/в 1 раз в день №5;

3. Антибиотики цефалоспоринового ряда – Цефтриаксон 1 г × 2 р./д., в/м 7–10 дней;  
Анальгетирующие препараты (Кетопрофен 2,0 в/м при болях, Дротаверин 2,0 в/м).

## Перечень основных лекарственных средств:

Препараты	Разовая доза	Кратность введения	УД
Пентоксифиллин	5,0 мл	1 раз в день 5 дней	С [1, 11, 14, 24, 29, 30]
Цефтриаксон	1 г	в/м 2 раза в день 7–10 дней	А [19, 20, 21, 23, 29]

## Перечень дополнительных лекарственных средств:

Препараты	Разовая доза	Кратность введения	УД
Кетопрофен	2,0 мл	в/м при болях	А [21, 22, 24, 25, 27, 28]
Дротаверин	2,0 мл	в/м при болях	А [21, 22, 24, 25, 27, 28]

Алгоритм действий при неотложных ситуациях: нет.

Другие виды лечения: нет.

### 6) Показания для консультации специалистов:

- консультация фтизиатра – для исключения туберкулезного процесса.

### 7) Профилактические мероприятия:

- избегать переохлаждений;
- при необходимости проведение противовоспалительной терапии с целью санации хронических очагов инфекции мочевой системы.

### 8) Мониторинг состояния пациента:

Ф.И.О.	Дата визита	УЗИ	ОАК	Физикальное обследование

### 10) Индикаторы эффективности лечения:

- устранение перекута яичка, нормализация температуры;
- отсутствие болевого синдрома;
- улучшение общего самочувствия больного;
- нормализация клинико-лабораторных показателей.

## 12. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации [3]:

**10.1 Показания для плановой госпитализации:** ургентная ситуация, требующая немедленного вмешательства.

### 10.2 Показания для экстренной госпитализации:

- выраженный болевой синдром в области яичка и придатка, гипертермическая реакция;
- пальпируемый болезненный и увеличенный в размерах придаток яичка и само яичко;
- при безуспешности наружной ручной деторсии тестикула.

## 13. Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи [3]:

**1) Диагностические мероприятия:** см. пункт 9, подпункт 1.

### 2) Медикаментозное лечение:

Анальгезирующие и спазмолитические препараты:

- Кетопрофен 2,0 внутримышечно при болях;
- Дротаверин 2,0 внутримышечно.

## 14. Диагностика и лечение на стационарном уровне:

**1) Диагностические критерии:** см. пункт 9, подпункт 1.

### 2) Диагностический алгоритм:

Сбор жалоб и анамнеза



Физикальное обследование (пальпация)



Лабораторные исследования (ОАК, ОАМ, БАК)



Инструментальные исследования (УЗИ)

### 3) Перечень основных диагностических мероприятий:

- Общий анализ крови;
- Общий анализ мочи;
- УЗИ мочевыделительной системы, УЗДГ органов мошонки;
- БАК (определение мочевины и остаточного азота).

### 4) Перечень основных диагностических мероприятий:

- БАК (определение глюкозы, билирубина, тимоловая проба);
- Определение группы крови и резус-фактора;
- Гистологические исследования ткани;
- ЭКГ;
- Коагулограмма крови.

**5) Тактика лечения [4]:** госпитализация в профильный стационар для оперативного лечения.

**Немедикаментозное лечение:** наружная ручная деторсия тестикула.

### Медикаментозное лечение:

- Новокаиновые блокады по Лорин-Эпштейну;
- Показано применение препаратов, улучшающих микроциркуляцию: Пентоксифиллин по 5,0 + физ. Р-р 200,0 в/в 1 раз в день №5;
- Антибиотики цефалоспоринового ряда – Цефтриаксон 1 г × 2 р./д., в/м 7–10 дней;
- Анальгезирующие препараты (Кетопрофен 2,0 в/м при болях, Дротаверин 2,0 в/м).



### Перечень основных лекарственных средств:

Препараты	Разовая доза	Кратность ведения	УД
Пентоксифиллин	5,0 мл	в/в 1 раз в день №5	С [1, 11, 14, 24, 29, 30]
Цефтриаксон	1 г	2 р./д., в/м 7-10 дней	А [19, 20, 21, 23, 29]

### Перечень дополнительных лекарственных средств:

Препараты	Разовая доза	Кратность ведения	УД
Кетопрофен	2,0 мл	в/м при болях	А [21, 22, 24, 25, 27, 28]
Дротаверин	2,0 мл	в/м при болях	А [21, 22, 24, 25, 27, 28]
Натрий хлорид	200,0 мл	в/в 1 раз в день №5	А [1, 2, 3, 11, 14]

### Хирургическое вмешательство:

- Иссечение или деструкция пораженного участка яичка;
- Односторонняя орхиэктомия;
- Орхиопексия;
- Восстановление яичек.

Другие виды лечения: нет.

### 6) Показания для консультации специалистов:

- консультация фтизиатра – для исключения туберкулезного процесса.

### 7) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации: нет.

### 8) Индикаторы эффективности лечения:

- устранение перекрута яичка;
- нормализация температуры;
- отсутствие болевого синдрома;
- улучшение общего самочувствия больного;
- нормализация клинико-лабораторных показателей.

### 9) Дальнейшее ведение:

- наблюдение у уролога, андролога;
- ограничение физической нагрузки в течение 2-х месяцев;
- ОАК, ОАМ, УЗИ органов мошонки через 1 месяц.

### 15. Медицинская реабилитация: нет.

### 16. Паллиативная помощь: нет.

### 17. Сокращения, используемые в протоколе:

УЗИ – ультразвуковое исследование  
ОАК – общий анализ крови  
ОАМ – общий анализ мочи  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
ЭКГ – электрокардиография  
КТ – компьютерная томография  
УД – уровень доказательности

### 18. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

Айнаев Е.И. – магистр медицинских наук, завуч кафедры урологии и андрологии, врач-уролог 2 категории, член ОО «Казахстанская ассоциация урологов», член «Ассоциации трансплантологов тюркских стран», член «Ассоциации эндоскопической урологии» г. Астана

Кусымжанов С.М. – доктор медицинских наук, профессор, АО «Научный центр урологии имени академика Б.У. Джарбусынова», заведующий отделением реконструктивно-пластической урологии, член ОО «Казахстанская ассоциация урологов»

Жунусов С.А. – кандидат медицинских наук, Карагандинская областная клиническая больница, главный внештатный уролог Карагандинской области, член ОО «Казахстанская ассоциация урологов»

Батырбеков М.Т. – кандидат медицинских наук, АО «Научный центр урологии имени академика Б.У. Джарбусынова», заместитель генерального директора по клинической работе, председатель ОО «Казахстанская ассоциация урологов»

Тулентаева Р. Е. – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии и доказательной медицины ГМУ г. Семей, член «Ассоциации врачей терапевтического профиля»

### 20. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

### 21. Список рецензентов:

1) Жантелиева Лязгат Асановна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая курсом урологии, директор департамента учебно-воспитательной работы НУО «Казахстанско-Российский медицинский Университет».

### 22. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

Список литературы находится в редакции

# Терапия ускоренного семяизвержения препаратом «НейроДоз». Результаты мультицентрового клинического нерандомизированного исследования

А.А. Камалов<sup>1</sup> – д.м.н., профессор, И.А. Абоян<sup>2</sup> – д.м.н., профессор, М.Э. Ситдыкова<sup>3</sup> – д.м.н., профессор, А.Ю. Цуканов<sup>4</sup>, О.В. Теодорович<sup>5</sup> – д.м.н., профессор, В.Л. Медведев<sup>6</sup> – д.м.н., профессор, Б.К. Комяков<sup>7</sup> – д.м.н., профессор, В.Н. Журавлев<sup>8</sup> – д.м.н., профессор, А.И. Новиков<sup>7</sup>, А.А. Ерквич<sup>9</sup> – д.м.н., профессор, Д.А. Охоботов<sup>1</sup> – к.м.н., ст. преподаватель, В.К. Карпов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра урологии и андрологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup> МЛПУЗ КДЦ «Здоровье», г. Ростов-на-Дону

<sup>3</sup> Кафедра урологии Казанского ГМУ, г. Казань

<sup>4</sup> Кафедра хирургических болезней и урологии ГБОУ ВПО Омской ГМА, г. Омск

<sup>5</sup> Кафедра эндоскопической урологии РМАПО, г. Москва

<sup>6</sup> Кафедра урологии ФПК и ППС, Краснодарского ГМУ, г. Краснодар

<sup>7</sup> Кафедра урологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

<sup>8</sup> Кафедра урологии Уральской ГМА, г. Екатеринбург

<sup>9</sup> Кафедра урологии Новосибирского ГМУ, г. Новосибирск

**Основной целью проводимого исследования было определение эффективности терапии многокомпонентного биокомплекса «НейроДоз» в терапии ускоренного семяизвержения. Всего было обследовано 50 пациентов с ускоренным семяизвержением (преждевременной эякуляцией), которые были набраны в 10 клинических центрах, находящихся в различных регионах России. Эти пациенты получали препарат «НейроДоз», по 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 1 месяца, с последующим контрольным наблюдением в течение 1 месяца. В исследуемой группе пациентов симптоматического улучшения удалось достичь у 45 (90%) из 50 больных к 4-недельному контрольному сроку наблюдения. При оценке влияния препарата на различные группы симптомов было установлено, что этот препарат статистически достоверно в 2 раза увеличивает среднее время полового акта, повышает яркость оргазма, ослабляет выраженность психосоматического компонента и оказывает положительное влияние на все компоненты копулятивного цикла. При исследовании следовой реакции этот эффект сохранялся в течение всего срока контрольного наблюдения.**

**Ключевые слова:** преждевременная эякуляция, НейроДоз.

The main aim of the study was to determine the effectiveness of a multi-component therapy biocomplex «NeuroDoz» in the treatment of premature ejaculation. We examined 50 patients with premature ejaculation, who were recruited at 10 clinical centers in different regions of Russia. These patients received the drug «NeuroDoz», take 2 capsules 2 times a day for 1 month, followed by the reference observation for 1 month. In the test group patients, symptomatic improvement was achieved in 45 (90%) of 50 patients to 4-week observation target date. In assessing the impact of the drug on a variety of symptoms was found that the drug significantly increased by 2 times the average time of intercourse, orgasm increases the brightness, reduces the severity of psychosomatic component and has a positive effect on all components of the copulatory cycle. This effect persisted throughout the period of follow up.

## Введение

Ускоренное семяизвержение/Преждевременная эякуляция (ПЭ) представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему, так как серьезно влияет на качество жизни обоих партнеров, оказывая неблагоприятное воздействие на сексуальные взаимоотношения между ними, а также вызывает у мужчин снижение самооценки и качества жизни.

В зависимости от времени возникновения выделяют две формы ПЭ: первичная (изначальная) и вторичная (приобретенная) (Сегал А.С., Пушкарь Д.Ю., 2006). Существует гипотеза о том, что в основе первичной ПЭ лежат нейрогенные нарушения, выражающиеся в гиперчувствительности головки полового члена и повышенной возбудимости эякуляторного центра, в то время как вторичная ПЭ чаще

всего связана с воспалительным процессом в органах репродуктивной системы (Аляев Ю.Г. с соавт., 2004). Хотя при воспалении семенных пузырьков чаще возникает феномен замедленной эякуляции, что свидетельствует о замедлении проводящих процессов в зоне семенных пузырьков. Тем не менее, четкой дифференцировки этих двух форм ПЭ в настоящее время нет. Более того, многофакторность

феномена ускоренного семяизвержения и выраженная психосоматическая отягощенность позволяют рассматривать ПЭ в качестве полиэтиологического психосоматического синдрома.

Возникающие у части больных, длительно страдающих ПЭ, нарушения эрекции, связаны в основном с психологическими факторами (Калинченко С.Ю. и соавт., 2003).

В некоторых случаях ЭД (эректильная дисфункция) может быть причиной ПЭ, так как нестойкая эрекция не позволяет проводить полноценный половой акт, что ведет к невольному желанию пациента сознательно уменьшить время его проведения, что приводит к возникновению порочного круга, в котором эти синдромы способны усиливать и маскировать друг друга, затрудняя диагностику и лечение (Pryor J.L. et al., 2005).

На протяжении долгого времени диагностика и лечение преждевременной эякуляции, в отсутствие удовлетворительной доказательной базы, была в значительной степени субъективной, а в лечении преобладали традиционные методы и эмпирические находки. Вместе с тем, к началу XXI века для лечения ПЭ был предложен и внедрен ряд достаточно эффективных методов лечения ПЭ, таких как психотерапия, преимущественно в форме секс-терапии, аппликации местноанестезирующих средств, терапия антидепрессантами, терапия ингибиторами обратного захвата серотонина, интракавернозные инъекции вазоактивных препаратов и даже оперативное лечение: циркумцизия, френулотомия, денервирующие операции (Hatzimouratidis K., et al., 2010). В настоящее время, несмотря на множество консервативных методов лечения, их эффективность по данным различных авторов (Щербаков Д.В., 2011; Сегал А.С., Пушкарь Д.Ю., 2006 и др.) колеблется в диапазоне от 40 до 80%. В частности, при анализе результатов исследований эффективности препаратов первой линии терапии

ПЯ селективных ингибиторов обратного захвата серотонина показали, что они достоверно способны продлевать длительность полового акта (Hatzimouratidis K., et al., 2010). В то же время известно, что эти препараты отрицательно влияют на качество эрекции и снижают либидо, поэтому использование их у больных с ПЭ часто осложняется выраженной побочной симптоматикой. Имеющиеся данные о возможности использования ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа при лечении больных с ПЭ демонстрируют увеличение длительности полового акта на фоне приема этих препаратов, причем по некоторым данным эффективность комбинированного действия при наличии первичной ПЭ составляет 90,9%, а у больных с вторичной ПЭ – 31,8% (Щербаков Д.В., 2011).

Отсутствие единых стандартов терапии ускоренного семяизвержения и выраженные побочные эффекты имеющихся в арсенале врача средств обуславливают актуальность диагностического поиска и появления на фармацевтическом рынке новых препаратов, содержащих в составе активные компоненты, способные влиять на качество семяизвержения у мужчин.

В этой связи поиск новых лекарственных средств для лечения преждевременной эякуляции является сегодня актуальной задачей.

Многокомпонентный биокомплекс (БАД) «НейроДоз» является одним из средств, которое разрабатывалось непосредственно для решения проблемы преждевременной эякуляции.

В состав биокомплекса «НейроДоз» входят следующие действующие вещества, которые известны своими отдельными свойствами и в той или иной степени способны оказывать влияние на клиническую симптоматику ускоренного семяизвержения.

**Тирозин (α-амино-β-(п-оксифенил) пропионовая кислота)** – входит в состав множества природных белков и ферментов, является предшественником синтеза катехоламинов (дофамин,

адреналин, норадреналин), тиреоидных гормонов и пигмента меланина. L-тирозин уменьшает проявление симптомов депрессии, снимает стресс и активно участвует в метаболизме серотонина, ключевой молекулы регуляции семяизвержения.

**Фенилаланин (α-амино-β-фенилпропионовая кислота)** является незаменимой аминокислотой, участвующей в ряде важнейших биохимических процессов в организме, увеличивает субпопуляцию эндорфинных рецепторов и стимулирует выработку эндогенных эндорфинов.

**5-гидрокситриптофан (5-НТФ)** – аминокислота, является прекурсором нейротрансмитера серотонина и промежуточным веществом в метаболизме триптофана, одна из важнейших аминокислот. В некоторых странах используется как монопрепарат антидепрессивного действия и как вещество для лечения с бессонницей.

**L-Глютамин** – азотсодержащая органическая аминокислота, необходимая для нормальной жизнедеятельности. Участвует в обмене белков и витаминов, активизирует умственную деятельность, помогает концентрировать внимание, улучшает память и настроение, применяется в качестве эффективного антистрессового фактора.

**Витамин В<sub>6</sub>** входит в состав многих ферментов, активизирующих его действие и катализирующих разнообразные превращения аминокислот и некоторых других азотистых соединений.

**Магний** – является структурным компонентом около 300 ферментов. Участвует в биосинтезе многих белков, необходимых для осуществления реакции активирования аминокислот, а также ряда витаминов.

Согласно предварительным данным, по результатам проведенного плацебо-контролируемого исследования с участием 43 мужчин с ПЭ в возрасте от 24 до 67 лет (37,9±1,2) и получавших терапию препаратом «НейроДоз» в течение 3 мес. выявлена эффективность



данного комплекса при лечении различных форм преждевременной эякуляции. Так в исследуемой группе у 23 пациентов (67,8%) в результате проведенного трехмесячного лечения препаратом «НейроДоз» продолжительность фрикционного периода полового акта увеличилась в среднем с 0,9 до 3,5 минут ( $p < 0,05$ ). При этом у 58,7% пациентов ( $p < 0,05$ ) количество неудачных половых актов, сопровождаемых ПЭ, снизилось, и сексуальная жизнь нормализовалась (Тер-Аванесов Г.В., 2011).

Настоящее исследование было проведено для определения клинической эффективности и безопасности «НейроДоза» в лечении преждевременной эякуляции у мужчин, проходивших обследование в различных регионах нашей страны.

#### Материалы и методы

Исследовательскую группу составили 50 пациентов в возрасте от 19 до 56 лет (ср.  $36,2 \pm 8,64$  лет) с диагностированным ускоренным семяизвержением по данным сексологического тестирования, лабораторных анализов, инструментальных методов диагностики, имеющие длину полового акта менее 2 минут, которые наблюдались согласно протоколу исследования в 9 клинических центрах, находящихся в различных регионах нашей страны (Москва, Екатеринбург, Санкт-Петербург, Казань, Омск, Томск, Краснодар, Ростов-на-Дону). Набор пациентов был распределен таким образом, чтобы в одном клиническом центре по данному протоколу не наблюдалось более 5–7 пациентов.

В сформированной клинической группе 21 мужчина (42%) состоял в зарегистрированном браке, остальные в браке не состояли. Стаж специфических жалоб у пациентов исследуемой группы составлял от 5 месяцев до 10 лет. Часть пациентов (17 мужчин) ранее получали терапию по поводу ПЯ, включавшую анестетики местного применения, ингибиторы ФДЭ-5, психотерапию, технику управле-

ния половым актом и терапию хронического простатита.

В соответствии с критериями включения у пациентов данной группы в анамнезе не было выявлено перенесенных оперативных вмешательств на органах мочеполовой системы и исключены психические, инфекционные, воспалительные, эндокринные и анатомо-физиологические факторы ускоренного семяизвержения.

Все пациенты в качестве монотерапии получали препарат «НейроДоз», капсулы, 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 1 месяца, которые получали на визите 2 (8-е сутки после включения пациента и после подтверждения критериев включения и невключения в исследование), с последующим контрольным наблюдением в течение 1 месяца. Наблюдение осуществлялось в течение 2 контрольных визитов, которые проводились на 28 сутки от начала терапии (3 визит) и на 28 сутки после завершения приема препарата (4 визит, 56 суток от начала исследования), для изучения последствий. Оценка эффективности проводилась изначально и на контрольных визитах с помощью анкет международного индекса копулятивной функции (МКФ), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), анкеты возрастного андрогенного дефицита (AMS) и шкалы Ts-VAS. На каждом визите выполнялись физикальный осмотр, анкетирование, на 1 и 4 визитах выполнялись ТРУЗИ. Согласно протоколу, на 3 и 4 визитах выполнялось исследование заполненного дневника сексуальной жизни, а также исследование эффективности терапии врачом и пациентом. Контроль безопасности продолжительного приема препарата проводился на 4 визите (56 суток с момента включения пациента в исследование) путем выявления нежелательных явлений и побочных эффектов, а также изменений показателей общих анализов крови и мочи, а также биохимического анализа крови.

Полученные результаты оформлялись в регистрационные карты

пациентов, и обрабатывались программами Microsoft Office Excel 2007 и Statistica Biostat v. 6.3.

#### Результаты

Все пациенты исследуемой группы полностью завершили клиническое исследование согласно протоколу. Случаев досрочного завершения выявлено не было. В течение всего периода наблюдения у 1 пациента на 3 визите было выявлено 1 нежелательное явление (головная боль), которое, согласно протоколу, было квалифицировано как легкое, со средней связью (2 балла) с приемом препарата, которое не помешало пациенту продолжить прием препарата и завершить исследование согласно протоколу.

При анализе сводных таблиц были получены следующие результаты.

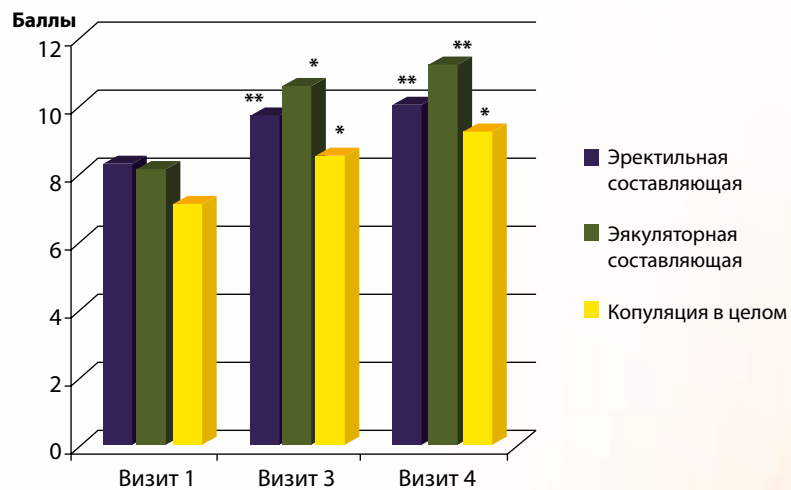
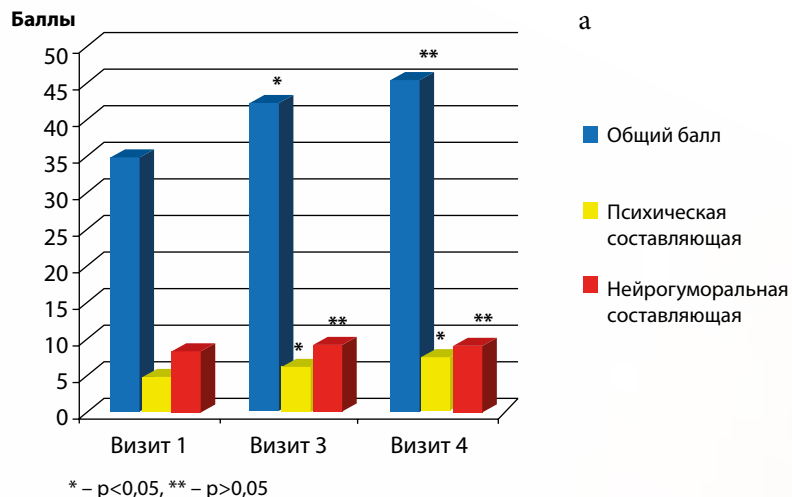
Данные анкеты МКФ свидетельствуют о выраженном и статистически достоверном ( $p < 0,0001$ ) увеличении общего количества баллов в домене «Психосоматические явления», «Эякуляторная составляющая» ( $p < 0,0001$ ) к 30 контрольным суткам с начала приема препарата ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, значительное повышение количества баллов отмечалось и в доменах «Нейрогуморальные явления» и «Эректильная составляющая», но выявленные изменения были статистически незначимыми ( $p = 0,149$  и  $p = 0,08$  соответственно). Подобная тенденция сохранилась и при обследовании пациентов в более поздние сроки, в том числе и после завершения исследования, только в большинстве своем зафиксированные изменения были статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ). Более наглядно динамика изменений по анкете МКФ представлена на рисунке 1 (а, б).

По данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) также были получены результаты, подтверждающие клиническую эффективность препарата «НейроДоз» в снижении выраженности психосоматического компонента преждевременной эякуляции, причем положительная динамика была

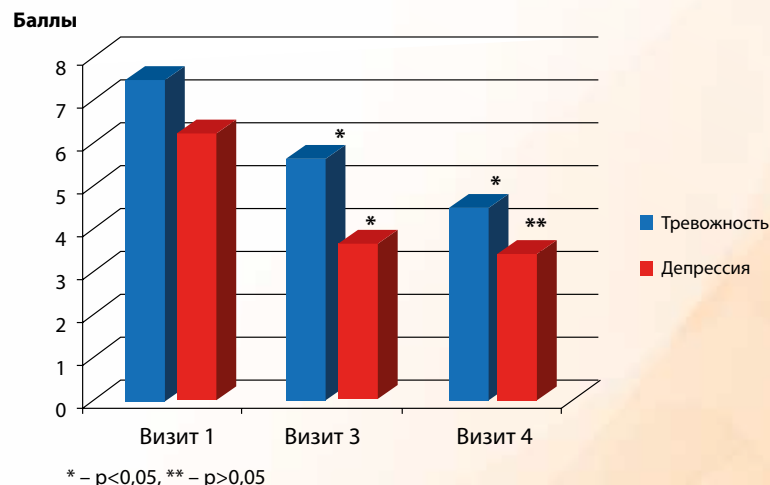
отмечена также к 30 суткам наблюдения (3 визит). Выявленные изменения были статистически значимыми ( $p < 0,0001$ ) по тревожной и депрессивной составляющим. Подобная динамика сохранялась и в период динамического наблюдения (4 визит), причем выявленные изменения были статистически значимыми для тревожного компонента ( $4,44 \pm 2,35$ ,  $p = 0,022$ ) и статистически недостоверными для депрессивного ( $3,37 \pm 3,09$ ,  $p = 0,599$ ). Графически это представлено на рисунке 2. Относительно первоначальных данных общая выраженность психосоматического компонента снизилась практически в 2,0 раза.

Анализ данных анкеты AMS выявил статистически достоверное снижение общего количества баллов к визиту 3 ( $p < 0,0001$ ) и визиту 4 ( $p = 0,044$ ), которое составило 22,8 и 20,97 соответственно против исходного 31,32. Эти данные косвенно подтверждают дальнейшее уменьшение психосоматической отягощенности имеющейся проблемы, за счет продолжительного последствия.

По данным проведенного исследования, где чувствительность головки полового члена и красочность оргазма оценивались по шкале Ts-VAS, были выявлены следующие изменения, которые графически представлены на рисунке 3. Согласно полученным данным, к моменту завершения приема терапии в исследуемой группе снижения чувствительности головки полового члена выявлено не было, но при этом отмечено статистически достоверное повышение яркости оргастических ощущений на фоне приема «НейроДоза» (с  $4,15 \pm 1,6$ , до  $6,0 \pm 1,71$ ,  $p < 0,0001$ ). В период исследования последствия препарата было выявлено некоторое снижение чувствительности головки полового члена и дальнейшее повышение уровня яркости оргазма, но изменения были статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ). Исследование продолжительности полового акта по данным дневников сексуальной жизни в исследуемой группе выявило статистически достоверное увеличение времени сексуального контакта (с  $1,4 \pm 1,61$  до  $3,14 \pm 1,55$  минут,  $p < 0,0001$ ). В периоде последствия среднее время сексуального контакта в груп-



**Рисунок 1 (а, б).** Динамика изменений составляющих копулятивного цикла, по данным анкеты МКФ



**Рисунок 2.** Динамика изменений качества мочеиспускания по данным анкеты HADS

пе составило  $4,06 \pm 1,74$  минуты ( $p = 0,006$ ). Таким образом, препарат достоверно увеличивает время сексуального контакта, что графически представлено на рисунке 4.

Статистически достоверное увеличение яркости оргастических ощущений ( $p < 0,0001$ ) и достоверное увеличение времени полового акта на фоне терапии

( $p < 0,0001$ ) являются, пожалуй, самыми важными эффектами «НейроДоза», которые позволяют значительно улучшить качество сексуальной жизни у исследуемых пациентов, что подтверждено оценкой пациентов и врачей исследователей, которая проводилась на 3 и 4 визитах. Согласно полученным данным, положительный эффект от терапии отметили 45 пациентов из 50 (90,0% пациентов). Согласно критериям эффективности терапии, у 12% пациентов положительный эффект был выраженным, то есть сопровождался увеличением продолжительности сексуального контакта по времени на 50% и более и сопровождался повышением яркости оргазма по шкале Ts-VAS более чем на 3 балла от исходного уровня ( $p = 0,006$ ). У 78,0% пациен-

тов эффект терапии оценивался как хороший, так как положительные изменения были менее выражены и в большинстве своем статистически недостоверны ( $p = 0,015$ ). И лишь 5 пациентов исследуемой группы (10%) к моменту завершения терапии отметили отсутствие эффекта от ее проведения. Графически полученные данные представлены на рисунке 5.

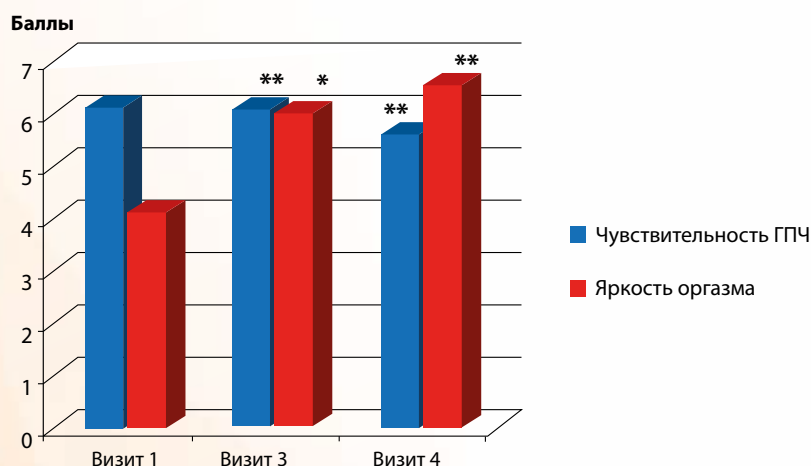
Еще одним немаловажным аспектом исследования являлось исследование безопасности препарата во время приема и при изучении последствия в течение 1 месяца после завершения терапии. Анализ проводился на основе исследований общих анализов крови и мочи, биохимического анализа крови, а также анализа нежелательных явлений. Согласно полученным данным существен-

ных изменений основных параметров в анализах крови и мочи (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты, СОЭ, тромбоциты, печеночные пробы, глюкоза и т.д.) на 1 и 4 визитах зафиксировано не было, а полученные данные находились в пределах индивидуальных суточных колебаний.

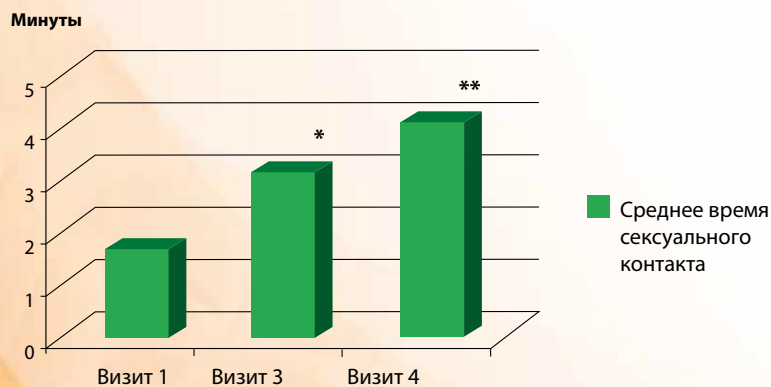
### Обсуждение результатов

На фоне приема препарата «НейроДоз» было отмечено значительное и статистически достоверное увеличение количества баллов, характеризующих все составляющие копулятивного цикла по данным анкеты МКФ. Это может быть объяснено комбинированным действием компонентов препарата, которые активируют ряд биохимических реакций, активно участвуют в метаболизме серотонина, уменьшают выраженность психосоматической отягощенности, тем самым нормализуя сексуальную жизнь у исследуемых пациентов. Выраженность психосоматического компонента также достоверно уменьшалась на 41,27% по тревожному компоненту ( $p = 0,022$ ) и на 46,17% по депрессивному ( $p < 0,0001$ ). Общее количество баллов по данным опросника возрастного андрогендефицита (AMS) статистически значимо снизилось на 32% ( $p = 0,044$ ), что косвенно подтверждает уменьшение психосоматической отягощенности на фоне приема препарата. Изменения чувствительности головки полового члена в периоде последействия свидетельствует о том, что на фоне терапии «НейроДозом» пациенты учатся разбираться в проблеме ускоренного семяизвержения и при необходимости могут ее контролировать, а также управлять продолжительностью полового акта.

Препарат оказал хороший и достоверный клинический эффект, хорошо переносился пациентами и показал себя достаточно безопасным. Согласно полученным данным, существенных изменений основных параметров формулы крови и мочи, а также биохимических показателей крови в анализах на 4 визите, по сравнению с исходными данными зафиксировано не было, а полученные данные находились в пределах индивидуальных



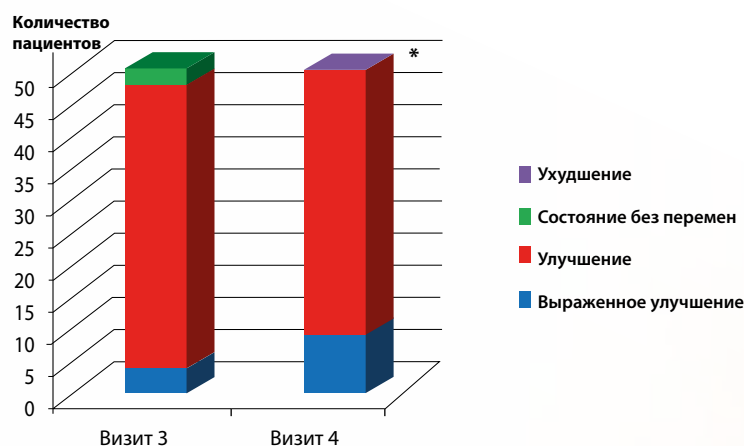
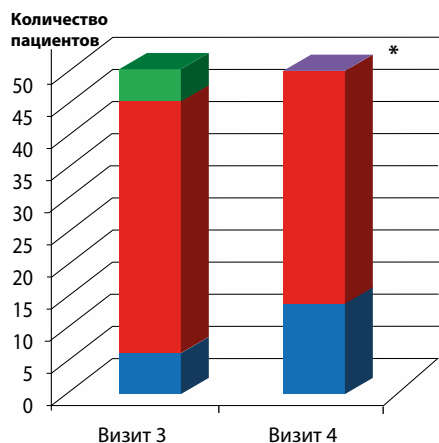
**Рисунок 3.** Динамика изменений чувствительности головки полового члена (ГПЧ) и яркости оргазма по шкале Ts-Vas



\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p > 0,05$

**Рисунок 4.** Динамика субъективных изменений продолжительности полового акта





### А. Оценка эффективности терапии пациентом

### Б. Оценка эффективности терапии врачом

Рисунок 5. Оценка эффективности терапии пациентом (А) и врачом (Б)

суточных колебаний. Зафиксированное единственное нежелательное явление – головная боль у 1 пациента (2%), имеет среднюю связь с приемом препарата и возникло, по всей видимости, вследствие индивидуальной непереносимости какого-либо из компонентов препарата, что не помешало пациенту завершить исследование согласно протоколу.

#### Заключение

Таким образом, препарат «НейроДоз» оказался эффективным средством терапии преждевременной эякуляции, который хорошо

переносится пациентами, ослабляет психосоматическую отягощенность, достоверно увеличивает время полового акта и повышает красочность оргазма, а также оказывает минимальные побочные реакции и существенно повышает качество сексуальной жизни.

Положительным аспектом терапии препаратом «НейроДоз» также является и наличие продолжительного последствие после завершения приема препарата, которое сохраняется не менее 1 месяца после завершения приема и объясняется тем, что на фоне терапии «НейроДозом» пациенты легче справляются

ся с управлением половым актом и с проблемой в целом.

Учитывая полученные клинические данные, повышение качества сексуальной жизни и выраженное последствие данный препарат можно рекомендовать в качестве средства как для монотерапии преждевременной эякуляции любой формы, так и, при необходимости, возможна его тактическая комбинация с другими немедикаментозными средствами или способами, управления половым актом, например, с помощью техники стоп/старт, упражнениями для укрепления мышц тазового дна, презервативами и другими средствами. ■

#### Список литературы

1. Сегал А.С., Пушкарь Д.Ю. Преждевременная эякуляция: определение, рабочая классификация, алгоритм обследования больных и результаты их использования. // Урология. – 2006. – №3. С. 66–69.
2. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Ахвледиани Н.Д. Хронический простатит и копулятивные нарушения // Врач. Сословие. – 2004. – №5–6. – С. 6–8.
3. Калинин С.Ю., Роживанов Р.В. Современные подходы к изучению преждевременной эякуляции // Сексология. – 2003. – №11. – С. 2–7.
4. Pryor J.L., Althof S.E., Steidle C., Miloslavsky M., Kell S. Efficacy and tolerability of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation // J Urol 2005; 173 (4): 201, 740.
5. Hatzimouratidis K., Amar E., Eardley I., Giuliano F., Hatzichristou D., Montorsi F., Vardi Y., Wespe E. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. EURURO-3367; 2010, No. of Pages 7–9.
6. Щербаков Д.В. Диагностика и лечение преждевременной эякуляции, сочетающейся с эректильной дисфункцией. Дисс. кандидата мед. наук, Москва, 2011.
7. Тер-Аванесов Г.В. Эффективность препарата НейроДоз у мужчин с преждевременной эякуляцией. Клиническое пособие для врачей. Пенткрофт фарма, 2012. – С. 2–11.

# Obesity is associated with increased risk of invasive penile cancer



Kerri T. Barnes<sup>1</sup>, Bradley D. McDowell<sup>2</sup>, Anna Button<sup>2</sup>, Brian J. Smith<sup>3</sup>, Charles F. Lynch<sup>2,4</sup> and Amit Gupta<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Department of Urology, University of Iowa, Iowa City, IA, USA

<sup>2</sup> Holden Comprehensive Cancer Center, University of Iowa, Iowa City, IA, USA

<sup>3</sup> Department of Biostatistics, University of Iowa, Iowa City, IA, USA

<sup>4</sup> Department of Epidemiology, University of Iowa, Iowa City, IA, USA

**Background.** To validate the association between obesity and penile cancer at a population level, we conducted a matched case-control study linking the Iowa Department of Motor Vehicles Drivers' License Database (DLD) with cancer surveillance data collected by the State Health Registry of Iowa (SHRI).

**Methods.** All men diagnosed with invasive penile squamous cell carcinoma from 1985 to 2010 were identified by SHRI. Two hundred sixty-six cancer cases and 816 cancer-free male controls, selected from the Iowa DLD, were matched within 5-year age and calendar year strata. Body mass index (BMI) was calculated using self-reported height and weight from the DLD.

**Results.** Conditional logistic regression was used to evaluate the association between BMI and the risk of developing invasive penile cancer. Obesity was significantly associated with an increased risk of developing penile cancer. For every five-unit increase in BMI the risk of invasive penile cancer increased by 53% (OR 1,53, 95% CI 1,29–1,81, p<0,0001).

**Conclusion.** We previously reported an association between obesity and higher risk of invasive penile cancer and advanced cancer stage at diagnosis in a hospital-based retrospective study. This population-based study confirms an association between obesity and invasive penile cancer.

**Keywords:** Penile cancer, Obesity, Epidemiologic study, Case control study.

*Open Access* This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Background

Penile cancer accounts for 0,4–0,6% of malignancies in the United States and Western Europe [1]. Lack of neonatal circumcision, poor genital hygiene, phimosis, human papilloma virus (HPV) infection and smoking are all risk factors for invasive penile cancer [2]. In a hospital-based retrospective study, we reported an association be-

tween obesity and higher risk of having invasive penile cancer after controlling for race and smoking status [3]. In order to validate the association between obesity and penile cancer at the population level, we conducted a matched case-control study linking the Iowa Department of Motor Vehicles Drivers' License Database (DLD) with the State Health Registry of Iowa (SHRI), which is a member of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program [4].

## Methods

Institutional Review Board approval was obtained for this study. Cancer cases were ascertained by the SHRI as part of its surveillance mandate. All male Iowa residents diagnosed at 18+ years of age between 1985 and 2010 with microscopically-confirmed invasive penile squamous cell carcinoma were identified. These criteria yielded an initial cohort of 278 cases. The DLD was obtained from the Iowa Department of Motor Vehicles. This database

contains full name, date of birth, license issue date, and self-reported height and weight. Each person in the database may have multiple records that correspond to successive license renewals.

Data from the SHRI (for diagnoses made between 1985 and 2010) and the DLD (for licenses issued in 1985, 1993, 2008 and 2012) were linked using full name, social security number and date of birth. Of the 278 initially identified penile cancer cases, 266 (96%) were successfully matched to one or more records in the DLD. A control group of males were randomly selected from the Iowa DLD, and SHRI records were checked to confirm that these men had not been diagnosed with cancer. These controls were randomly selected from within 5-year calendar year strata from 1985 to 2012 (according to time of diagnosis for cases and time of DL issuance for controls) and 5-year age strata for ages 30 through 90+. Matching was done in a 3:1 ratio, yielding 798 controls.

Body mass index (BMI) was calculated using self-reported height and

Table 1. Summary of the number and timing of drivers' licenses available for penile cancer cases relative to diagnosis

DL Issued	N	Number of licenses		Years to closest license	
		Mean (SD)	Range	Mean (SD)	Range
Before diagnosis	262	1,5 (0,7)	1–4	8,8 (6,7)	0–25
After diagnosis	90	1,3 (0,6)	1–4	6,6 (5,6)	1–22
Before or after	266	1,9 (0,9)	1–5	6,6 (5,9)	0–25

weight from the DLD and categorized as at or below normal weight (<25), overweight (25–29,9), or obese (≥30) according to World Health Organization (WHO) criteria [5]. Because DL issuance dates (and corresponding BMIs) do not often coincide closely with dates of diagnoses (Table 1), linear mixed effects regression was used to estimate BMI at the time of diagnosis for each case. All available BMIs calculated from the DLD information were included in the regression analysis and modeled as a function of (1) fixed effects for linear temporal trends prior to and after diagnosis and (2) random effects for case-specific mean differences. The regression-derived estimates of BMI at diagnosis were then used in the subsequent analysis of cancer risk. This was not necessary for controls since their BMIs were calculated directly from DLs selected to coincide with the diagnosis dates of their matched cases. Conditional logistic regression was used to evaluate the association between BMI and risk of developing invasive penile cancer, while adjusting for the 5-year age and calendar year matching strata which controlled for changes in association over time. Estimated effects of BMI are reported as odds ratios, along with 95% confidence intervals. All statistical tests were two-sided and assessed for significance at the 0,05 level.

### Results

The mean age of cases and controls were 68,3 and 69,3 years, respectively. In the mixed effects regression analysis for penile cancer patients, BMIs increased at an estimated rate of 1,0 unit every 10 years (95% CI 0,7–1,3;  $p < 0,0001$ ). A non-significant decreased rate of 0,1 units (95% CI -0,4–0,5;  $p = 0,52$ ) was estimated for the change in BMI after diagnosis.

Penile cancer cases were significantly more likely to be overweight or obese

as compared to controls (Table 2). Based on conditional logistic regression, as compared to men with a normal weight (BMI < 25), the risk of invasive penile cancer increased with increasing obesity, with an odds ratio of 2,64 (95% CI 1,81–3,86;  $p = 0,0103$ ) for overweight men and 3,24 (95% CI 2,07–5,08;  $p = 0,0002$ ) for obese men. When BMI was treated as a continuous variable, the risk of invasive penile cancer increased by an estimated 53% (OR 1,53, 95% CI 1,29–1,81,  $p < 0,0001$  for every five-unit increase in BMI (Table 2)).

A sensitivity analysis was performed to assess the effect of using regression-derived estimates of BMI at diagnosis. This was accomplished by repeating the risk analysis using observed BMIs from the subset of cases who had DL issue dates prior to and within 5 years of diagnosis. Estimated odds ratios were higher in the sensitivity analysis, albeit with wider confidence intervals; thus suggesting that risk estimates are not artificially inflated by the use of case-estimated BMIs.

### Discussion

In this population-based case-control study, we found increasing BMI was associated with higher risk of developing invasive penile cancer. These results are consistent with our previous hospital-based study, which showed the odds of having invasive penile cancer doubled with each five-unit increase in BMI [3]. To our knowledge, this is the first population-based case-control study investigating the role of BMI in penile cancer incidence. Strengths of this study include the ability to capture a large number of penile cancer cases given its rarity and utilizing two large population-based databases (SHRI and the Iowa DLD) which are not subject to referral bias.

The link between obesity and cancer is gaining acceptance and it was recently reported that 3,6% of all new cancers

in 2012 were attributable to high BMI [6]. We hypothesize the association as it relates to penile cancer is secondary to obesity-related mechanisms such as impaired genital hygiene and self-examination, buried penis with smegma accumulation and functional phimosis; all risk factors for development of penile cancer. Obesity may also lead to diabetes, which increases the risk of phimosis and the risk of penile cancer [7]. Other, more systemic obesity-associated carcinogenesis mechanisms, such as chronic inflammation, oxidative stress and insulin resistance may also play a role in the development of penile cancer [8].

This study is limited by the inability to control for other risk factors of penile cancer such as circumcision status, smoking history and race. As circumcision is not associated with obesity, and 93% of Iowa residents are Caucasian [9], these factors are unlikely to confound these results. Also, smoking is inversely associated with obesity [10], and any confounding due to smoking will bias the study towards the null and unlikely to explain our findings. Furthermore, in our previous case series these factors were controlled for and an association was still found [3]. A second limitation is the use of self-reported height and weight. This has been reported to underestimate obesity prevalence's in men [11]; however, this underreporting should be consistent between cases and controls and will bias the study towards the null, minimizing the difference seen. Therefore, our results could actually underestimate the effects of obesity on penile cancer risk. Furthermore, the use of the Iowa DLD as a population-based sampling frame has been shown to include 97% of men on the state's tumor registry, therefore not excluding the less affluent who may be at highest risk of penile cancer [12]. Finally, temporal differences in BMI and the time of diagnosis necessitated the use of case-estimated



Table 2. BMI summary statistics for cases vs controls. For cases, the predicted date-of-diagnosis BMI was used

	Cases	Controls	OR (95% CI)	p-value
Body Mass Index Categories	N (%)	N (%)		
<25	44 (16,5)	279 (35,0)	1,0	Ref
25–29,9 (overweight)	153 (57,5)	377 (47,2)	2,64 (1,81–3,86)	0,0103
≥30 (obese)	69 (26,0)	142 (17,8)	3,24 (2,07–5,08)	0,0002
	Mean (SD)	Mean (SD)		
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	28,4 (3,6)	26,8 (4,5)	1,53 (1,29–1,81)*	<0,0001

\*Estimated effect for a 5-unit increase in BMI as a continuous variable

ed BMIs; however, a sensitivity analysis indicated that this did not artificially inflate risk estimates.

### Conclusions

Many adverse health consequences result from obesity, including increased risk for several cancers. This study shows that obesity is associated with an increased risk of developing invasive penile cancer. Penile cancer is a morbid condition and therapeutic options for advanced cancer are limited. Obesity may represent a modifiable risk factor for the development of penile cancer. Greater emphasis on education of obese men about this risk might encourage weight loss and persuade them to perform periodic genital self-examination and seek care early.

### Abbreviations

BMI, body mass index; DLD, drivers' license database; HPV, human papilloma virus; SEER, surveillance, epidemiology, and end results; SHRI, State

Health Registry of Iowa; WHO, World Health Organization.

### Acknowledgements

None.

### Funding

This work was made possible by the University of Iowa Holden Comprehensive Cancer Center Population Research Core which is supported in part by P30 CA086862 and the Iowa Cancer Registry which is supported in part by HSN261201000032C.

### Availability of data and materials

Data will be shared if requested to the extent allowed by the State Health Registry of Iowa (<http://www.public-health.uiowa.edu/shri/>).

### Authors' contributions

KTB participated in project design and development, data collection/management, and manuscript writing/editing. BDM participated in project design and development, data collection/management, data analysis, and

manuscript editing. AB participated in project design and development, data collection/management, data analysis, and manuscript editing. BJS participated in project design and development, data collection/management, data analysis, and manuscript editing. CFL participated in project design and development and manuscript editing. AG participated in project design and development, data collection/management, data analysis, and manuscript writing/editing. All authors have read, edited and approved the final version of the manuscript.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Consent for publication

Not applicable.

### Ethics approval and consent to participate

Approval was obtained for this study from the University of Iowa Institutional Review Board. ■

### References

1. Siegal R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64: 9–29.
2. Daling J., Madeleine M., Johnson L., et al. Penile cancer: importance of circumcision, HPV and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer.* 2005; 116: 606–16.
3. Barnes K.T., Smith B.J., Lynch C.F., Gupta A. Obesity and invasive penile cancer. *Eur Urol.* 2013; 63: 588–9.
4. State Health Registry of Iowa. Iowa Cancer Registry. <http://www.public-health.uiowa.edu/shri/>. Accessed 9 October 2014.
5. World Health Organization. Global Database on Body Mass Index. BMI Classification. [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). Accessed 9 October 2014.
6. Arnold M., Pandeya N., Byrnes G., et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 36–46.
7. Bromage S., Crump A., Pearce I. Phimosis as a presenting feature of diabetes. *BJU Int.* 2008; 101: 338–40.
8. Basen-Engquist K., Chang M. Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr Oncol Rep.* 2011; 13: 71–6.
9. U.S. Census Bureau. State and County Quick Facts. <http://quickfacts.census.gov/qfd/states/19000.html>. Accessed 1 November 2014.
10. Flegal K., Troiano R., Pamuk E., Kuczmarski R.J., Campbelle S.M. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *NEJM.* 1995; 333: 1165–70.
11. Morris D., Schubert S., Ngo D., Moore J.M. DMV records are valuable for monitoring obesity in Oregon. Oregon Health Authority Environmental Public Health Tracking. [http://public.health.oregon.gov/HealthyEnvironments/TrackingAssessment/EnvironmentalPublicHealthTracking/Documents/Reports/EPHT\\_DMV\\_obesity\\_tracking.pdf](http://public.health.oregon.gov/HealthyEnvironments/TrackingAssessment/EnvironmentalPublicHealthTracking/Documents/Reports/EPHT_DMV_obesity_tracking.pdf). Accessed 13 December 2014.
12. Lynch C., Logsdan-Sackett N., Edwards S., Cantor K.P. The driver's license list as a population-based sampling frame in Iowa. *Am J Public Health.* 1994; 84: 469–72.

First published in magazine «BMC Urology», N16 (42), 2016, p. 1–4.

# Сандиммун Неорал и генерические препараты циклоспорина: проблема взаимозаменяемости



Е.С. Столяревич – д.м.н., доцент  
ГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, г. Москва

Целью настоящего исследования было сравнение биодоступности препаратов-генериков и оригинального препарата СуА (Сандиммун Неорал), а также исследование клинической эффективности и частоты побочных эффектов при использовании препаратов-генериков. **Материал и методы.** Было выполнено 159 полных фармакокинетических исследований у 115 пациентов после АТП (71 – после приема Неорала и 88 – на фоне приема препаратов-генериков) с определением концентрации СуА до приема, через 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 и 10 часов после приема СуА. Для оценки клинической эффективности препарата СуА были проанализированы отдаленные результаты наблюдения у 500 реципиентов аллогенной почки. Длительность наблюдения составляла от 1 до 44 мес. (в среднем  $29 \pm 13$  мес.). Оценивалась частота острого отторжения и хронической трансплантационной нефропатии (ХТН), а также 3-летняя выживаемость трансплантата.

**Результаты исследования.** При сопоставимых значениях  $C_0$  основные фармакокинетические параметры, такие как  $C_{max}$  и АUC, оказались значимо ниже при приеме генериков, чем при использовании оригинального препарата (824 vs 931 нг/мл и 3984 vs 4292 нг/мл/ч. соответственно). У пациентов, принимавших препараты-генерики, частота кризов отторжения (10,6%), так же как и вероятность развития ХТН (24%), была значимо более высокой по сравнению с таковой у пациентов, получавших Сандиммун Неорал (4,1 и 14% соответственно); 3-летняя выживаемость трансплантатов составила 90% у получавших препараты-генерики и 96% у пациентов на Сандиммуне Неорале. Таким образом, данные нашего исследования продемонстрировали значительные различия между препаратами-генериками и Сандиммуном Неоралом как по важнейшим фармакокинетическим параметрам ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , АUC), так и по клинической эффективности.

**Ключевые слова:** трансплантация органов, Сандиммун Неорал и генерические препараты циклоспорина.

E.S. Stoliarevich

## Pharmacokinetic characteristics and clinical efficacy of generic cyclosporine formulations compared to Sandimmune Neoral

The current study was aimed to investigation of pharmacokinetic parameters and clinical efficacy of generic cyclosporine in comparison with Sandimmune Neoral. To evaluate the pharmacokinetic parameters of different cyclosporine formulations, 159 comprehensive pharmacokinetic investigations were accomplished in 115 kidney transplant patients. 71 (45%) out of 159 pharmacokinetic studies were performed in patients treated with Neoral, whereas in 88/159 (55%) cases participants received generic cyclosporine. AUC calculations based on dosing interval concentration values were performed using linear trapezoidal rule.

Clinical efficacy of generic cyclosporine was evaluated in a retrospective study of 500 recipients that had undertaken cadaver kidney grafting since 2002 year. 304 participants were treated with Neoral and the other 196 – with generics (mainly Consupren) for at least 3 months. The prevalence of late acute rejection and of chronic allograft dysfunction was analyzed during the mean follow-up period of  $29 \pm 13$  months. The 3-years graft survival rate was calculated by Kaplan-Meyer method.

At 100–200 ng/ml maintenance concentration (estimated by  $C_0$ -concentration) the generic formulation was shown to yield significantly lower  $C_{max}$  (824 vs 931 ng/ml respectively;  $p < 0,01$ ) and АUC (3984 vs 4292 ng/ml/h respectively;  $p < 0,01$ ). Acute rejection (biopsy-proven) rate proved considerably higher in generic Cy-A than in Neoral group (10,6 vs 4,1% respectively;  $p < 0,05$ ). Chronic allograft dysfunction occurred in 14% of patients subjected to Neoral immunosuppression and in 24% of generic Cy-A recipients ( $p < 0,05$ ). 3-years graft survival equaled 90 and 96% in generic Cy-A and Neoral groups, respectively ( $p = 0,05$ ).

Conclusion: pharmacokinetic studies have shown the absorption profile of generic formulations to differ significantly from that of Neoral. Retrospective trial demonstrated higher acute rejection and chronic allograft dysfunction rates as well as lower 3-years graft survival in patients treated with generics and compared to Neoral group participants.

Использование циклоспорина А (СуА) в трансплантологии позволило в значительной степени улучшить как ближайшие, так и отдаленные результаты аллотрансплантации почки (АТП), и на сегодняшний день этот препарат входит в большинство современных протоколов иммуносупрессивной терапии (ИСТ).

Однако применение СуА в трансплантации сопряжено с целым рядом серьезных проблем, связанных в свою очередь с тем, что он является так называемым препаратом «критичной дозы».

Препараты «критичной дозы» – это лекарственные средства, у которых небольшие изменения в режиме дозирования и/или концентрации в крови могут приводить к существенному снижению терапевтического эффекта (при уменьшении дозировки и/или концентрации) или развитию токсичности (при повышении дозировки и/или концентрации).

Таким образом, СуА имеет достаточно узкое терапевтическое окно, или концентрацию, при которой уже проявляется его прямой иммуносупрессивный эффект, но еще не выражено его токсическое действие [1, 4, 5, 10, 11].

Как и все препараты «критичной дозы», СуА характеризуется следующими особенностями: узкий терапевтический диапазон; высокая вариабельность фармакокинетики как у разных больных, так и у одного и того же больного; серьезные или угрожающие жизни последствия превышения или занижения дозы. Таким образом, для адекватного мониторинга терапии СуА не всегда достаточно определять концентрацию препарата натощак, но необходимо также исследовать и другие важнейшие фармакокинетические параметры.

Использование препаратов-генериков СуА сопряжено со значительными сложностями, поскольку эти препараты могут обладать фармакокинетическими характеристиками, отличными от оригинального препарата – Сандиммуна Неорала.

Показателем, объективно отражающим экспозицию препарата, является площадь под кривой концентрация–время (AUC). Однако мониторинг концентрации препарата по этому показателю невозможно в связи с крайней трудоемкостью и дороговизной этого исследования. Рутинный мониторинг концентрации СуА предполагает исследование концентрации препарата натощак (через 12 часов после приема) –  $C_0$ , однако по данным фармакокинетических исследований, проведенных различными авторами, этот показатель плохо коррелирует с экспозицией СуА в организме [2, 11, 14–16].

Таким образом, при использовании препаратов-генериков СуА возникает два принципиальных вопроса: во-первых, идентична ли их биодоступность, под которой понимают сходство фармакокинетических параметров, оригинальному препарату и, во-вторых, наличие биоэквивалентности, то есть сходство клинической эффективности различных препаратов СуА.

Целью настоящего исследования было сравнение биодоступности препаратов-генериков и оригинального препарата СуА (Сандиммун Неорал), а также исследование клинической эффективности и частоты побочных эффектов при использовании препаратов-генериков.

### Материал и методы

Было выполнено 159 полных фармакокинетических исследований у 115 пациентов после АТП (71 – на фоне приема Неорала и 88 – препаратов-генериков) с определением концентрации СуА до приема, через 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 и 10 часов после приема СуА, а также 205 укороченных фармакокинетических исследований (114 – на фоне приема Неорала и 91 – препаратов-генериков, в том числе 54 человека получали Консупрен, 15 – Биорал, 3 – Веро-Циклоспорин) с определением концентрации СуА до приема, через 1, 2 и 3 часа после приема препарата и расчетом AUC по формуле, предложенной F. Gaspari

(1997 г.) [8]. Исследование выполнялось специфическим РИА-методом (CycloTrac SR, DiaSorin).

Помимо этого, для оценки клинической эффективности препаратов СуА были проанализированы отдаленные результаты наблюдения у 500 реципиентов аллогенной почки (412 – трупной и 88 – от живого родственного донора), прооперированных в 2002–2005 гг. и поступивших под наблюдение МГНЦ (переживших первый месяц после операции). Средний возраст пациентов составил  $37 \pm 12$  лет, длительность наблюдения – от 1 до 44 мес. (в среднем  $19 \pm 12$  мес.). 304 пациента получали Сандиммун Неорал и 196 чел. – препараты-генерики (Консупрен, Гексал, Веро-Циклоспорин, Биорал, Циклорал) в течение не менее 3 месяцев. Функцию трансплантата оценивали как удовлетворительную, если концентрация креатинина плазмы не превышала 0,13 ммоль/л, и стабильную, если этот уровень сохранялся в течение не менее 1 месяца. Дисфункцию констатировали при повышении уровня креатинина выше 0,15 ммоль/л. Диагноз острого отторжения трансплантата и хронической трансплантационной нефропатии (ХТН) ставился в соответствии с критериями Banff-классификации [21]. Хроническая циклоспориновая нефротоксичность диагностировалась по присутствию СуА-ассоциированной артериолопатии, для чего определялось количество артериол с нодулярным периферическим гиалинозом [3, 18]. «Почечная смерть» констатировалась при повышении креатинина выше 0,6 ммоль/л.

При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее  $\pm$  среднеквадратичное отклонение ( $X \pm \sigma$ ). Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах. При оценке различий средних для признаков с нормальным распределением использовался критерий Стьюдента; для признаков, распределение которых от-



лично от нормального, – критерии Манна-Уитни и Краскела-Уолиса. Результаты считались статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

Данные были обработаны при помощи статистического пакета программ SPSS.

### Результаты исследования

По результатам фармакокинетического исследования выяснилось, что фармакокинетические кривые, полученные на фоне приема препаратов-генериков, в значительной степени отличались от таковых после приема Сандиммуна Неорала как по форме, так и по значениям пиковой концентрации и по времени ее достижения (рис. 1 а, б).

При этом значения основных фармакокинетических параметров, таких как  $C_{max}$  и AUC, оказались значимо ниже при приеме генериков, чем при использовании оригинального препарата (табл. 1 и рис. 2).

Помимо этого, наблюдались значительные различия во времени достижения пиковой концентрации ( $T_{max}$ ) (рис. 3). Если у пациентов, получавших Неорал, в большинстве случаев (72%) пик концентрации достигался в течение первых 2 часов и ни в одном случае не превышал 4 часов, то у пациентов, принимавших генерики, время достижения  $C_{max}$  колебалось в диапазоне от 1 до 8 часов.

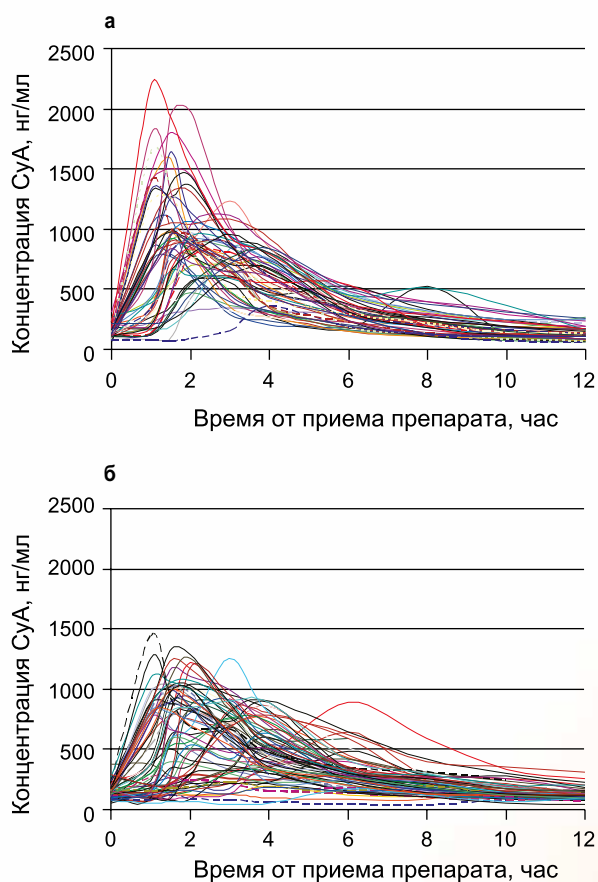
Однако поскольку группы пациентов, получавших различные препараты, могли различаться по множеству параметров, делать выводы о различиях в биодоступности этих препаратов было бы не совсем корректно.

Для проведения более точного исследования мы сравнили фармакокинетические параметры Неорала и Консупрена (наиболее часто используемого у наших пациентов препарата-генерика) у 19 пациентов, которым проводилась конверсия препаратов циклоспорина в соотношении 1:1.

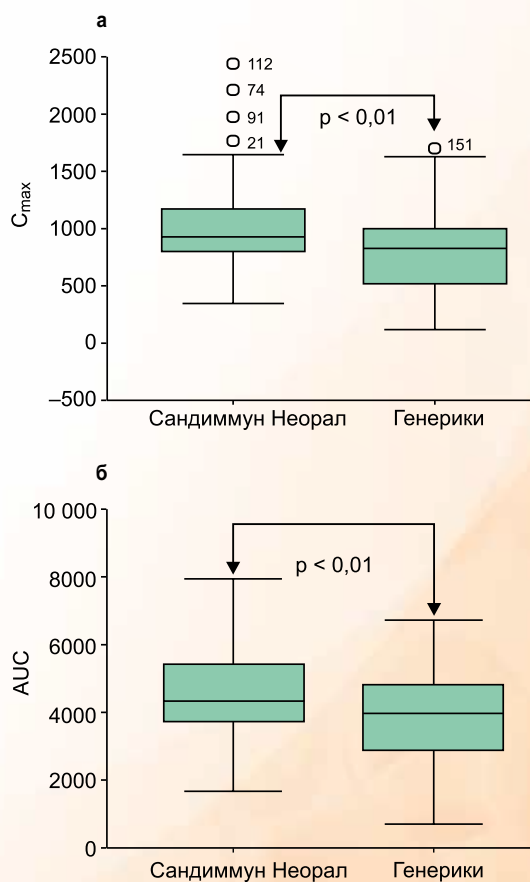
Полученные в этом исследовании кривые (рис. 4) в значительной степени различались как по форме, так и по высоте пиковой концентрации и времени ее достижения.

При этом основные фармакокинетические параметры ( $C_{max}$  и AUC) у пациентов, получавших Консупрен, оказались значимо ниже, чем при приеме Сандиммуна Неорала (табл. 2 и рис. 5).

В целом по данным фармакокинетического анализа у 45 пациентов из 159 (28%) экспозиция циклоспорина оказалась ниже рекомендуемых значений ( $< 3500$  нг/мл/ч.), из них 13 человек принимали Сандиммун Неорал и 32 пациента – препараты-генерики. При более подробном анализе выяснилось, что в условиях недостаточной концентрации циклоспорина имеет значение форма фармакокинетической кривой. Для оценки формы кривой мы анализировали соотношение пиковой и «нулевой» концентраций ( $C_{max}/C_0$ ). В тех слу-



**Рисунок 1.** Фармакокинетические кривые, полученные на фоне приема Сандиммуна Неорала (а) и препаратов-генериков (б) (n=159)



**Рисунок 2.** Средние значения  $C_{max}$  (а) и AUC (б) на фоне приема Сандиммуна Неорала и препаратов-генериков (n=152)

Таблица 1. Основные фармакокинетические параметры на фоне приема Сандиммуна Неорала и препаратов-генериков

	$C_0$	$C_{max}$	AUC
Сандиммун Неорал (n=71)	129 (109; 164)*	931 (787; 1156)	4292 (3676; 5385)
Генерики (n=88)	135 (108; 172)	824 (487; 997)**	3984 (2761; 4839)**

Примечание: \* – медиана и интерквартильный размах (здесь и далее в табл.); \*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с Сандиммуном Неоралом.

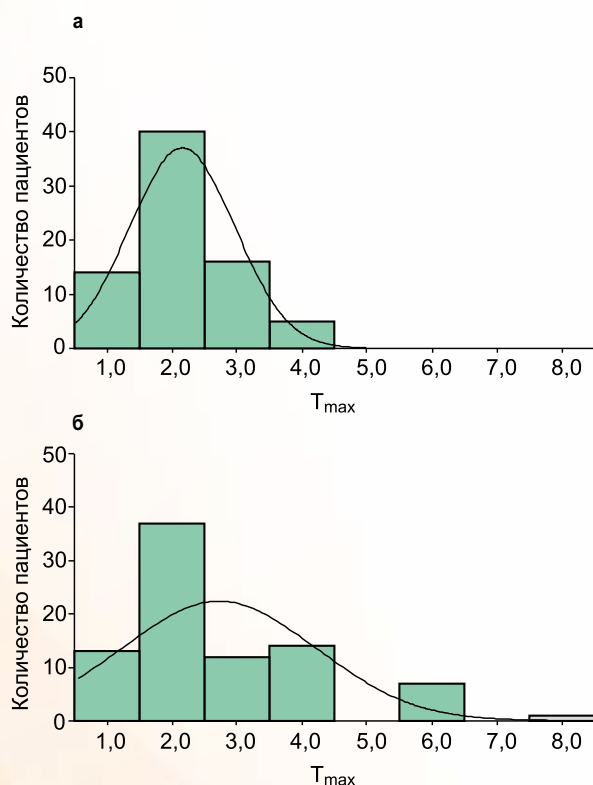


Рисунок 3. Гистограмма распределения значений времени достижения пика концентрации циклоsporина в крови на фоне приема Сандиммуна Неорала (а) и препаратов-генериков (б)

чаях, когда этот показатель не превышал 4, форма кривой оценивалась как «плоская». Выяснилось, что именно в тех случаях, когда пик концентрации отсутствовал, криз отторжения развился у 7 человек из 19 (37% больных), тогда как при правильной форме кривой ( $C_{max}/C_0 > 4$ ) даже при недостаточной экспозиции препарата частота кризов оказалась значительно более низкой (11%). При этом попытка повышения дозы СуА с целью ее коррекции у пациентов с «плоской» фармакокинетической кривой сопровождалась появлением признаков нейро-, гепато-, а в ряде случаев и нефротоксичности раньше, чем

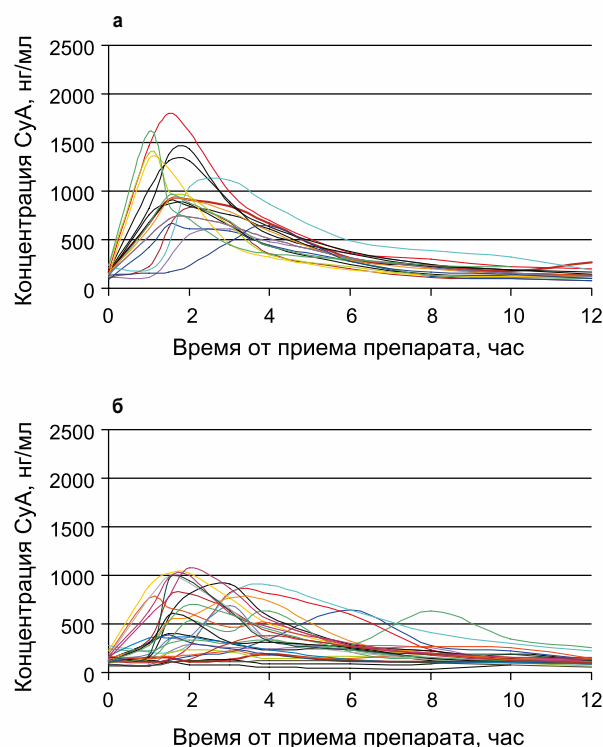


Рисунок 4. Фармакокинетические кривые, полученные на фоне приема Сандиммуна Неорала (а) и препаратов-генериков (б) при конверсии препаратов циклоsporина в соотношении 1:1

Таблица 2. Основные фармакокинетические параметры на фоне приема Сандиммуна Неорала и Консупрена при конверсии препаратов циклоsporина в соотношении 1:1

	$C_0$	$C_{max}$	AUC
Сандиммун Неорал (n=19)	128 (108; 163)	916 (830; 1112)	4183 (3494; 5296)
Консупрен (n=19)	126 (85; 138)	537 (217; 686)*	3806 (2109; 4298)

удавалось достичь оптимальных значений AUC.

У пациентов, получавших препараты-генерики, «плоская» фармакокинетическая кривая встречалась значительно чаще, чем у

пациентов, принимавших оригинальный препарат циклоsporина (68 и 18% соответственно), что сопровождалось увеличением частоты кризов отторжения в этой группе пациентов.

В целом по данным 4-летнего наблюдения частота поздних кризов отторжения у пациентов, принимавших препараты-генерики, составила 10,6%, что оказалось значимо выше по сравнению с пациентами, получавшими Сандиммун Неорал (4,1%,  $p=0,048$ ) (рис. 6).

При исследовании влияния отдельных факторов на развитие поздних кризов отторжения в регрессионной модели Кокса выяснилось, что применение препаратов-генериков циклоспорина является независимым фактором риска развития этого осложнения ( $p=0,04$ ). Развитие же позднего криза отторжения в свою очередь является значимым фактором, влияющим на отдаленные результаты АТП.

Действительно, по результатам 4-летнего наблюдения выживаемость трансплантатов составила 84%, что оказалось статистически значимо ниже, чем у пациентов, получавших Сандиммун Неорал (92%,  $p<0,05$ ) (рис. 7).

### Обсуждение результатов

Препараты-генерики циклоспорина широко используются в трансплантологии. Их применение в клинике возможно после проведения сравнительных фармакокинетических исследований на здоровых добровольцах, если более 90% фармакокинетических характеристик, полученных на фоне приема препарата-генерика, соответствует уровню 80–125% от таковых оригинального препарата [12]. Однако результаты таких исследований не могут быть в полной

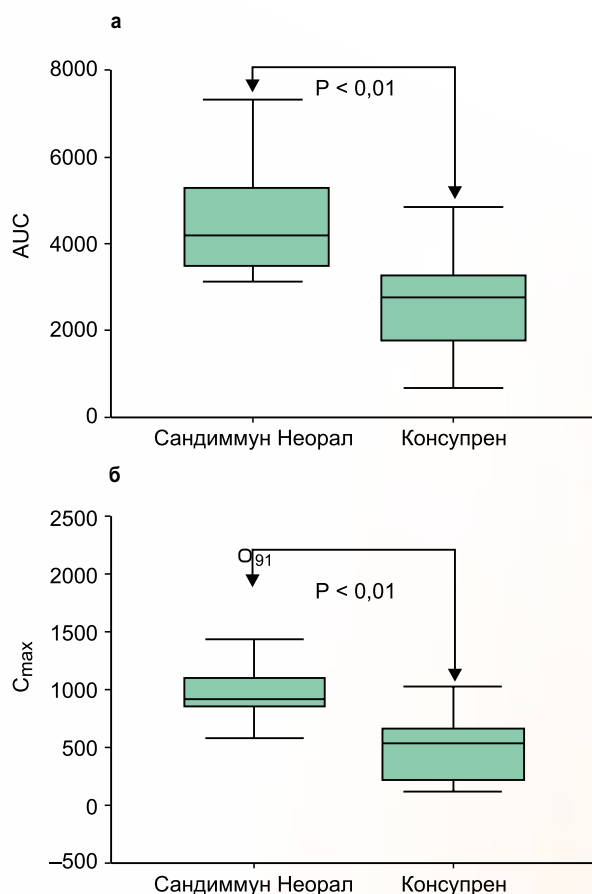
мере экстраполированы на пациентов после пересадки почки [6]. При этом проведение полноценных многоцентровых исследований невозможно, поскольку в разных странах используются различные препараты-генерики.

Тем не менее отдельные исследования, проведенные на различных препаратах, показали, что биодоступность генериков значимо ниже, чем оригинального препарата. Так, оказалось, что при приеме таких широко применяемых препаратов, как Генграф и Гексал, а также препарата Консупрен, наиболее часто использовавшегося в нашем исследовании, основные фармакокинетические параметры оказались ниже, чем на фоне приема оригинального препарата [9, 17, 20]. Эти цифры полностью согласуются с полученными нами данными.

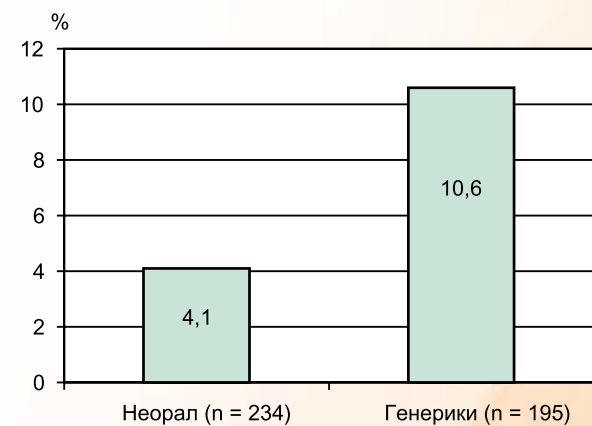
Таким образом, можно сделать следующий вывод: Сандиммун Неорал и генерические препараты циклоспорина различаются биодоступностью, то есть степенью абсорбции и скоростью, с которой циклоспорин абсорбируется из их фармацевтической формы, становясь доступным в месте действия препарата.

Различия в биодоступности препаратов СуА связаны, прежде всего, с различиями в их лекарственной форме.

Поскольку СуА является высоколипофильным веществом, его всасывание зависит от целого ряда внешних факторов, таких как состояние печени и ЖКТ, количество и свойства желчи, наличие пищи в ЖКТ и ряда других.



**Рисунок 5.** Средние значения  $C_{max}$  (а) и AUC (б) на фоне приема Сандиммуна Неорала и Консупрена при конверсии препаратов циклоспорина в соотношении 1:1

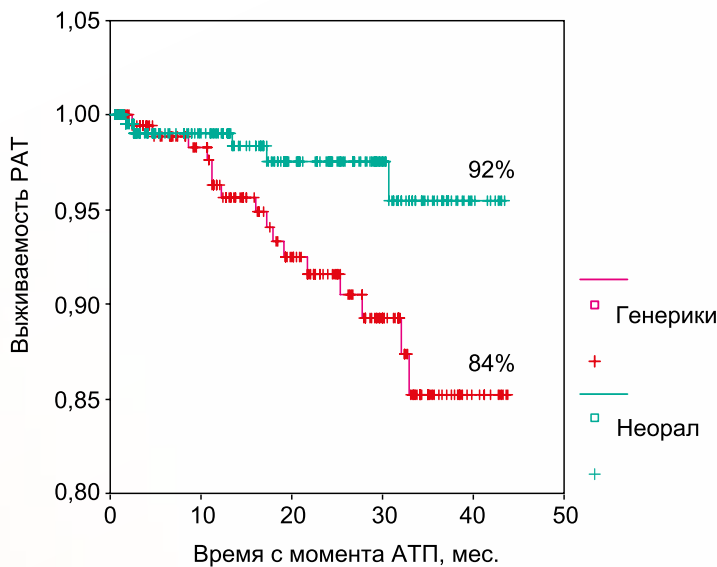


**Рисунок 6.** Частота поздних кризов отторжения у пациентов, получавших Сандиммун Неорал и генерики циклоспорина

Было доказано, что лишь использование микроэмульсионной формы СуА позволяет нивелировать эти эффекты, делая всасывание препарата стабильным и предсказуемым [19].

При этом по данным, полученным при независимой экспертизе физико-химических характеристик препаратов СуА, проведенной в Брайтонском университете и на химическом факультете МГУ, препараты-генерики не соответствуют стандарт-





**Рисунок 7.** Различия в выживаемости трансплантата у пациентов, получавших Сандиммун Неорал и генерики циклоспорина

ным параметрам, установленным для микроэмульсии.

При пероральном же приеме немикроэмульсионной формы не только снижается всасывание, но и резко увеличивается его вариабельность: количество всосавшегося препарата может варьировать от 5 до 90% [19].

Как видно из полученных нами данных, фармакокинетические кривые при приеме генериков имеют не только меньшую амплитуду по сравнению с Неоралом (рис. 2, 5), но и в значительной степени различаются между собой как по высоте пиков, так и по времени их достижения (рис. 1, 4). При этом, если у пациентов, получавших Неорал, почти в 90% случаев максимальная концентрация достигалась в течение первых 2 часов и ни в одном случае не превышала 4 часов, то у пациентов, принимавших генерики, время достижения  $C_{max}$  колебалось в диапазоне от 1 до 8 часов (рис. 3).

Помимо этого, наше исследование продемонстрировало, что форма фармакокинетической кривой, и в особенности наличие и высота пика концентрации, имеет самостоятельное значение для поддержания функции трансплантационной почки. Даже в условиях недостаточной экспозиции

препарата в крови частота кризов отторжения у пациентов с правильной формой кривой не превышала 11%, тогда как в случаях так называемой «плоской» формы кривой она составила 37%. При этом «плоская» кривая значительно чаще наблюдалась у пациентов, получающих препараты-генерики (в большинстве случаев Консупрен), по сравнению с пациентами, принимающими оригинальный препарат СуА (68 и 18% соответственно).

Таким образом, применение препаратов-генериков, не являющихся микроэмульсией, приводит к значительному увеличению интериндивидуальной вариабельности фармакокинетики циклоспорина, что не позволяет прогнозировать экспозицию препарата даже при адекватном его дозировании.

Другим важнейшим следствием применения немикроэмульсионной формы СуА является значительная интраиндивидуальная вариабельность фармакокинетики этих препаратов. Как уже было сказано выше, всасывание немикроэмульсионной формы СуА зависит от целого ряда факторов, которые могут в большой степени различаться не только у разных больных, но и у одного и того же пациента в зависимо-

сти от приема пищи и состояния ЖКТ. Это было убедительно доказано Каганом еще в 1995 г. [11].

При этом в работах Кагана было показано, что высокая вариабельность фармакокинетики не безразлична для судьбы трансплантата. В частности, хроническое отторжение трансплантата развивалось достоверно чаще у пациентов с высокой интраиндивидуальной вариабельностью: если у пациентов с низкой вариабельностью его частота не превышала 25%, то при высокой вариабельности она была более 40% [13].

Таким образом, генерические препараты циклоспорина не могут в достаточной степени обеспечить адекватную ИСТ как за счет меньшей по сравнению с оригинальным препаратом биодоступности, так и за счет большей интер- и интраиндивидуальной вариабельности. Результатом действия этих факторов можно считать увеличение частоты острого отторжения [9], а также снижение отдаленной выживаемости у пациентов, получающих препараты-генерики. Так, по данным Collaborative Transplant Study (CTS), однолетняя выживаемость трансплантатов на фоне приема препаратов-генериков составила 78 vs 88%, при этом значимые различия сохранялись на протяжении последующих 4 лет наблюдения [7]. Полученные в нашем исследовании данные полностью согласуются с приведенными выше результатами CTS.

Таким образом, данные нашего исследования продемонстрировали значительные различия между препаратами-генериками и Сандиммуном Неоралом как по важнейшим фармакокинетическим параметрам ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC), так и по клинической эффективности. При конверсии препаратов циклоспорина необходимо проведение полного либо укороченного фармакокинетического исследования для подбора адекватной дозы препарата. ■

## Список литературы

1. Данович Г.М. Руководство по трансплантации почки. Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. 2005.
2. Столяревич Е.С., Суханов А.В., Багдасарян А.Р., Томилина Н.А. К вопросу об оптимизации мониторинга терапии препаратами циклоспорина в поздние сроки после аллотрансплантации почки. *Нефрология и диализ* 2004; 6; 2: 145–154.
3. Суханов А.В., Столяревич Е.С., Котенко О.Н., Федорова Н.Д., Томилина Н.А. и соавт. Хроническая нефротоксичность циклоспорина А, функционально-морфологическая характеристика и клинические проявления в поздние сроки после трансплантации почки. *Нефрология и диализ* 2004; 6; 2: 170–177.
4. Трансплантология: Руководство. Под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицина, 1995.
5. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Томилина Н.А. и соавт. Трансплантация почки. В кн.: *Нефрология: Руководство*. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000.
6. Cattaneo D., Perico N., Remuzzi G. Generic cyclosporine formulation: more open questions than answers. *Transplant International* 2005; 18: 371–378.
7. CTS Collaborative study. Newsletter 1: 2001. [www.ctstransplant.org](http://www.ctstransplant.org).
8. Gaspari F., Anedda M.F., Signorini O. et al. Prediction of cyclosporine area under the curve using a three-point sampling strategy after Neoral administration. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8 (4): 647–652.
9. Johnston A., Belitsky P., Frei U. et al Potential clinical implication of substitution of generic cyclosporine formulations for cyclosporine (Neoral) in transplant recipients. *European Journal of clinical pharmacology*; 60 (6): 389–395.
10. Kahan B.D., Ponticelli C. Principles and practice of Renal Transplantation. 2001.
11. Kahan B.D., Welsh M., Rutzky I.P. Challenges in Cyclosporine therapy: The role of therapeutic monitoring by area under the curve monitoring. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 621–624.
12. Kahan B.D. Consideration concerning generic formulation of immunosuppressive drugs. *Transplant Proc* 1999; 31: 1635.
13. Kahan B.D., Welsh M., Urbauer D.L. Low Intraindividual Variability of Cyclosporin A Exposure Reduces Chronic Rejection Incidence and Health Care Costs. *Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1122–1131.
14. Mahalati K., Belitsky P., Sketris I. et al. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 68; 1: 55–62.
15. Mahalati K., Belitsky P., West K. et al. Approaching the therapeutic window for Cyclosporine in kidney transplantation: a prospective study *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 828–833.
16. Mahalati K., Kahan B.D. Pharmacological surrogates of allograft outcome. *Ann Transplant* 2000; 5; 2: 14–23.
17. Masri M.A., Barbari A., Stephan A. Pharmacokinetics in stable renal transplant patients: effect of formulation sandimmun versus consupren versus neoral. *Transplant Proc* 1996; 28: 1318–1320.
18. Mihatsch M.J., Morozumi K., Strom E.H., Ryffel B., Gudat T., Theil G. Renal transplant morphology after long-term therapy with cyclosporine. *Transplant Proc* 1995; 27: 39.
19. Noble S., Markham A. Cyclosporin: a review of its pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of micro-emulsion-based formulation (Neoral). *Drugs* 1995; 50: 924–941.
20. Pollard S., Nashan B., Johnston A. A Pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of Cyclosporin A. *Clinical Therapeutics* 2003; 25; 6: 1654–1664.
21. Racusen L.C., Solez K., Colvin R.B., Bonsib S.M. et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55 (2): 713–723.

*Впервые опубликовано в журнале «Нефрология и диализ», Том 8, №2, 2006 г., стр. 141–146.*

УДК 616.697-092-07

## Мужское бесплодие: актуальные вопросы физиологии, этиопатогенеза и диагностики нарушений репродуктивной системы у мужчин



О.А. Никифоров<sup>1</sup> – к.м.н., доцент, Е.А. Ломейко<sup>1</sup>, С.В. Ломака<sup>2</sup>, И.А. Лавыш<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Запорожский государственный университет, г. Запорожье

<sup>2</sup> КУ «Областной медицинский центр репродукции человека» ЗОС, г. Запорожье

Бесплодие у мужчин – не только важная медицинская, но и серьезная социальная проблема в развитых странах. Несмотря на достаточно высокий уровень развития современной медицины, нередко не удается установить причину инфертильности у мужчин. С целью анализа основных вопросов этиопатогенеза и диагностики мужского бесплодия проведен обзор специализированной литературы. Отмечено, что все формы мужского бесплодия сводятся к двум группам: секреторное, при котором отсутствует или нарушена функция продукции сперматозоидов, и экскреторное, при котором нарушен транспорт спермиев по семявыносящим путям; при этом часто отмечают сочетанную патологию. Диагностика мужского бесплодия основана на комплексной оценке состояния мужской репродуктивной системы, проводится в определенной последовательности с применением анамнестического, клинического, лабораторных и специальных методов обследования. Сегодня существует разнообразие диагностических методов обследования, хотя в целом вопросы диагностики нуждаются в более глубокой и всесторонней разработке.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, репродуктивная система, сперматогенез.

O.A. Nikiforov, E.A. Lomeyko, S.V. Lomaka, I.A. Lavysh

### Male infertility: actual questions of physiology, pathogenesis and diagnosis of disorders of the reproductive system in male

Infertility in men is the important problem, and not only medical, this is the most serious social problem in developed countries.

**Aim.** To analyze the main issues of pathogenesis and diagnosis of male infertility.

**Methods and results.** In the process of research methods have been used: the semantic evaluation of scientific documents, comparison, system and structural-logical analysis.

**Conclusion.** Spermatogenesis is a complex process, in accordance with the recommendations of the WHO, 2010, is indicated in the absence of the child's conception in the pair for 12 months at regular sexual life without the use of all types of contraception. Generally two groups of the male fertility are divided. Secrete type – when spermatozooids has no or damage function and excrete type, when spermatozooids functionally are normal, but there is problem with their transport. There are a lot of different diagnostic approaches and their further analysis should be done.

**Keywords:** Male Infertility, Reproduction, Spermatogenesis, Male Genital Diseases.

Бесплодие у мужчин – не только важная медицинская, но и серьезная социальная проблема в развитых странах. Она касается как отдельного человека, так и семьи, общества в целом. Актуальность ее возрастает, что обусловлено увеличением случаев мужского бесплодия. Так, по результатам исследования многих авторов, за последние 20 лет ко-

личество инфертильных мужчин выросло с 30% до 50%. Среди всех причин бесплодия доля мужского бесплодия составляет 25–50%. Положение обусловлено многоаспектностью факторов, присущих настоящему. Наиболее существенными следует признать социально-экономические, экологические, образ жизни, существенную деформацию межличностных, в

том числе брачно-семейных отношений. И хотя уровень развития современной медицины весьма высок, нередко причину инфертильности у мужчин установить не удается [1–3, 27].

#### Цель работы

Провести анализ основных вопросов этиопатогенеза и диагностики мужского бесплодия.



## Материалы и методы исследования

В процессе исследования использовали методы семантического оценивания научных документов, сравнение, системный, а также структурно-логического анализа.

## Результаты и их обсуждение

Главным интегративным центром репродуктивной системы у мужчин является гипоталамус. Получая информацию от центральной нервной системы и яичек, гипоталамус регулирует образование и секрецию гонадотропин-рилизинг гормона. Нейротрансмиттеры и нейропептиды оказывают как ингибирующее, так и стимулирующее влияние на гипоталамус. Гонадотропин-рилизинг гормон секретируется гипоталамусом в пульсирующем режиме, что является необходимым звеном стимуляции синтеза и секреции обоих гонадотропинов гипофиза – лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона. Лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны образуются в передней доле гипофиза и секретируются в импульсном режиме в ответ на пульсирующую продукцию гонадотропин-рилизинг гормона. В яичках лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормон связываются со специфическими рецепторами на клетках Лейдига и Сертоли [14].

Тестостерон – гормон, который секретируют клетки Лейдига яичка, – является главным ингибитором секреции лютеинизирующего гормона гипофиза у мужчин. В периферических тканях тестостерон может превращаться в более мощный андроген дигидротестостерон или в мощный эстроген эстрадиол. Образующиеся андрогены и эстрогены независимо друг от друга ингибируют секрецию лютеинизирующего гормона [4].

Продукция фолликулостимулирующего гормона регулируется по механизму обратной связи ингибином В, образующимся в клетках Сертоли. Ухудшение сперматогенеза

и уменьшение образования ингибина В вследствие нарушения функций клеток Сертоли по механизму отрицательной обратной связи приводит к увеличению секреции фолликулостимулирующего гормона. Изолированное повышение уровня фолликулостимулирующего гормона – важный маркер неблагоприятного состояния семенной ткани яичек.

Говоря о маркерах функции клеток Сертоли, нельзя не упомянуть об антимюллеровом гормоне. Это вещество также синтезируется в клетках Сертоли и во внутриутробном периоде ингибирует развитие мюллеровых протоков – зачатков женских половых органов. При недостаточности этого гормона развивается ложный мужской гермафродитизм, а при стертых формах – двухсторонний крипторхизм и мужское бесплодие. У взрослого человека определяются остаточные уровни этого гормона. Оценка уровня антимюллерова гормона – важный показатель функции яичек.

Секреция пролактина также имеет сложную взаимосвязь с гонадотропными гормонами гипофиза. У мужчин с гиперпролактинемией повышенный уровень пролактина оказывает ингибирующее влияние на секрецию гонадотропин-рилизинг гормона [2, 4].

Семенные канальцы содержат клетки герминогенного эпителия на разных стадиях созревания, а также поддерживающие их клетки Сертоли. Семенные канальцы составляют до 85–90% объема яичек. Клетки Сертоли представляют собой постоянную популяцию неделящихся клеток микроокружения. Они расположены на базальной мембране семенных канальцев и соединены между собой плотными соединениями. Эти плотные соединения клеток Сертоли вместе с тесно взаимосвязанными мышечными клетками перитубулярного пространства как пазлы формируют гемато-тестикулярный барьер. Его функциональное значение заключается в создании уникального микроокружения, необходимого

для обеспечения сперматогенеза, и поддержании иммунологической изолированности яичка. Такая изоляция очень важна, так как образование сперматозоидов происходит с периода полового созревания, что намного позже становления функции самораспознавания иммунной системы. Если бы образование сперматозоидов не было иммунологически защищено, то дифференцирующиеся клетки распознавались бы иммунной системой как чужеродные и уничтожались. Клетки Сертоли участвуют как в обеспечении питания развивающихся клеток сперматогенеза, так и в фагоцитозе погибших клеток. Сперматогонии и молодые сперматозоиды расположены в семенных канальцах ближе к базальной мембране и по мере созревания перемещаются в верхние слои вглубь просвета канальцев [3, 1, 4].

Сперматогенные клетки располагаются в семенных канальцах строго определенным образом. Сперматогонии лежат непосредственно над базальной мембраной, а в направлении просвета канальцев последовательно располагаются первичные сперматозоиды, вторичные сперматозоиды и сперматиды [3, 4].

Сперматогенез – сложный процесс, при котором примитивные половые клетки, или сперматогонии, делятся, воспроизводя походящие на себя стволовые клетки, либо дают начало дочерним клеткам, которые в дальнейшем дифференцируются в сперматозоиды. Деление последних дает начало линиям клеток, в конечном итоге дифференцирующимся в сперматиды и далее в сперматозоиды. Дифференцировка включает конденсацию ядра, формирование акросомы, утрату большей части цитоплазмы, формирование хвоста и перемещение митохондрий в среднюю часть сперматозоида, которая становится «машинным отделением» клетки, обеспечивающим работу хвостика. Группа клеток семенного эпителия, одновременно вступающая в процессы сперматогенеза, называется генерацией. Клетки одной генера-

ции находятся на одной и той же стадии развития. Выделяют шесть стадий развития герминогенного эпителия. Развитие сперматозоида от первой стадии до шестой составляет один цикл. У человека продолжительность каждого цикла составляет приблизительно 16 дней, а путь превращения от раннего сперматогония до зрелого сперматозоида занимает у людей около 74 дней [9].

Между двумя отдельными частями яичка – семенными канальцами и окружающей их межтучной тканью – существует тесная структурная и функциональная связь. Лютеинизирующий гормон гипофиза влияет на сперматогенез, косвенным образом стимулируя продукцию тестостерона. Клетки-мишени фолликулостимулирующего гормона – клетки Сертоли. Таким образом, тестостерон и фолликулостимулирующий гормон – гормоны, напрямую влияющие на эпителий семенных канальцев. Андроген-связывающий белок, образующийся клетками Сертоли и участвующий во внутриклеточном транспорте тестостерона, может играть роль резервуара тестостерона внутри семенных канальцев в дополнение к тестостерону, поступающему из яичек в канальцы придатка яичка. Близкое взаимное расположение клеток Лейдига и семенных канальцев, а также образование клетками Сертоли андроген-связывающего глобулина, поддерживает высокую концентрацию тестостерона в микросреде дифференцирующихся клеток сперматогенеза. Гормональные изменения, необходимые для запуска сперматогенеза, происходят независимо от процесса его поддержания. Для поддержания сперматогенеза, например, при выключении гипофиза, необходим только тестостерон. Впрочем, если функция семенного эпителия выключилась в результате отсутствия тестостерона, то для повторного запуска сперматогенеза требуются как фолликулостимулирующий гормон, так и тестостерон [4, 9, 28].

Хотя образование сперматозоидов происходит в яичке, процессы

созревания, хранения и транспорта сперматозоидов обеспечиваются придатком яичка. Сперматозоиды, находящиеся в семенных канальцах яичка, неподвижны и неспособны к оплодотворению. Их созревание завершается вне яичка в протоках придатка. Извитые семенные канальцы яичка заканчиваются сетью яичка, которое, в свою очередь, формирует выносящие канальцы. По этим выносящим канальцам тестикулярная жидкость и сперматозоиды поступают из яичка в головку эпидидимуса. Придаток яичка, или эпидидимус имеет головку, тело, хвост и состоит из единственного, сильно извитого протока, длина которого составляет около 5–6 метров. Хотя продолжительность транспорта по протоку эпидидимуса изменяется в зависимости от возраста и половой активности мужчины, в среднем это время составляет 4 дня. Именно в период созревания в головке и теле эпидидимуса сперматозоиды приобретают все увеличивающуюся подвижность и способность к оплодотворению яйцеклетки [1, 4, 30].

Помимо созревания сперматозоидов, придаток яичка выполняет роль «хранилища» или резервуара мужских половых клеток. Подсчитано, что внеяичковый резервуар спермы содержит около 440 млн. сперматозоидов, более 50% которых заключено в хвостовой части эпидидимуса. Из хвоста придатка яичка сперматозоиды поступают в семявыносящий проток, представляющий собой мышечную трубочку длиной 30–35 см. Содержимое семявыносящего протока благодаря перистальтическим сокращениям стенки протока поступает в семявыбрасывающий канал и далее, посредством эмиссии и эякуляции – в уретру. Во время эмиссии секрет семенных пузырьков и простаты поступает в задний отдел уретры. Эякуляторные сокращения семявыбрасывающего протока и мышц шейки мочевого пузыря находятся под контролем симпатической нервной системы.

Установлено, что первая порция эякулята включает небольшой объем жидкости из семявыносящего

протока, но содержит большое количество сперматозоидов. Основной объем семенной жидкости образуется в семенных пузырьках и в меньшем количестве – в простате. Семенные пузырьки обеспечивают питательный субстрат спермы – фруктозу, а также простагландины и коагулирующие вещества. Общеизвестная функция семенной плазмы – создание буфера в кислой среде влагалища. Сгусток, сформированный спермой после эякуляции, разжижается в течение 20–30 минут под влиянием протеолитических ферментов простаты. Секрет простаты также добавляет в семенную жидкость ионы цинка, фосфолипиды, спермин, фосфатазу. Первая порция эякулята характеризуется максимальным содержанием сперматозоидов и секрета предстательной железы, а вторая представлена, прежде всего, секретом семенных пузырьков и содержит меньшее количество сперматозоидов [9, 10, 25].

Любая форма мужского бесплодия обусловлена неспособностью проникновения сперматозоида в зрелую женскую яйцеклетку. Сперматозоиды образуются в яичках, затем попадают в придатки яичек, где созревают, и по семенному протоку при половом контакте примешиваются к семенной плазме, продуцируемой придаточными железами – предстательной железой и семенными пузырьками, образуя сперму, которая по мочеиспускательному каналу попадает в женские половые пути. Так как основным этапом мужской репродукции является выработка сперматозоидов с последующим транспортом к женской яйцеклетке, все формы мужского бесплодия сводятся к двум основным группам: секреторное бесплодие, при котором отсутствует или нарушена функция продукции сперматозоидов яичками, и экскреторное бесплодие, при котором нарушен транспорт выработанных яичками спермиев по семявыносящим путям. Примерно в 35–40% случаев мужское бесплодие имеет смешанный, или сочетанный характер, когда нарушение выра-



ботки сперматозоидов яичками сочетается с патологией семявыносящих путей [5, 23, 26].

Секреторное бесплодие формируется двумя основными причинами или их сочетанием. Во-первых, это патологии собственно яичек, обусловленные врожденными или приобретенными факторами. К этой группе относятся все врожденные аномалии отсутствия или недоразвития яичек, крипторхизм, монорхизм, а также приобретенные заболевания: орхиты, включая обусловленные эпидемическим паротитом, поствоспалительные, посттравматические, послеоперационные, постлучевые дистрофические и атрофические процессы в яичках, опухоли и аутоиммунные процессы вследствие нарушения тестикулярного гистогематического барьера. Во-вторых, секреторное бесплодие образуется как результат локально-сосудистых патологий, нарушающих кровообращения в яичках: одностороннее или двустороннее варикоцеле, а также системных тяжелых инфекций (туберкулез, септические состояния) и интоксикаций (алкоголь, наркотики, феномен полипрагмазии и неконтролируемый, длительный прием лекарственных препаратов) [24].

Особое место в развитии секреторного бесплодия имеют эндокринные патологии гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (врожденный и приобретенный гипогонадизм, тестостероно-дефицитные состояния) а также сахарный диабет. Все эти заболевания и патологические процессы способны в той или иной мере нарушать деятельность герминогенного эпителия яичек, приводя к снижению количества сперматозоидов в сперме (олигоспермия), преобладанию среди них неактивных, малоподвижных форм (астеноспермия) или патологических (патоспермия) форм [1, 3].

Экскреторное бесплодие формируется по трем основным причинам. Во-первых, это патологические процессы, нарушающие транспорт сперматозоидов по семявыносящим путям. К ним относятся ос-

ложнения инфекционно-воспалительных заболеваний, приводящие к обструкции (исчезновению просвета) и стриктурам (сужению просвета) семенных канальцев придатков яичек (эпидидимиты), семенных и семявыбрасывающих протоков (фуникулиты, везикуллопростатиты), мочеиспускательного канала (уретриты с исходом в стриктуры уретры). К этой же группе принадлежат последствия травм мочеиспускательного канала (посттравматические стриктуры уретры) и хирургических вмешательств (двусторонняя вазорезекция, постоперационные стриктуры и облитерации уретры).

Во-вторых, экскреторное бесплодие является результатом утраты сперматозоидами своих свойств при попадании в агрессивную среду, что возникает на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний мужской половой системы вследствие контакта сперматозоидов с продуктами воспаления и возбудителями ИППП, нарушающими их морфологию, жизнеспособность и активность [5].

Отдельно следует выделить такой негативный фактор, как катастрофическое распространение инфекций, передающихся половым путем. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируют 330 млн. больных с указанной патологией. Необходимо отметить и хронический простатит, которым, по данным специализированной литературы, страдают 30–75% мужчин молодого и среднего возраста. Максимально большой удельный вес приходится на больных 20–40 лет, то есть на период активного репродуктивного здоровья, приводя к потере фертильности. Ситуация ухудшается, если принять во внимание распространение соматической патологии, в том числе среди мужчин трудоспособного возраста [1, 8].

Острые заболевания органов мошонки (ОЗОМ) занимают первое место среди заболеваний наружных половых органов у мужчин. Пациенты с этой патологией составляют 4,0–8,1% от всех госпи-

тализированных в урологические стационары [11].

До последнего времени острые заболевания органов мошонки называли «острый неспецифический орхит». Больных с этим диагнозом, как правило, лечили консервативно. Однако, как показали научные исследования, под «маской» острого орхита скрывались неинфекционные заболевания яичек: поражения подвесок (гидатид Морганьи), заворот яичка и семенного канатика, травмы. Все эти заболевания требуют неотложного оперативного вмешательства. Внедрение активной хирургической тактики позволило в 4 раза и более снизить частоту атрофии органа на стороне поражения. Несмотря на это, в отечественной и зарубежной медицинской литературе все чаще появляются сообщения о большом проценте случаев потери фертильности в результате аутоиммунного процесса, развившегося после острых заболеваний органов мошонки, даже при нормальных размерах яичек.

В специализированной литературе последних лет острые заболевания органов мошонки обозначаются как «синдром отечной и гиперемизированной мошонки».

Согласно классификации острых заболеваний органов мошонки, выделяют инфекционные (орхиты специфического и неспецифического генеза, эпидидимиты специфического и неспецифического генеза, орхоэпидидимиты, воспалительные заболевания мошонки) и неинфекционные заболевания (перекрут яичка, острые поражения гидатид, травматические поражения органов мошонки, идиопатический инфаркт яичка) [2, 10, 19].

Больные с острыми заболеваниями органов мошонки ежегодно составляют 0,9–1,2% от количества всех хирургических больных, 2,2–3,1% от больных с ургентной патологией, 4,6–6,7% от больных урологического профиля [15].

При хронических эпидидимитах процесс созревания сперматозоидов нарушается, что может сопровождаться их гибелью (некроспермия) или преобладанием патологических форм (патоспермия, тератоспер-



мия). При контакте сперматозоидов с возбудителями ИППП (особенно с уреаплазмами и микоплазмами), а также при аутоиммунных процессах в придатках яичек возникает патологическое склеивание сперматозоидов между собой (спермагглютинация). Воспалительные процессы в предстательной железе (простатит) и семенных пузырьках (везикулит) изменяют свойства семенной плазмы, которая, включая продукты воспаления, угнетает функциональные и жизненные возможности сперматозоидов (астеноспермия).

В-третьих, в группу экскреторного бесплодия входят патологические состояния и процессы, нарушающие способность к нормальному половому акту и семяизвержению. К этой группе относятся врожденные аномалии полового члена (недоразвитие, эписпадия, гипоспадия, атрезия уретры) и приобретенные патологические процессы (травмы и опухоли полового члена, сексуально-эякуляторные нарушения – эректильные дисфункции, эякуляторные дисфункции, аспермия вследствие поражений центральной или периферической нервной системы, постоперационная ретроградная эякуляция) [2, 16].

Таким образом, в зависимости от прогноза принято различать мужское бесплодие абсолютное, обусловленное невозможностью оплодотворения, и относительное, при котором оплодотворение возможно после устранения причины заболевания.

Как правило, при наличии бесплодия у мужчин симптомы отсутствуют. Представители сильного пола могут отлично себя чувствовать и выглядеть абсолютно здоровыми. Как все нормальные мужчины, они способны вести активную половую жизнь и получать от этого удовольствие. Но в то же время наблюдают такие симптомы: отсутствие потомства, ухудшение самочувствия (слабость, раздражительность, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, нарушения сна), изменение массы тела, нарушение роста бороды и

усов, снижение половой потенции, боли с локализацией внизу живота, в области поясницы и промежности, неприятные ощущения или тянущая боль в мошонке, затрудненное и болезненное мочеиспускание [15, 17, 21].

Диагностика мужского бесплодия основана на комплексной оценке состояния мужской репродуктивной системы и проводится в определенной последовательности.

Диагностика бесплодия у мужчин осуществляется с применением анамнестического, клинического, лабораторных и специальных методов обследования. Диагноз мужского бесплодия устанавливается при снижении показателей спермограммы у пациента ниже нормы в соответствии с методическими указаниями ВОЗ 2010 г., при отсутствии зачатия ребенка в паре в течение 12 месяцев при регулярной половой жизни без применения всех видов контрацепции [22].

Клинико-лабораторные обследование пациентов включает сбор анамнеза, физикальное обследование, исследование эякулята, определение уровня гормонов сыворотки крови, ультразвуковое исследование органов мошонки, предстательной железы, семенных пузырьков.

При сборе данных анамнеза у пациента важно обратить внимание на возраст, профессию, наличие хронических заболеваний, перенесенных травм и заболеваний половых органов, длительность бесплодия в браке.

Физикальный осмотр включает общий осмотр и обследование половых органов. При общем осмотре пациентов оценивается физическое развитие, пропорциональность телосложения, распределение подкожной жировой клетчатки, характер оволосения, состояние скелетно-мышечной системы. Пациентам при антропометрии определяется трохантерный индекс [13].

Обследование половых органов включает осмотр полового члена и мошонки, исследование предстательной железы и семенных пузырьков. При осмотре полового

члена отмечают пороки развития (гипоспадия, эписпадия), состояние крайней плоти и наружного отверстия мочеиспускательного канала. При обследовании мошонки обращают внимание на ее размеры, степень отвисания, выраженность складчатости и пигментации. Методом пальпации определяется положение яичек в мошонке, консистенция, наличие образований яичек и придатков, их болезненность. При пальпации семенного канатика исследуется толщина и гладкость семявыносящих протоков, наличие расширения вен. Пальцевое исследование предстательной железы и семенных пузырьков проводится в коленно-локтевом положении и в положении на боку. При пальпации обследуется поверхность железы, ее форма, консистенция, наличие образований, рубцовых изменений.

*Шкала оценки снижения уровня андрогенов (по Morley, 1997)* применяется при обследовании пациентов с целью установления клинических проявлений андрогенного дефицита. Для оценки снижения уровня андрогенов пациентам предлагается ответить на 10 вопросов. Положительный результат опроса определяется при ответе «да» на вопросы 1,7 или любые другие три вопроса [20].

*Шкала степени выраженности эректильной дисфункции (международный индекс эректильной функции, МИЭФ-5)* применяется для оценки половой функции у мужчин. Пациентам предлагается 5 вопросов и 5 вариантов ответа на каждый из вопросов. Затем подсчитывается суммарный балл степени выраженности эректильной дисфункции. Легкая степень эректильной дисфункции – 16–20 баллов, умеренная – 11–15 баллов, значительная – 5–10 баллов.

*Сексуальная формула мужчин (СФМ)* определяется с помощью специального вопросника СФМ Г.С. Васильченко для оценки половой активности мужчин, уточнения причин полового расстройства [21].

Показатель I отражает степень «либидинозного напора» и характеризует состояние нейрогумораль-

ной составляющей; показатель II характеризует настроение перед сношением; показатель III – результат взаимодействия I и II показателей, проявляющийся сексуальной активностью. Показатели IV, V, VI отражают объективные параметры реализации полового акта: IV характеризует общую результативность проведения полового акта вне зависимости от качества; V и VI – показатели, дающие раздельную характеристику состояния эрекции и аппарата эякуляции. Показатели VII, VIII и IX отражают различные стороны оценки половой активности. Показатель VII характеризует периодичность эякуляции. Показатель VIII – субъективную оценку половой активности, показатель IX – оценку половой активности партнера. Необходимо произвести суммирование показателей для оценки общего прогностического показателя. Шкала СФМ применяется в клинической практике для диагностики основных форм (синдромов) сексуальных расстройств [1, 20].

*Шкала векторного определения половой конституции мужчин Г.С. Васильченко* предусматривает учет величин семи векторных показателей. Практическое использование шкалы представляет: определение величин векторных показателей I–VII; суммирование полученных величин для получения средней арифметической величины, указывающей на тип половой конституции обследуемого следующим образом: 1 (1–1,5) – чрезвычайно слабая; 2 (1,6–2,5) – очень слабая; 3 (2,6–3,5) – слабая; 4 (3,6–4,5) – несколько ослабленный вариант средней; 5 (4,6–5,5) – средняя; 6 (5,6–6,5) – сильный вариант средней; 7 (6,6–7,5) – сильная; 8 (7,6–8,5) – очень сильная; 9 (8,6–9,0) – чрезвычайно сильная.

Признаки I–IV векторов тесно связаны с генотипом обследуемого. Признаки V–VII векторов в значительной степени отражают половую активность, способную некоторым образом воздействовать на фенотипические проявления половой конституции.

Признаки могут учитываться в дифференцированных группировках:

- Кг – генетический индекс половой конституции; выражается средней арифметической величиной I–IV признаков;
- Ка – конституциональный индекс половой активности; выражается средней арифметической величиной V–VII признаков;
- Кф – фенотипический индекс половой конституции; выражается средней арифметической величиной I–VII признаков.

При задержке полового развития показатель значения среднего арифметического суммирования величин I и II признака и величин III и IV признака ниже – 3,5. В случае снижения только значения показателя среднего арифметического суммирования I и II признаков состояние оценивается как торможение пубертатных проявлений [20].

Лабораторные методы применяются для выяснения и уточнения возможных причин, вызывающих возникновение нарушений репродуктивной функции и включает общий и клинический анализ крови и мочи, исследование эякулята, определение уровня гормонов сыворотки крови, бактериологическое обследование мазков из уретры, мочи, эякулята [6, 7].

*Исследование эякулята.* Для диагностики функциональных нарушений половых желез, оценки фертильности мужчин, изучения динамики параметров спермограммы в ходе лечения проводится макроскопическое и микроскопическое исследование. Эякулят получают в условиях медицинского учреждения путем мастурбации в специально оборудованном помещении после 3–5 – дневного воздержания. При макроскопическом исследовании определяют время разжижения, вязкость, цвет, запах, объем эякулята. Нормальное время разжижения – 10–30 минут; вязкость – не более 2 см; цвет нормального эякулята – от молочно-белого до серовато-желтого. Объем эякулята после 3–5 дней воздержания

должен составлять 2–6 мл. При микроскопическом исследовании определяют концентрацию и количество сперматозоидов, степень их подвижности, морфологические качества, жизнеспособность, а также наличие и классификацию клеток, имеющихся в эякуляте помимо сперматозоидов. Подсчет количества клеток и определение подвижности проводят в счетной камере при малом увеличении ( $\times 100$ ), морфологические исследования – на окрашенных мазках ( $\times 400$ ). Для определения жизнеспособности применяли тест с эозином. Нормальные параметры эякулята, согласно методическим указаниям ВОЗ (2010): концентрация – 20 млн/мл, общее количество сперматозоидов в эякуляте – 40, подвижность – 70% сперматозоидов с поступательным движением вперед (астенозооспермия – доля малоподвижных и неподвижных сперматозоидов более 30%; тератозооспермия – количество аномальных сперматозоидов более 50%), жизнеспособность – 50% и более живых сперматозоидов. При обнаружении агглютинации сперматозоидов определяют антитела классов IgA и IgG с помощью смешанного антиглобулинового теста (MAR-тест). При установлении у пациентов в мазках из уретры скрытой урогенитальной инфекции эякулят исследуют на наличие *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [9, 12, 29].

*Иммуноферментный и радиоиммунологический методы* применяют для гормонального обследования пациентов. Определение уровня гормонов проводят при обнаружении патозооспермии для прогнозирования динамики показателей спермограммы на фоне патогенетической терапии и назначения гормональной терапии. Рекомендуются определение уровня содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина (ПРЛ), общего тестостерона (Т) и эстрадиола (Е2) [18].

Гормоны ФСГ, ЛГ, Т, ПРЛ и Е2 определяют натощак до 10:00 в сыворотке крови после полового воз-

держания и ограничения тяжелой физической нагрузки в течение суток. У взрослых мужчин содержание в плазме крови ФСГ составляет в норме 0,7–11,1 мМЕ/мл, ЛГ – 0,8–7,6 мМЕ/мл; ПРЛ – 53,0–360,0 мМЕ/мл, общий тестостерон у мужчин 20–49 лет составляет 12,1–38,3 нмоль/л, старше 50 лет – 7,35–25,73 нмоль/л; Тс (свободный) – 5,5–42,0 пг/мл, Е2 – 7,63–42,6 пг/мл.

Микроскопия нативных и окрашенных препаратов применяется при наличии у пациентов выделений из уретры для исключения гонореи и трихомониаза. Микроскопию окрашенных препаратов проводят после окраски (по Лейшману, по Романовскому-Гимзе) [8].

Бактериологический посев субстратов (мочи, эякулята, соскоба со слизистой уретры) на клеточные культуры, предварительно обработанные иммуносупрессивными препаратами, применяется для диагностики *Chlamydia trachomatis* после положительного исследования мазка со слизистой уретры методом ПЦР. Чувствительность метода оценивается в 85,7%, специфичность – в 100%. Существенной при обнаружении хламидий в культуре клеток является возможность установления их чувствительности и резистентности к антибактериальным препаратам [22].

Микробиологический (культуральный) анализ эякулята, соскоба со слизистой уретры, утренней первой порции мочи применяется в случае установления микоплазменной инфекции методом ПЦР. Анализ проводится после посева материала на жидкие и твердые культуральные среды. Посевы на плотных и жидких средах инкубируются при температуре 37°C в течение 2–5 суток. Просмотр проводится при малом увеличении микроскопа на 3–5 сутки инкубации и позже. Метод применяется при диагностике микоплазменной инфекции [8].

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Исследование материала методом ПЦР проводится пациентам для обнаружения и исключения инфекций, передающихся половым путем (*Chlamydia trachomatis*,

*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и др.) Применение метода связано с возможностью получения практически неограниченного количества специфической ДНК. Стандартный метод амплификации ДНК позволяет диагностировать инфекции, передающиеся половым путем. Чувствительность метода оценивается в 96,5–99,0% [2, 22].

Эхографическое обследование органов мошонки проводят пациентам в реальном масштабе времени с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц. При исследовании органов мошонки оценивают структуру тканей яичек и придатков, отмечают наличие образований, определяют размеры яичек и объем для прогнозирования результатов лечения. Проводят также исследования артериального и венозного кровотока, обнаружение наличия варикозного расширения вен семенного канатика методом ультразвуковой доплерографии (цветное картирование, импульсный доплер) для решения вопроса о назначении сосудистых препаратов [6].

Эхографическое обследование предстательной железы и семенных пузырьков проводится с использованием трансабдоминального датчика с частотой 3,5–5,0 МГц и трансректально и использованием секторного ректального датчика с частотой 8 МГц. Оценивают эхоструктуру тканей, плотность, отмечают кистозные, склеротические и воспалительные изменения в предстательной железе и семенных пузырьках. При интерпретации эхограмм для повышения информативности анализа и стандартизации протоколов исследований следует придерживаться такого порядка в изучении деталей ультразвуковых изображений: положение объекта, форма, характер контура, размеры, эхоплотность, структура, состояние окружающих тканей.

### Выводы

Бесплодие у мужчин – не только важная медицинская, но и серьезная социальная проблема в развитых

странах. Она касается как отдельного человека, так и семьи, общества в целом.

Сперматогенез – сложный процесс, при котором примитивные половые клетки, или сперматогонии, делятся, воспроизводя похожие на себя стволовые клетки, либо дают начало дочерним клеткам, в дальнейшем дифференцирующихся в сперматоциты. Последующее деление сперматоцитов дает начало линиям клеток, в конечном итоге дифференцирующимся в сперматиды и далее в сперматозоиды.

Диагноз мужского бесплодия устанавливают при снижении показателей спермограммы у пациента ниже нормы в соответствии с методическими указаниями ВОЗ 2010 г., при отсутствии зачатия ребенка в паре в течение 12 месяцев при регулярной половой жизни без применения всех видов контрацепции.

Любая форма мужского бесплодия обусловлена неспособностью проникновения сперматозоида в зрелую женскую яйцеклетку. Так как основным этапом мужской репродукции является выработка сперматозоидов с последующим транспортом к женской яйцеклетке, все формы мужского бесплодия сводятся к двум основным группам: секреторное бесплодие, при котором отсутствует или нарушена функция продукции сперматозоидов яичками, и экскреторное бесплодие, при котором нарушен транспорт выработанных яичками спермиев по семявыносящим путям. Примерно в 35–40% случаев мужское бесплодие имеет смешанный, или сочетанный характер.

Диагностика мужского бесплодия основана на комплексной оценке состояния мужской репродуктивной системы, проводится в определенной последовательности с применением анамнестического, клинического, лабораторных и специальных методов обследования. На сегодня существует разнообразие диагностических методов обследования, хотя в целом вопросы диагностики нуждаются в более глубокой и всесторонней разработке. ■



## Список литературы

1. Глыбочко В.П. Практическая урология / В.П. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. – М.: Медфорум, 2012. – 309 с.
2. Тиктинский О.Л. Андрология / О.Л. Тиктинский, В.В. Михайличенко. – М.: Медиа Пресс, 1999. – 398 с.
3. Калиниченко С.Ю. Практическая андрология / С.Ю. Калиниченко, И.А. Тюзиков. – М.: Практическая медицина, 2009. – 162 с.
4. Вайнбойер Дж.Ф. Физиология мужских половых желез / Дж.Ф. Вайнбойер, Дж. Громолл, М. Симони // Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: пер. с англ. / [под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере]. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – Гл. 3. – С. 29–74.
5. Жиборев Б.Н. Заболевания органов половой системы в патогенезе нарушений репродуктивного здоровья мужчины / Б.Н. Жиборев // Урология. – 2008. – №3. – С. 62–67.
6. Ультразвуковая диагностика заболеваний наружных половых органов у мужчин / [А.Р. Зубарев, М.Д. Митькова, М.В. Корякин и др.]. – М.: Видар, 1996. – 96 с.
7. Игнашин Н.С. Ультрасонография в диагностике и лечении урологических заболеваний / Н.С. Игнашин. – М.: Видар, 1997. – 98 с.
8. Корякин Н.В. Анализ причин мужского бесплодия / Н.В. Корякин, А.С. Акоюн // Проблемы репродукции. – 2000. – №5. – С. 68–74.
9. Купер Т.Г. Физиология созревания сперматозоидов и оплодотворение / Т.Г. Купер, Ч.Х. Юнг // Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: пер. с англ. / [под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере]. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – Гл. 4. – С. 75–98.
10. Надел Д.М. Мужское бесплодие / Д.М. Надел, П.Д. Турек // Ханно Ф.М. Руководство по клинической урологии: пер. с англ. / Ф.М. Ханно, С.Б. Малкович, А.Дж. Вейн. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – Гл. 21. – С. 402–420.
11. Нишлаг Э. Андрология и ее задачи / Э. Нишлаг // Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: пер. с англ. / [под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере]. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – Гл. 1. – С. 3–11.
12. Комплексное исследование эякулята в диагностике заболеваний мужской репродуктивной системы / [С.С. Раков, Н.Г. Ракова, В.В. Липатова и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2006. – №1. – С. 43–48.
13. Ярман В.В. Значение индексов и типов половой конституции для прогнозирования динамики изменения показателей спермограммы у мужчин в бесплодном браке / В.В. Ярман, В.В. Михайличенко, Е.С. Шпилена // Андрология и генитальная хирургия. – 2009. – №1. – С. 45.
14. Хеффнер Л. Половая система в норме и патологии / Л. Хеффнер. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 38 с.
15. Аляев Ю.Г. Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин / Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, М.Е. Чалый. – М.: Литература, 2006. – 188 с.
16. Аль-Шукри С.Х. Сексуальная функция у мужчин с сопутствующими урологическими заболеваниями / С.Х. Аль-Шукри, И.А. Корнеев // Урология. – 2005. – №3. – С. 18–21.
17. Батра А.К. Нарушения половой функции у мужчин / А.К. Батра, Дж.К. Трасселл // Ханно Ф.М. Руководство по клинической урологии: пер. с англ. / [Ф.М. Ханно, С.Б. Малкович, А.Дж. Вейн]. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – Гл. 20. – С. 384–401.
18. Патозооспермия: электронно-микроскопическая диагностика генетически обусловленных и приобретенных форм мужского бесплодия / [Е.Е. Брагина, Е.Н. Бочарова, Р.А. Абдумаликов и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2003. – №3–4. – С. 31–34.
19. Никитин А.И. Факторы среды и репродукция человека / А.И. Никитин // Морфология. – 1998. – №6. – С. 7–16.
20. Роживанов Р.В. Скрининговые методы диагностики нарушений половой функции у мужчин / Р.В. Роживанов, С.Ю. Калиниченко // Сексология и сексопатология. – 2003. – №12. – С. 2–5.
21. Сагалов А.В. Мужское бесплодие / А.В. Сагалов // Амбулаторно-поликлиническая андрология: руководство для врачей. – М.: Мед. кн.; Н. Новгород: изд. НГМА, 2006. – Гл. 23. – С. 132–198.
22. Kohn F.M. Andrological diagnostics / F.M. Kohn, G. Haidl // Urologe A. – 2007. – Vol. 46. – №11. – P. 1557–1572.
23. Matzuk M.M. The biology of infertility: research advances and clinical challenges / M.M. Matzuk, D.J. Lamb // Nat. Med. – 2008. – Vol. 14. – №11. – P. 1197–1213.
24. Teppa-Garran A.D. Current evaluation of male infertility / A.D. Teppa-Garran, A. Palacios-Torres // Invest. Clin. – 2004. – Vol. 45. – №4. – P. 355–370.
25. Dinamim testing in the evaluation of male gonadotropin function / [M.H. De Martino, R. Pastore, M. Carpio et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2003. – Vol. 26. – №7. – Suppl. 1. – P. 107–113.
26. Nieschlag E. Role of FSH in the regulation of spermatogenesis: clinical aspect / E. Nieschlag, M. Simoni, J. Gromoll // Clin. Endocrinol. – 1999. – №51. – P. 139–146.
27. Sigman M. How involved should the urologist be in the evolution and management of male infertility / M. Sigman // J. Urol. – 2008. – Vol. 180. – №5. – P. 1888–1889.
28. Polymorphisms of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor gene: association with maldescended testes and male infertility / [M. Simoni, F. Tuttelmann, C. Michel et al.] // Pharmacogenet. Genomics. – 2008. – Vol. 18. – №3. – P. 193–200.
29. Effect of increased scrotal temperature on sperm production in normal man / [C. Wang, E. McDonald, E. Superlano et al.] // Fertil. Steril. – 1997. – Vol. 68. – №24. – P. 334–339.
30. Delaware E.M. Inducing puberty / E.M. Delemarre, B. Feliuss, H.A. Delemarre-van de Waal // Eur. J. Endocrinol. – 2008. – Vol. 159. – Suppl. 1. – P. S9–S15.

Впервые опубликовано в «Запорожском медицинском журнале», №4 (85), 2014 г., стр. 69–76.

# Диагностика и лечение хронического бактериального простатита



**В.В. Скворцов** – д.м.н., доцент, А.В. Тумаренко – к.м.н.  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

**Простатит – воспалительное заболевание предстательной железы. Впервые простатит был выделен в отдельную нозологическую форму в 1800 году врачом Belfield.**

В 1995 г. в ходе рабочего совещания по простатиту Национальным институтом здоровья США была разработана система классификации этого заболевания, согласно которой выделяют следующие формы:

- Острый бактериальный простатит (категория I).
- Хронический бактериальный простатит (категория II).
- Хронический абактериальный простатит / синдром хронической тазовой боли (ХАП/СХТБ) (категория III).
- Воспалительный простатит (категория III A).
- Невоспалительный простатит (категория III B).
- Асимптоматический воспалительный простатит (категория IV).

В 1998 г. стали разделять хронический простатит (ХП) на инфекционный и неинфекционный. При этом к хроническому инфекционному простатиту предложено относить все случаи бактериальной, атипичной внутриклеточной, грибковой и вирусной инфекции, а также инфекции простейшими.

Распространенность отдельных категорий простатита, по данным литературы, составляет: острый бактериальный простатит – 5–10%, хронический бактериальный простатит – 6–10%; хронический абак-

териальный простатит – 80–90%, включая простатодинию – 20–30% (Н. Brunner et al., 1983; J.J. Rosette et al., 1993; M. Roberts et al., 1997).

Хронический простатит является самым распространенным урологическим заболеванием, вызывающим осложнения со стороны урогенитального тракта. Среди мужчин в возрасте 20–60 лет хронический простатит отмечается в 20–30% случаев, и лишь 5% из них обращаются за помощью к урологу. При длительном течении клинические проявления хронического простатита, как правило, сочетаются с симптоматикой везикулита и уретрита.

По пути инфицирования предстательной железы выделяют следующие виды простатитов:

- восходящий уретрогенный,
- уретропростатический рефлюкс,
- уретровенозный рефлюкс,
- гематогенный,
- лимфогенный,
- транслокация кишечных бактерий в простату.

В 90% случаев инфекция проникает в предстательную железу через уретру, а простатит является осложнением воспаления мочеиспускательного канала. Следует подчеркнуть, что при проникновении возбудителей может возникнуть как острый или хронический

простатит, так и бессимптомное носительство микроорганизмов без каких-либо признаков воспалительного процесса. Это зависит не столько от путей инфицирования, сколько от биологических свойств возбудителей и индивидуальных особенностей защитных реакций организма.

Можно выделить следующие наиболее важные факторы, влияющие на возникновение и поддержание хронического заболевания:

- инфекция (условно-патогенная флора, заболевания, передаваемые половым путем (ЗППП), вирусы);
- факторы, способствующие развитию в предстательной железе нарушений кровообращения, застойных явлений и конгестии;
- нейровегетативные расстройства моторной функции предстательной железы и нижних мочевых путей (повышенная чувствительность  $\alpha_1$ -адренорецепторов, динамическая обструкция нижних мочевых путей, уретропростатические рефлюксы, гиперактивность мочевого пузыря);
- нейрогенные нарушения функции мышц тазового дна (гипертонус, часто в сочетании с диссинергией замыкательного аппарата мочевого пузыря, гипотония);
- нарушения иммунитета (иммунодефицит, аутоиммун-

ный процесс);

- аллергический статус (инфекционно-аллергический или аллергический процесс);
- гормональный дисбаланс;
- дефицит витаминов и микроэлементов;
- психосоматические нарушения.

Вероятно, все эти процессы в той или иной степени связаны между собой и могут играть роль в патогенезе ХП. Nickel С. J. определяет заболевание как «мультифакторный каскад» патологических превращений.

Хронический бактериальный простатит характеризуется двумя основными признаками: рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей (МВП) и персистенцией преимущественно грамотрицательных бактерий в секрете предстательной железы. Следовательно, бактериальный простатит – это прежде всего бактериологический диагноз, основанный на результатах бактериологических исследований.

Среди возбудителей этого заболевания в 80% случаев преобладают *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*, могут быть грамположительные бактерии – стафилококки и стрептококки. Коагулаза-отрицательные стафилококки, *Ureaplasma spp.*, *Chlamydia spp.* и анаэробные микроорганизмы локализуются в ПЖ, но их роль в развитии заболевания до настоящего времени остается предметом обсуждений и пока еще окончательно не ясна.

Симптомы ХП можно разделить на три основные группы: боль, дизурия и сексуальные расстройства. Боль и ощущение дискомфорта в промежности являются самыми распространенными симптомами ХП. Второе место по распространенности занимает боль и дискомфорт в надлобковой области, третье – боль и дискомфорт при эякуляции. У ряда больных ХП отмечаются симптомы нижних мочевых путей, обусловленные инфравезикальной обструкцией в результате дисфункции шейки мочевого пузыря, сфинктера, стриктуры уретры

Таблица 1. Симптомы ХП

Боли в тазовой области	Расстройства мочеиспускания	Расстройства эякуляции
В промежности В половом члене В мошонке В паховой области Над лоном В прямой кишке В крестце	Учащенное мочеиспускание Неполное опорожнение мочевого пузыря Слабая или прерывистая струя мочи Боль или её усиление во время мочеиспускания	Боли во время или после эякуляции Гемоспермия

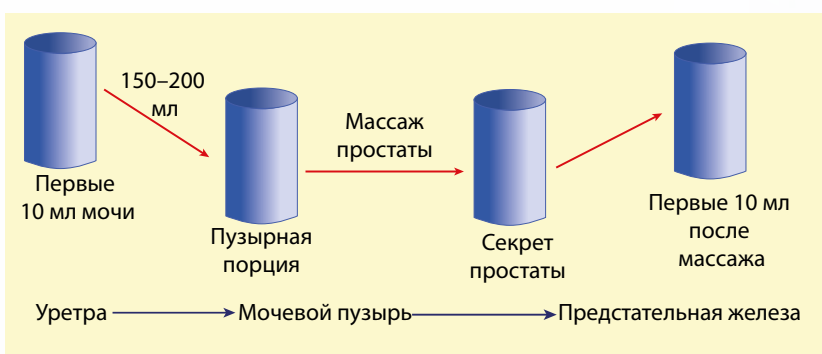


Рисунок.

или детрузорно-сфинктерной диссинергией.

Клиническая картина ХП включает в себя синдром тазовых болей, расстройств мочеиспускания, эякуляции, сексуальной дисфункции (табл. 1).

Диагностика манифестирующего ХП не трудна и базируется на классической триаде симптомов. Учитывая, что в большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно, необходимо применение комплекса физикальных, лабораторных и инструментальных методов, включая определение состояния иммунного и неврологического статуса.

**Лабораторная и инструментальная диагностика ХП включает в себя:**

- мазок из уретры;
- микроскопию секрета предстательной железы;
- посев отделяемого из уретры и секрета простаты;
- обследование на ЗППП;
- комплексное уродинамическое исследование;
- урофлоуметрию с определением остаточной мочи;
- ультразвуковое исследование

с определением объема предстательной железы;

- электромиографию мышц тазового дна.

Именно лабораторная диагностика позволяет поставить диагноз «хронический простатит» и провести дифференцировку между его бактериальной и небактериальной формами, а также выявить возможное инфицирование предстательной железы атипичной, неспецифической бактериальной и грибковой флорой, а также вирусами. ХП диагностируется в том случае, если секрет простаты или 4-я проба мочи (3–4-стаканные пробы предложены Meares and Stamey в 1968 году) содержат бактерии либо более 10 лейкоцитов в поле зрения. Если в секрете простаты отсутствует бактериальный рост при повышенном количестве лейкоцитов, необходимо проводить исследование на хламидии и другие инфекции, передающиеся половым путем (ИППП).

В диагностике хронического простатита первостепенное значение сохраняют пальпация предстательной железы и исследование ее секрета.



В инструментальной диагностике все большее значение приобретает ультразвуковое (в т.ч. трансректальное) исследование в связи с отходом от инвазивных методов, применявшихся ранее (уретроцистоскопии), а также учитывая высокую информативность метода, позволяющего не только провести дифференциальную диагностику, но и определить форму и стадию заболевания с последующим мониторингом в течение всего курса лечения. УЗ-исследование позволяет точно определять эхоплотность, размеры и объем предстательной железы, обнаружить конкременты и наличие фиброзно-склеротических изменений в органе, выявить размеры, степень расширения и плотность семенных пузырьков, изменения стенки мочевого пузыря и структуры органов мошонки.

Большую актуальность имеют уродинамические исследования, такие как определение профиля уретрального давления и максимальной скорости потока мочи, цистоманометрия, а также миография мышц тазового дна.

**На сегодня не вызывает сомнений, что полноценное лечение ХП остается актуальной задачей медицины и урологии.** Терапия ХП должна быть направлена на все звенья этиологии и патогенеза заболевания, учитывать активность, категорию и степень распространенности процесса и являться комплексной.

Прежде всего необходимо изменить образ жизни пациента, устранив влияние многих вредных факторов, таких как гиподинамия, алкоголь, нормализовать половую жизнь и т.д. Такой ступенчатый подход к лечению заболевания позволяет контролировать его эффективность на каждой стадии, внося необходимые изменения, а также бороться с болезнью по тому же принципу, по которому она развивалась, – от предрасполагающих факторов к производящим.

Антимикробная терапия показана только при остром и хроническом бактериальном простатите. Показаниями к антибактериаль-

ной терапии (АБТ) хронического простатита большинство специалистов считают: хронический бактериальный простатит, хронический абактериальный простатит (категория III A), если имеются клинические бактериологические и иммунологические подтверждения инфекционного процесса.

При планировании АБТ простатита учитываются следующие факторы: характер выделенной флоры, чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам, спектр их действия, фармакокинетика антибактериальных препаратов, побочные явления, пути введения препаратов. Сегодня многие авторы считают оправданным проведение пробного курса антибиотикотерапии больным ХП, а в случаях, когда простатит поддается лечению, терапию продолжают в течение еще 4–6 недель или даже более длительного периода.

Выбор антибиотика для лечения простатитов определяется его фармакокинетическими свойствами, заключающимися в первую очередь в проникновении препарата в ткань предстательной железы и создании бактерицидных концентраций для микроорганизмов.

При хроническом бактериальном простатите (категория II) показана пероральная терапия антибиотиками в высоких дозах. Препаратами выбора являются фторхинолоны: левофлоксацин (500 мг 1 р./сут. пер ос 4 недели) или ципрофлоксацин (500 мг 2 р./сут. пер ос 4 недели). Необходимо подчеркнуть, что сокращение сроков антибактериальной терапии (менее 4 недель), даже при увеличении используемой дозы препарата, приводит к увеличению числа клинических рецидивов хронического простатита.

Эти препараты обладают более широким спектром противомикробного действия и способностью накапливаться в простате в высоких концентрациях при приеме через рот. Помимо прямого антибактериального действия, фторхинолоны практически никогда

не вызывают иммунодефицита у пациента и, что особенно важно, к ним не развивается устойчивость микроорганизмов.

Также в качестве антибактериальной терапии широко применяются препараты тетрациклинового ряда – метациклин, доксициклин, макролиды – азитромицин, джозамицин.

В последние годы более широко применяются препараты цефалоспоринового ряда, имеющие в своей основе 7-аминоцефалоспориновую кислоту, являющуюся активным веществом.

Цефалоспорины относятся к группе малотоксичных бета-лактамов антибиотиков, обладающих антимикробными свойствами, а по механизму действия являются ингибиторами синтеза клеточной стенки микроорганизма. Эта группа насчитывает свыше 40 природных и полусинтетических препаратов 1-го, 2-го, 3-го, и 4-го поколения.

Цефалоспорины применяют, в основном, при лечении воспалительных заболеваний мочеполовых органов, смешанной инфекции, они действуют бактерицидно как в острой, так и хронической стадии болезни на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы.

В последние годы получены данные о том, что цефалоспорины снижают повышенную при воспалении секрецию цитокинов (интерлейкина-6) лимфоцитами, моноцитами и базофилами, а также участвуют в защите плазматических ингибиторов протеаз от действия активных форм кислорода, выделяемых полиморфно-ядерными лейкоцитами в процессе острого воспаления.

Назначая цефалоспорины, можно предотвратить переход острого серозного воспаления в гнойное (при бактериальных уретропростатитах, циститах, пиелонефритах, особенно осложненных протейной инфекцией).

Цефалоспорины обладают иммуномодулирующими свойствами и в 98% наблюдений не дают аллергических реакций. К несомненным

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

## ЦЕФ III®

### ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

Цеф III®

### МЕЖДУНАРОДНОЕ

### НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Цефтриаксон

### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутримышечных инъекций, 1,0 г в комплекте с растворителем (лидокаина гидрохлорид, раствор для инъекций 1% – 3,5 мл)

### СОСТАВ

Один флакон содержит

*активного вещества* – цефтриаксона натрия (в пересчете на цефтриаксон) 1,0 г,

*Растворитель «Лидокаина гидрохлорид, раствор для инъекций 1% – 3,5 мл»*

Одна ампула (3,5 мл раствора) содержит

*активного вещества* – лидокаина гидрохлорида (в пересчете на 100% вещество) 35,0 мг,

*вспомогательные вещества*: натрия гидроксид 0,1 М раствор, вода для инъекций.

### ОПИСАНИЕ

Кристаллический порошок почти белого или белого с желтоватым оттенком цвета, слегка гигроскопичен.

### ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антибактериальные препараты для системного использования.

Бета-лактамы антибактериальные препараты прочие.

Цефалоспорины третьего поколения. Цефтриаксон.

Код АТХ J01DD04

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### Фармакокинетика

При парентеральном введении цефтриаксон хорошо проникает в ткани и жидкости организма. Биодоступность при внутримышечном введении составляет 100%. Максимальная концентрация в плазме крови при внутримышечном введении достигается через 2–3 часа. Обратимо связывается с альбуминами плазмы крови на 85–95% и это связывание обратно пропорционально его концентрации в крови.

Цефтриаксон хорошо проникает во все ткани и жидкости организма.

Цефтриаксон быстро диффундирует в интерстициальную жидкость, где свое бактерицидное действие в отношении чувствительных к нему микроорганизмов сохраняет в течение 24 часов, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Цефтриаксон проходит через плацентарный барьер и в малых концентрациях попадает в грудное молоко. После введения препарата в дозе 1–2 г концентрации цефтриаксона в течение 24 часов накапливаются в различных органах, тканях и жидкостях организма, в том числе в легких, сердце, желчных путях, печени, миндалинах, среднем ухе и слизистой носа, костях, а также спинномозговой, плевральной, синовиальной жидкостях и секрете предстательной железы.

После внутривенного применения цефтриаксон быстро проникает в спинномозговую жидкость, где бактерицидные концентрации в отношении чувствительных микроорганизмов сохраняются в течение 24 часов. Цефтриаксон проникает через воспаленные мозговые оболочки у детей, в том числе новорожденных. Через 24 часа после внутривенного введения в дозах 50–100 мг/кг массы тела (новорожденным и грудным детям, соответственно) концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости превышают 1,4 мг/л. Максимальная концентрация в спинномозговой жидкости достигается примерно через 4 часа после внутривенного введения и составляет, в среднем, 18 мг/л. При бактериальном менингите средняя концентрация цефтриаксона в спинномозговой жидкости составляет 17% от концентрации в плазме, при асептическом менингите – 4%. У взрослых больных менингитом через 2–24 часа, после введения дозы 50 мг/кг массы тела, концентрации цефтриаксона в спинномозговой жидкости во много раз превосходят минимальные подавляющие концентрации для самых распространенных возбудителей менингита.

Общий плазменный клиренс цефтриаксона составляет 10–22 мл/мин. Почечный клиренс равняется 5–12 мл/мин.

Период полувыведения составляет около 8 часов у взрослых пациентов, у пожилых старше 75 лет – 16 часов.

У взрослых лиц 50–60% цефтриаксона выводится в неизменной форме с мочой, 40–50% – с желчью.

У новорожденных примерно 80% от введенной дозы цефтриаксона выводится почками.

При нарушениях функции почек или печени у взрослых фармакокинетика цефтриаксона почти не изменяется (возможно, незначительное удлинение периода полувыведения) благодаря перераспределению функций. Если нарушена функция почек, увеличивается выделение с желчью, а если имеет место патология печени, то усиливается выведение почками.

#### Фармакодинамика

Цеф III® – цефалоспориновый антибиотик широкого спектра действия III поколения.

Оказывает бактерицидное действие за счет угнетения синтеза клеточной стенки микроорганизмов.

Цефтриаксон обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Высокоустойчив к большинству β-лактамаз (как пеницилиназ, так и цефалоспоринов), вырабатываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями.

Цефтриаксон обычно активен в отношении следующих микроорганизмов:

*Грамположительные аэробы*

*Staphylococcus aureus* (метициллиночувствительный), *Staphylococcus coagulase-negative*, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический, группы А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолитический, группы В), β-гемолитические стрептококки (группы ни А, ни В), *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*.

**Примечание.** Метициллиноустойчивые *Staphylococcus spp.* резистентны к цефалоспоринам, в том числе к цефтриаксону. Как правило, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* и *Listeria monocytogenes* также устойчивы.

*Грамотрицательные аэробы*

*Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter anitratus* (главным образом, *A. baumannii*)\*, *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes faecalis*, *Alcaligenes odorans*, алкалигеноподобные бактерии, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter spp.*, *Citrobacter diversus* (включая *C. amalonaticus*), *Citrobacter freundii*\*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*\*, *Enterobacter cloacae*\*, *Enterobacter spp.* (прочие)\*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*\*\*\*, *Moraxella catarrhalis* (ранее *Branhamella catarrhalis*), *Moraxella osloensis*, *Moraxella spp.* (прочие), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*\*, *Proteus vulgaris*\*, *Pseudomonas fluorescens*\*, *Pseudomonas spp.* (прочие)\*, *Providentia rettgeri*\*, *Providentia spp.* (прочие), *Salmonella typhi*, *Salmonella spp.* (нетифоидные), *Serratia marcescens*\*, *Serratia spp.* (прочие)\*, *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia spp.* (прочие).

\* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону, главным образом, вследствие образования лактамаз, кодируемых хромосомами.

\*\* Некоторые изоляты этих видов устойчивы вследствие образования целого ряда плазмидо-опосредованных лактамаз.

**Примечание.** Многие штаммы вышеуказанных микроорганизмов, полирезистентные к другим антибиотикам, таким, как аминопенициллины и уреидопенициллины, цефалоспорины первого и второго поколения и аминогликозиды, чувствительны к цефтриаксону.

*Treponema pallidum* чувствительна к цефтриаксону. Клинические испытания показывают, что цефтриаксон обладает хорошей эффективностью в отношении первичного и вторичного сифилиса.

За очень небольшими исключениями, клинические изоляты *P. aeruginosa* устойчивы к цефтриаксону.

*Анаэробы*

*Bacteroides spp.* (желчечувствительные)\*, *Clostridium spp.* (за исключением *C. difficile*), *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium spp.* (прочие), *Gaffkia anaerobica* (ранее *Peptococcus*), *Peptostreptococcus spp.*

\* Некоторые изоляты этих видов устойчивы к цефтриаксону из-за образования β-лактамаз.

**Примечание.** Многие штаммы β-лактамазообразующих *Bacteroides spp.* (в частности, *B. fragilis*) устойчивы. Устойчив и *Clostridium difficile*.

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- сепсис
- менингит
- инфекции нижних дыхательных путей (особенно пневмония)
- инфекции ЛОР-органов
- инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта)
- инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи, раневые инфекции
- инфекции почек и мочевыводящих путей
- инфекции половых органов, включая гонорею
- инфекции у больных с ослабленным иммунитетом
- предоперационная профилактика инфекционных осложнений

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат вводят внутримышечно.

Растворы препарата должны использоваться сразу же после приготовления.

Для внутримышечного введения 1 г препарата разводят в 3,5 мл 1% раствора лидокаина и вводят глубоко в ягодичную мышцу.

*Лидокаин не применяется в качестве растворителя в детском и подростковом возрасте!*

*Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно!*

Растворы препарата Цеф III® нельзя смешивать или добавлять

в растворы, содержащие другие противомикробные препараты или растворители, из-за возможной несовместимости.

**Рекомендуемые дозы**

*Для взрослых и детей старше 12 лет* стандартная терапевтическая доза составляет 1 г Цеф III® один раз в сутки.

При тяжелых инфекциях: 2–4 г один раз в сутки.

Продолжительность лечения зависит от течения заболевания. Введение препарата следует продолжать большим еще в течение минимум 48–72 часов после нормализации температуры и подтверждения эрадикации возбудителя.

*Для новорожденных (до двухнедельного возраста)* доза составляет 20–50 мг/кг/сут.

*Для детей с 15 дней жизни и до 12 лет* суточная доза составляет 20–50 мг/кг один раз в день. При тяжелых инфекциях – до 80 мг/кг/сут.

У детей с массой тела 50 кг и больше назначают дозы для взрослых.

**Пациенты пожилого возраста**

Не требуется коррекции дозы препарата при удовлетворительной функции почек и печени.

**Почечная и печеночная недостаточность**

У пациентов с нарушением почечной функции не требуется коррекция дозы.

Только в случае тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин.) суточная доза Цеф III® не должна превышать 2 г.

У пациентов с нарушением функции печени не требуется коррекция дозы при условии отсутствия нарушений функции почек.

При выраженных нарушениях функции печени и почек, а также у больных, находящихся на гемодиализе необходимо следить за концентрацией цефтриаксона в плазме крови, так как может снижаться скорость его выведения у этих пациентов.

**Гонорея**

Разовая доза составляет 250 мг, однократно внутримышечно.

**Профилактика послеоперационных инфекций**

В зависимости от степени инфекционного риска, вводится 1–2 г цефтриаксона однократно за 30–90 мин. до начала операции.

В колоректальной хирургии рекомендуется одновременное введение Цеф III® в дозе 2 г внутримышечно в сочетании с противонаэробными антибактериальными препаратами.

**Менингит**

При **бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста** лечение начинают с дозы 100 мг/кг (но не более 4 г) один раз в сутки. После идентификации возбудителя и определения его чувствительности дозу можно соответственно уменьшить.

### ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

*Часто* (≥1%, <10%)

– диарея, тошнота, рвота

*Нечасто* (≥0,1%, <1%)

– аллергические кожные реакции, такие как пятнисто-папулезная сыпь, экзантема, крапивница, дерматит, зуд, отек

*Редко* (≥0,01%, <0,1%)

– стоматит, глоссит (обычно слабо выражены и исчезают после прекращения лечения)

– увеличение креатинина в сыворотке крови, олигурия, глюкозурия, гематурия

– микозы половых путей

– суперинфекции, вызванные грибами и другими резистентными микроорганизмами

– головная боль, головокружение

– нейтропения, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, анемия (в т.ч. гемолитическая анемия), незначительное удлинение протромбинового времени

– нарушение свертывания крови, агранулоцитоз (<500т<sup>3</sup>), в основном после 10 дней лечения при общей дозе 20 г и более

– анафилактические реакции (бронхоспазм), анафилактический шок

– увеличение «печеночных» ферментов (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза) в сыворотке крови

– болезненность в месте введения, озноб, повышение температуры

*Очень редко* (<0,01%)

– положительная проба Кумбса, агранулоцитоз

– псевдомембранозный колит, панкреатит

– мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, токсический эпидермальный некролиз

– преципитация кальциевой соли цефтриаксона в желчном пузыре

– образование конкрементов в почках, главным образом, у детей старше 3 лет, получавших либо большие суточные дозы препарата (более 80 мг/кг в сутки), либо кумулятивные дозы более 10 г, а также имевших дополнительные факторы риска (ограничение потребления жидкости, постельный режим и т.д.).

Образование конкрементов в почках может приводить к анурии и почечной недостаточности. Данное нежелательное явление носит обратимый характер и исчезает после прекращения терапии препаратом.



## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к цефтриаксону, бета-лактамам антибиотикам, пенициллину или другим компонентам препарата
- повышенная чувствительность к растворителю лидокаину
- гипербилирубинемия у новорожденных и недоношенных новорожденных
- недоношенные новорожденные до 41 недели (недели беременности + недели жизни), доношенные новорожденные до 28-дневного возраста:
- с желтухой, гипоальбуминемией и ацидозом, поскольку это заболевание, при котором вероятно недостаточность связывания билирубина,
- которым назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При одновременном применении больших доз препарата Цеф III® и «петлевых» диуретиков (например, фуросемида) нарушений функции почек не наблюдалось. Указаний на то, что Цеф III® увеличивает нефротоксичность аминогликозидов, нет. Употребление алкоголя после введения препарата не сопровождалось дисульфирамоподобной реакцией. Цефтриаксон не содержит N-метилтиотетразольной группы, которая могла бы вызвать непереносимость этанола и кровотоичность, что присуще некоторым другим цефалоспорином. Пробенецид не влияет на выведение цефтриаксона. Обнаружен антагонизм между хлорамфениколом и цефтриаксоном. Следовательно, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном назначении этих препаратов. Цефтриаксон фармацевтически несовместим с амсакрином, ванкомицином, флуконазолом, аминогликозидами. Цефтриаксон может негативно повлиять на эффективность оральных гормональных контрацептивов. Следовательно, целесообразно использовать дополнительные (негормональные) методы контрацепции во время лечения и в течение месяца после лечения. Раствор Цеф III® фармацевтически несовместим с растворами, содержащими ионы кальция (например, раствор Рингера, Хартмана).

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Как и при применении других цефалоспоринов, были зарегистрированы анафилактические реакции, в том числе со смертельным исходом, даже в случаях, когда у пациента не было аллергических реакций в анамнезе. До применения препарата Цеф III® следует установить, отмечались ли в прошлом у больного, реакции гиперчувствительности к цефтриаксону, другим цефалоспорином, пенициллинам и бета-лактамам антибиотикам. С осторожностью назначают пациентам при аллергических реакциях на лекарственные препараты, другие аллергические диатезы в анамнезе. При появлении аллергических реакций на фоне терапии препарат следует отменить. Описаны случаи со смертельным исходом, связанные с образованием преципитатов кальция с цефтриаксоном в легких и почках недоношенных и доношенных новорожденных в возрасте до 1 месяца. По крайней мере, один из них получил цефтриаксон и кальций в разное время и через различные венозные доступы. В доступных научных данных не найдено сообщений, подтверждающих образование внутрисосудистых преципитатов у пациентов, кроме новорожденных, получивших лечение цефтриаксоном и кальцийсодержащими растворами или другими кальцийсодержащими препаратами. Исследования *In Vitro* показали, что у новорожденных повышен риск образования преципитатов кальций-цефтриаксон по сравнению с другими возрастными группами. Несмотря на наличие данных об образовании внутрисосудистых преципитатов только у новорожденных при применении цефтриаксона и кальцийсодержащих инфузионных растворов или любых других кальцийсодержащих препаратов, у пациентов любого возраста цефтриаксон не следует смешивать или вводить одновременно с кальцийсодержащими инфузионными растворами, даже используя различные венозные доступы. Однако у пациентов старше 28-дневного возраста цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы можно применять последовательно один за другим, если используются внутривенные доступы на разных участках тела или если инфузионные линии меняются или полностью промываются между вливаниями физиологическим раствором, чтобы избежать осаждения. У пациентов, которым требуется непрерывное вливание кальцийсодержащих растворов необходимо рассмотреть возможность использования альтернативного антибактериального лечения, которое не вызывает подобный риск преципитации. Если применение цефтриаксона необходимо пациентам, находящимся на продолжительном парентеральном питании, раствор для парентерального питания и цефтриаксон могут вводиться одновременно, но через различные венозные доступы на различных участках. Альтернативно, введение раствора для парентерального питания может быть остановлено на период инфузии цефтриаксона. Как и при применении других цефалоспоринов, при лече-

нии препаратом Цеф III® возможно развитие аутоиммунной гемолитической анемии.

Были зарегистрированы тяжелые случаи гемолитической анемии, в том числе со смертельным исходом, во время лечения как взрослых, так и детей.

*Новорожденные с гипербилирубинемией и недоношенные новорожденные*

Не рекомендуется назначать препарат новорожденным с гипербилирубинемией и недоношенным новорожденным, так как цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином, повышая риск развития билирубиновой энцефалопатии у таких детей.

При развитии у пациента, находящегося на лечении цефтриаксоном, анемии нельзя исключать диагноз цефалоспориноассоциированной анемии и необходимо отменить лечение препаратом до выяснения причины.

*Изменение лабораторных показателей*

В редких случаях у пациентов могут наблюдаться ложноположительные результаты пробы Кумбса.

Ложноположительные результаты могут быть получены при определении глюкозы в моче, поэтому в ходе терапии Цеф III® глюкозурию при необходимости нужно определять только ферментным методом.

*Антибиотико-ассоциированный колит, псевдомембранозный колит*

Как и при применении большинства других антибактериальных препаратов, при лечении Цеф III® зарегистрированы случаи развития диареи, вызванной *Clostridium difficile* (*C. difficile*), различной тяжести: от легкой диареи до колита со смертельным исходом. Лечение антибактериальными препаратами подавляет нормальную микрофлору толстой кишки и провоцирует рост *C. difficile*. В свою очередь, *C. difficile* образует токсины А и В, которые являются факторами патогенеза диареи, вызванной *C. difficile*. Штаммы *C. difficile*, гиперпродуцирующие токсины, являются возбудителями инфекций с высоким риском осложнений и смертности, вследствие возможной их устойчивости к антимикробной терапии, лечение же может потребовать колэктомии. Необходимо помнить о возможности развития диареи, вызванной *C. difficile*, у всех пациентов с диареей после антибиотикотерапии. Необходим тщательный сбор анамнеза, т.к. отмечены случаи возникновения диареи, вызванной *C. difficile*, спустя более чем 2 месяца после терапии антибиотиками. При подозрении или подтверждении диареи, вызванной *C. difficile*, возможно потребуются отмена текущей не направленной на *C. difficile* антибиотикотерапии. В соответствии с клиническими показаниями должно быть назначено соответствующее лечение с введением жидкости и электролитов, белков, антибиотикотерапия в отношении *C. difficile*, хирургическое лечение.

В связи с применением цефтриаксона были зарегистрированы случаи антибиотико-ассоциированной диареи, колита и псевдомембранозного колита. Эти диагнозы должны быть дифференцированы в случае развития у пациента диареи в течение или вскоре после окончания лечения. Прием препарата должен быть прекращен при возникновении тяжелой диареи и/или диареи с кровью во время применения препарата и назначена соответствующая терапия. Цефтриаксон следует использовать с осторожностью у лиц с желудочно-кишечными заболеваниями (особенно колитом) в анамнезе.

Как и при лечении другими антибактериальными препаратами, при терапии Цеф III® может развиваться суперинфекция. Длительное применение цефтриаксона может привести к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов, таких как *Enterococci* и *Candida spp.*

У лиц пожилого возраста и ослабленных пациентов во время применения Цеф III® может потребоваться контроль протромбинового времени и дополнительное назначение витамина К (10 мг/неделю) до начала или во время лечения. Цефтриаксон может преципитировать в желчном пузыре, в результате чего может давать тени при ультразвуковом исследовании, ошибочно принимаемые за камни. Это может наблюдаться в любых возрастных группах, но чаще у младенцев и детей младшего возраста, которые получали большие дозы препарата, рассчитанные на вес ребенка. В детской практике противопоказаны дозировки более 80 мг/кг веса вследствие повышенного риска образования преципитатов в желчном пузыре. Острый холецистит, образование камней в желчном пузыре не были клинически доказаны у детей, принимавших цефтриаксон. Данные состояния являются преходящими и исчезают после завершения или прекращения терапии препаратом и не требуют лечебных мероприятий.

Тени, которые могут быть ошибочно приняты за камни желчного пузыря, являются преципитатами кальциевой соли цефтриаксона, и исчезают после прекращения или завершения лечения препаратом. Подобные изменения редко дают какую-либо симптоматику, в случаях развития симптомов рекомендуется консервативное лечение. Решение об отмене препарата остаётся на усмотрение лечащего врача.

У больных, получавших цефтриаксон, описаны редкие случаи панкреатита, развивающегося, возможно, вследствие обструкции желчных путей. У большинства из этих больных уже до этого имелись факторы риска застоя в желчных путях, например, ранее проводившаяся терапия, тяжелые заболе-

вания и парентеральное питание. При этом нельзя исключать пусковую роль в развитии панкреатита, образовавшихся под влиянием препарата, преципитатов в желчных путях. Безопасность и эффективность препарата у новорожденных, грудных детей и детей младшего возраста были определены для дозировок, описанных в разделе «Способ применения и дозы». Исследования показали, что подобно другим цефалоспорином цефтриаксон может вытеснять билирубин из связи с сывороточным альбумином.

При длительном лечении следует регулярно проводить полный анализ крови.

*Почечная и печеночная недостаточность*

У больных с тяжелой печеночной или почечной недостаточностью, а также находящихся на гемодиализе требуется коррекция дозы и мониторинг концентрации препарата в плазме.

В случае длительного лечения следует регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек.

Один грамм цефтриаксона содержит приблизительно 3,6 ммоль натрия. Это следует учитывать пациентам, находящимся на натрий-контролируемой диете.

*Беременность и период лактации*

Цефтриаксон проникает через плацентарный барьер, в грудное молоко. При назначении кормящим матерям следует соблюдать осторожность.

Адекватные и строго контролируемые исследования безопасности применения цефтриаксона при беременности не проводились. Цефтриаксон не должен использоваться во время беременности, если к этому нет абсолютных показаний.

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

Следует иметь в виду, что при приеме Цеф III® возможно появление в редких случаях такого побочного эффекта как головокружение, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе с потенциально опасными механизмами.

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

*Симптомы:* тошнота, рвота, диарея.

*Лечение:* симптоматическое. Специфического антидота нет. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны.

## ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА

По 1,0 г активного вещества во флаконы из трубки стеклянной, герметически закупоренные пробками резиновыми, оббитые колпачками алюминиевыми или импортными комбинированными колпачками «FLIPP OFF». На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку самоклеющуюся импортного производства.

По 3,5 мл растворителя в ампулы вместимостью 5 мл из нейтрального стекла.

По 1 флакону препарата вместе с 1 ампулой растворителя помещают в пачку из картона с перегородкой из того же картона для потребительской тары или хром-эраца.

В пачку вкладывают утвержденные инструкции по медицинскому применению на государственном и русском языках и скарификатор ампульный. При упаковке ампул лидокаина гидрохлорида 1% с насечками, кольцами и точками скарификаторы не вкладываются.

Допускается текст утвержденной инструкции по медицинскому применению на государственном и русском языках наносить на пачку.

## УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

## СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года.

По истечении срока годности препарат не применять.

## УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

## ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

АО «Химфарм», Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, б/н, т./ф.: 56-13-42

## ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

АО «Химфарм», Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, б/н, т./ф.: 56-08-82

Номер телефона: 8 (7252) 56-13-42

Номер факса: 8 (7252) 56-13-42

Адрес электронной почты: standart@santo.kz



преимуществам этой группы препаратов относятся широкий спектр действия.

К популярным препаратам цефалоспоринов (3-го поколения) пролонгированного действия, устойчивым к большинству бета-лактамаз, относится цефтриаксон.

Цефтриаксон оказывает бактерицидное действие при инфекции половых органов (бактериальные осложненные уретропростатиты, особенно постгонорейные), когда бактерицидная концентрация сохраняется в ткани предстательной железы в течение 24 ч.

Цефтриаксон вводят внутривенно и внутримышечно по 1–2 г каждые 24 ч., в тяжелых случаях, когда в посевах выделяется *Pseudomonas aeruginosa*, доза цефтриаксона может быть увеличена до 4 г/сут. Антибиотик успешно применяется у больных с ослабленным иммунитетом, а также при специфических венерических заболеваниях (первичный и вторичный сифилис, гонорея).

Цефтриаксон после введения создает высокую концентрацию в тканях, отличается высокой стабильностью при хранении.

Антибактериальную терапию у больных хроническим простатитом II категории целесообразно комбинировать с назначением альфа-1-адреноблокаторов (теразозина, доксазозина, альфузозина или тамсулозина), уменьшающих степень выраженности расстройств мочеиспускания и способствующих более быстрому улучшению состояния пациентов.

Для усиления диффузии антибиотиков в ткань предстательной железы и повышение эффективности лечения предложены разнообразные средства введения антибиотиков непосредственно в очаг воспаления в предстательной железе.

Развитие получил метод эндолимфатического введения антибиотиков в комплексе с ингибиторами протеолитических ферментов, он обладает высокой эффективностью из-за возможности доставки лекарственных препаратов непо-

средственно в очаг воспаления. Возможно введение антибиотиков в ткань предстательной железы с помощью физиотерапевтических процедур: электрофорез и фонофорез.

При выявлении у больных цитомегаловирусной и герпетической инфекции (особенно при синдроме хронической тазовой боли) назначаются системные противовирусные препараты, а также иммуномодуляторы.

Данные литературы свидетельствуют о том, что  $\alpha_1$ -адреноблокаторы, мышечные релаксанты и физиотерапия снижают выраженность проявлений симптомов ХП.

Использование  $\alpha_1$ -адреноблокаторов показано для лечения синдрома хронической тазовой боли (воспалительного и невоспалительного вариантов) и хронического бактериального простатита. Использование  $\alpha_1$ -адреноблокаторов не позволяет полностью избежать рецидива заболевания после отмены препарата, однако существенно снижает выраженность симптомов и увеличивает время до возникновения рецидива. Рекомендуемая продолжительность терапии должна быть не менее 6–8 месяцев.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов, таких как диклофенак, кетопрофен или нимесулид, может оказаться эффективным при лечении некоторых пациентов с ХП. Анальгетики нередко используются при лечении пациентов с СХТБ, однако имеется мало данных об эффективности их применения в течение продолжительного периода времени.

Комплексы витаминов и микроэлементов играют важное вспомогательное значение при лечении больных ХП. Среди них наиболее часто используются витамины группы В, витамины А, Е, С, цинк и селен. Высокой антиоксидантной и антирадикальной активностью обладает витамин Е. Селен является антипролиферативным агентом и рассматривается как онкопротектор, в том числе в отношении рака предстательной железы.

В связи с изложенным применение препаратов, содержащих сбалансированные объемы необходимых витаминов и микроэлементов, является оправданным.

В течение многих лет препараты лидазы применялись в комплексной терапии больных ХП. В последнее время наиболее часто для системной энзимотерапии в комплексном лечении больных ХП применяется вобэнзим.

В лечении хронического простатита широко используются физиотерапевтические методы воздействия. Многие физические факторы в различных методиках входят в состав комплексной терапии. С противовоспалительной, антиконгестивной целью, для коррекции иммунных расстройств, а также для повышения эффективности антибактериальной терапии активно используются как традиционные методы физиотерапевтического воздействия (пальцевой массаж предстательной железы, микроклизмы с лекарственными средствами или травяными отварами, теплые сидячие ванны), так и методы аппаратной физиотерапии: электростимуляция простаты, низкоинтенсивное лазерное излучение, магнитотерапия.

Каждый из факторов, как правило, воздействующих местно на предстательную железу (уретрально, ректально, наочно), обладает преимущественным действием на отдельные звенья патогенеза хронического простатита, в связи с чем прослеживается тенденция одномоментного использования нескольких физиотерапевтических факторов.

Электростимуляция улучшает микроциркуляцию, повышает тонус гладкой мускулатуры предстательной железы, восстанавливает ее эвакуаторную, секреторную функцию, а также существенно улучшает половую функцию больных хроническим простатитом.

Магнитотерапия оказывает противовоспалительное и болеутоляющее действие, нормализует кровообращение, изменяет течение окислительно-восстановительных

и тканевых ферментативных процессов, создает условия для более эффективного действия антибиотиков на воспалительный процесс. Применяется как накожная, так и ректальная методика.

Низкоинтенсивное лазерное излучение оказывает выраженное противовоспалительное действие, стимулирующее общий и местный иммунитет, улучшающее микроциркуляцию в очаге воспаления, действующее на проницаемость сосудистой стенки, оказывающее анальгетический и даже бактериостатический эффект. Используется промежностное и трансректальное облучение.

Массаж предстательной железы используется для лечения хронического простатита с 19 века, однако, до сих пор нет единого взгляда на место этого метода лечения. Наиболее известным и признанным методом лечения хронического простатита с использованием массажа простаты является Манильский протокол (массаж простаты 3 раза в неделю, динамическое микробиологическое исследование и применение антибиотиков широкого спектра действия).

**Показаниями к выполнению массажа простаты являются:**

- хронический бактериальный

простатит;

- синдром хронической тазовой боли;
- асимптоматический простатит (при проведении лечения);
- необходимость получения секрета простаты для диагностических целей.

Противопоказания к массажу простаты:

- острый бактериальный простатит;
- хронический простатит в сочетании с раком простаты или ДГПЖ;
- камни предстательной железы;
- истинные кисты предстательной железы;
- затруднение мочеиспускания с наличием остаточной мочи.

Оперативное лечение у больных хроническим простатитом используют нечасто. Последнее чаще становится необходимым при третьей, уже необратимой, стадии болезни – склерозе предстательной железы. Удаление склерозированной предстательной железы создает предпосылки для ликвидации застоя в мочевой системе и предупреждения почечной недостаточности.

Применяют различные оперативные вмешательства: V- и

Y-образная резекция предстательной железы, трансуретральная простатэктомия. В связи с возможностью ранней диагностики склероза предстательной железы в настоящее время чаще используется трансуретральная резекция предстательной железы, показана при калькулезном и гранулематозном простатите. При лечении бесплодия, обусловленного обструкцией семявыносящих путей, при хроническом простатите применяют микрохирургические средства лечения – пластика семявыносящих путей.

Абсолютными показаниями для трансуретральной простатэктомии являются: наличие инфравезикальной обструкции, что осложняет течение хронического простатита; устойчивый дизурический и болевой синдромы, которые не купируются консервативными методами и истощают больного, в результате наличия ретенционных процессов в железе или осложнений калькулезного или склеротического характера.

Противопоказания к трансуретральной резекции предстательной железы – недостаточная выраженность симптоматики заболевания; симптоматика заболевания, которая купируется консервативно. ■

### Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Шпоть Е.В., Султанова Е.А. Хронический простатит: оптимизация подходов к лечению // РМЖ. – 2011. – №32. – С. 2057.
2. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Алленов С.Н., Султанова Е.А., Шпоть Е.В. Комплексная медикаментозная терапия хронического простатита // РМЖ. – 2005. – №25. – С. 1675.
3. Гундорова Л.В. Новое в лечении хронического простатита // РМЖ. – 2003. – №6. – С. 372.
4. Дендеберов Е.С., Логвинов Л.А., Виноградов И.В., Кумачев К.В. Тактика выбора схемы терапии бактериального простатита // РМЖ. – 2011. – №32. – С. 2071.
5. Дорофеев С.Д., Камалов А.А. Современные взгляды на проблему хронического простатита // РМЖ. – 2004. – №7. – С. 492.
6. Каприн А.Д., Костин А.А., Попов С.В. Медикаментозная терапия хронического простатита // РМЖ. – 2015. – №17. – С. 1010.
7. Кучерский В.М., Калмыков А.А., Дубков Е.И. Современные проблемы в лечении хронического простатита // РМЖ. – 2008. – №25. – С. 1677.
8. Мазо Е.Б., Попов С.В., Карабак В.И. Антимикробная терапия хронического бактериального простатита // РМЖ. – 2004. – №12. – С. 737.
9. Мазо Е.Б. Хронический инфекционный простатит // Материалы пленума правления Российского Общества урологов. – Саратов, 2004. – С. 267–289.
10. Максимов В.А. Клинико-диагностические критерии и фармакотерапия хронического бактериального простатита // Урология, 2008. – №5. – С. 69–71.
11. Попов С.В., Чепуров А.К., Карабак В.И. Современные подходы к терапии хронического бактериального простатита // Лечащий врач. – №9. – 2004.
12. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Раснер П.И. Оптимизация алгоритма диагностики и лечения хронического бактериального простатита // РМЖ. – 2008. – №17. – С. 1134.

# Силденафил в современной урологической практике



А.Г. Мартов, **Д.В. Ергаков**

Городская клиническая больница № 57, г. Москва, отделение урологии (малоинвазивных методов диагностики и лечения урологических заболеваний)

В обзоре рассматриваются вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза эректильной дисфункции. Характеризуются клинические эффекты наиболее длительно используемого препарата для лечения эректильной дисфункции – силденафила, который одновременно является референсным препаратом при проведении сравнительных клинических исследований эффективности ингибиторов фосфодиастеразы 5 типа. Отмечается, что прием силденафила приводит к улучшению состояния больных разного возраста независимо от этиологии, тяжести и сроков эректильной дисфункции. Приводятся данные о безопасности препарата силденафил. Обсуждаются перспективы длительного постоянного приема препарата.

## Введение

Эректильная дисфункция (ЭД) является актуальной проблемой урологии. Это обусловлено не только высокой распространенностью ЭД в популяции, но и пересмотром взглядов на причины возникновения ЭД, изменением терапевтических подходов, изучением взаимосвязи ЭД и симптомов нижних мочевых путей, необходимостью коррекции нарушений эрекции после различных урологических операций (радикальная простатэктомия, уретропластика, трансуретральные эндоскопические операции) [1–3].

ЭД определяют как постоянную или временную неспособность достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для успешного осуществления полового акта. Несмотря на то что ЭД не несет в себе угрозу для жизни, появление сексуальных нарушений ведет к быстрой личной и социальной дезадаптации пациента. Кроме того, в ряде случаев ЭД может быть первым симптомом серьезных заболеваний (сахарный диабет, демиелинизирующие заболевания

спинного мозга). Согласно данным классических популяционных исследований, проведенных в XX веке, распространенность ЭД увеличивается с возрастом. У мужчин старше 21 года частота ЭД составляет 10%, а среди мужчин старше 60 лет данный показатель возрастает втрое. В наиболее социально активной категории мужчин (40–70 лет) 50% страдают от ЭД. При этом частота ЭД примерно одинакова среди представителей всех рас и континентов [4].

## Причины развития ЭД

Традиционно причины возникновения ЭД подразделяют на органические и психогенные. Однако психогенные факторы, как правило, носят вторичный характер, отражая ответ высшей нервной деятельности пациента на первичное нарушение сексуальной функции. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев ЭД обусловлена органическими нарушениями кровообращения и иннервации полового члена, что подтверждают многочисленные фундаментальные исследования

механизмов эрекции и клинический опыт лечения пациентов с ЭД. Среди органических причин возникновения ЭД выделяют гормональные нарушения, связанные с первичным или вторичным снижением уровня тестостерона вследствие, например, перенесенной травмы, воспаления яичек или повышенного содержания в организме пролактина, подавляющего выработку тестостерона. ЭД также может быть вызвана системным поражением сосудистого русла в рамках атеросклероза, диабетической макроангиопатии и невропатии, аутоинтоксикацией в рамках почечной и печеночной недостаточности, демиелинизирующими болезнями центральной нервной системы (рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера), воздействием медикаментозных препаратов (антидепрессанты). Кроме того, ЭД может быть обусловлена травматическим нарушением иннервации и кровообращения полового члена в результате операций на органах малого таза, облучения и различных травм. В отдельную группу причин выделяется ЭД,



возникающая в результате потери веноокклюзивного механизма в венах полового члена, что приводит к быстрой потере эрекции. Исходя из вышеизложенных фактов, появление у социально активных мужчин расстройств эрекции должно быть поводом для обращения к врачу. Необоснованная реклама фитопрепаратов и биологически активных добавок в средствах массовой информации привела к тому, что пациенты длительно занимаются самолечением. Зачастую они обращаются к специалистам, уже имея выраженные сосудистые и нейрогенные нарушения, сопровождающиеся выраженным фиброзом кавернозных тел, что приводит к увеличению частоты выполнения эндопротезирования полового члена.

#### **Механизмы возникновения и поддержания эрекции**

Кратко охарактеризуем основные механизмы возникновения и поддержания эрекции. Соматическая иннервация полового члена осуществляется из крестцового центра эрекции, который располагается на уровне S2–S4. В последний импульсы приходят из коры головного мозга в результате аудиовизуальной и тактильной стимуляции. В окончаниях эфферентных волокон происходит высвобождение оксида азота, который является основным медиатором расслабления сосудистого русла кавернозных тел полового члена. Выработка оксида азота в эндотелии сосудов кавернозных тел приводит к расширению последних и возникновению эрекции. Оксид азота синтезируется из аминокислоты L-аргинина после воздействия на нее фермента NO-синтазы. Проникая через мембрану клетки и активируя систему выработки циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), оксид азота приводит к релаксации гладкомышечных клеток сосудов кавернозных тел полового члена как во время систолы, так

и диастолы. Для поддержания эрекции в течение времени, необходимого для проведения полового акта, требуется включение механизмов, препятствующих оттоку венозной крови из полового члена. Данный эффект достигается путем компрессии венозного сплетения между белочной оболочкой и кавернозными синусами. Дополнительная компрессия осуществляется с помощью произвольного сокращения седалищно-кавернозных мышц. Фермент цГМФ-фосфодиэстераза 5 типа блокирует систему выработки внутриклеточного цГМФ, вызывая таким образом детумесценцию. За прекращение эрекции отвечает также симпатическая иннервация полового члена, симпатический центр находится на уровне Th4–L2, и воздействие происходит путем высвобождения норадреналина и взаимодействия с альфа-адренорецепторами кавернозных гладкомышечных клеток. В дальнейшем происходит сокращение гладкомышечных клеток, что приводит к утрате эрекции.

#### **Медикаментозное лечение ЭД**

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа воздействуют на расслабление гладкомышечных клеток за счет конкурентного взаимодействия с фосфодиэстеразой 5 типа и способствуют накоплению цГМФ внутри гладкомышечных кавернозных клеток, а также в клетках гладкомышечного слоя артерий полового члена. На сегодняшний день на рынке существуют пять препаратов класса ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа: силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил и афанафил.

Все они характеризуются схожим механизмом действия и примерно одинаковым профилем безопасности. В настоящее время согласно рекомендациям Европейской и Американской ассоциаций урологов тот или иной препарат назначается в зависимости от предпочтений пациента

или его личного опыта, а также в соответствии с рекомендациями врача-уролога. Соответственно, чтобы инструктировать пациента и определить оптимальный режим дозирования препарата при наличии у пациента сопутствующих заболеваний, врач должен знать фармакокинетические и фармакодинамические характеристики препаратов.

#### **Клиническая эффективность силденафила**

Силденафил – наиболее изученный препарат из всей группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа. Кроме того, он является референсным препаратом при проведении сравнительных клинических исследований эффективности других ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа.

Силденафил начал применяться в конце 1990-х гг., таким образом, опыт его использования превышает 15 лет. История открытия силденафила широко известна: в ходе клинических исследований нового антиангинального препарата ученые отметили побочное явление, которое заключалось в улучшении эректильной функции. Причем в отличие от имевшихся в то время на рынке других препаратов для лечения ЭД, на фоне его приема случаев приапизма не отмечалось.

Появление силденафила послужило толчком к целому ряду клинических исследований в данной области. На смену термину «импотенция» пришло понятие «эректильная дисфункция», что подразумевает потенциальную возможность коррекции имеющихся нарушений в сексуальной сфере. Клинические исследования силденафила повлекли за собой разработку новых дневников и анкет для оценки состояния сексуальной функции мужчин. Анализ демографических показателей участников крупномасштабных клинических испытаний позволил выявить факторы риска ЭД, что в свою очередь способствова-

ло пониманию механизмов ее развития. Стали накапливаться доказательства того, что большинство случаев ЭД имеют в основе соматическую природу, а психологические проблемы часто являются вторичными по отношению к первичному поражению сосудов или нервов. Пациенты с нарушениями эрекции, ранее не обращавшиеся к врачам, получили надежду на улучшение сексуальной функции, и к настоящему времени миллионы мужчин во всем мире вернулись к сексуальной жизни благодаря приему этого препарата. Клиническая эффективность силденафила цитрата изучалась в многочисленных исследованиях. Один из наиболее крупных мета-анализов объединил данные, полученные в 11 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, включавших суммарно более 2500 пациентов с ЭД [4]. В основной группе улучшение эрекции было отмечено у 76% пациентов против 22% в группе плацебо, что привело к значимому расхождению в частоте успешных попыток проведения полового акта – 66 и 26% соответственно. Эффективность различных дозировок препарата составила 65% для 25 мг, 74% для 50 мг и 82% для 100 мг. Высокая эффективность силденафила была отмечена в разных возрастных группах. В категории пациентов моложе 65 лет эффективность препарата равнялась 77,6% против 69,2% в группе старшей возрастной категории. По данным исследований, препарат эффективен по сравнению с плацебо у пациентов с ЭД вне зависимости от причины ее развития и степени тяжести. Несмотря на высокую эффективность терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа, сохраняется определенная когорта больных, у которых прием этого препарата не приводит к улучшению эрекции. Среди возможных причин отмечают неправильный прием лекарства [5]. Пациентам, особенно в начале лечения, следует рекомендовать принимать силденафил натощак

не менее чем за 30 минут до планируемого начала полового акта. Больные должны быть информированы, что действие препарата развивается только на фоне адекватного сексуального возбуждения и в значительной степени зависит от него. Во многих случаях лечение следует начинать с максимальной терапевтической дозировки 100 мг, что позволит получить максимальный результат уже в начале лечения и вселит уверенность в успехе терапии. Кроме того, исследования показали, что у части больных максимальный эффект силденафила достигается к шестому-восьмому приему, в связи с чем у многих больных окончательная оценка эффективности препарата должна производиться после нескольких попыток его применения.

#### **Силденафил в лечении ЭД после простатэктомии**

Эффективный подбор терапии ЭД после простатэктомии в настоящее время является одной из актуальных задач урологии, что обусловлено ростом количества операций, разработкой нервосберегающей методики операции, внедрением робототехники. В многочисленных исследованиях изучены факторы риска наступления ЭД после операции: вид операции (ненервосберегающая, моно- или билатеральная нервосберегающая методики), возраст пациента, сохранность эрекции до операции, социально-экономические условия (уровень образования, доход пациента), стадия опухоли, размер предстательной железы, опыт уролога.

R. Raina и соавт. показали, что терапия силденафилом эффективна у 71,7% больных после двусторонней нервосберегающей операции, у 50% после односторонней нервосберегающей простатэктомии и у 15% пациентов после ненервосберегающей операции. Было показано, что одной из особенностей ЭД после радикальной простатэктомии является возможность прогрессивного улуч-

шения эрекции спустя несколько лет после операции, поэтому для окончательного суждения об эффективности терапии необходимы длительные сроки наблюдения [6].

Е.К. Hong и соавт. наблюдали 316 пациентов с ЭД после радикальной простатэктомии, в 95% случаев носившей двусторонний нервосберегающий характер. Эффективность силденафила составила 26% в течение первых 6 месяцев, 36% в период с 6 до 12 месяцев, 50% с 12 до 18 месяцев и 60% с 18 до 24 месяцев после операции [7].

В настоящее время большинство авторов считают, что для профилактики развития ЭД после радикальной простатэктомии необходимо длительное применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, и в частности силденафила, в низких терапевтических дозах. Обоснованием данной терапии служат данные об улучшении кровотока в кавернозных телах на фоне длительного постоянного приема препаратов, что служит профилактикой развития локального рубцово-склеротического процесса. Н. Padma-Nathan и соавт. изучали эффективность силденафила в профилактике ЭД после радикальной простатэктомии [8]. В результате исследования больные, перенесшие двустороннюю нервосберегающую операцию и не страдавшие ЭД до операции, начиная со второго месяца послеоперационного периода получали силденафил в дозах 100 и 50 мг или плацебо перед сном в течение 36 недель. Через восемь недель после прекращения лечения возможность ведения нормальной сексуальной жизни отметили 27% мужчин, получавших силденафил, и лишь 4% получавших плацебо [8].

Терапия силденафилом может быть эффективным методом профилактики ЭД у больных после радикальной простатэктомии в результате улучшения кровоснабжения кавернозной ткани, предотвращающего развитие в ней

фиброзных изменений. На тех же самых принципах основано длительное применение препарата в малых дозах для реабилитации пациентов после трансуретральных и онкопроктологических операций [8].

### **Безопасность силденафила**

Профиль безопасности является важной характеристикой любого фармакологического препарата. К числу наиболее частых нежелательных явлений при приеме силденафила относятся головная боль (7%), покраснение лица (7%), головокружение (2%), диспепсические расстройства (1,8%), заложенность носа (1,4%) и нарушение цветовосприятия (1,2%) [5]. В большинстве исследований частота развития нежелательных явлений и обусловленных ими отказов от лечения была сопоставима в группах больных, получавших силденафил и плацебо. Частота развития нежелательных явлений снижается по мере увеличения срока приема препарата. В другом исследовании частота всех побочных эффектов, кроме нарушений зрения и диспепсических расстройств, снижалась в течение сроков приема препарата. В начале исследования головные боли отмечали 7% больных, а после 16 недель – менее 1%, частота головокружений также снизилась с 7% до менее чем 1%, а заложенности носа – с 1,4% до менее чем 0,5% [10], при том что две трети пациентов в процессе проведения этого исследования увеличивали дозу силденафила. При длительном приеме частота нежелательных явлений силденафила не превышает таковую для плацебо.

### **Силденафил в лечении ЭД у пациентов с коморбидными заболеваниями**

В значительном количестве исследований изучалась безопасность применения препарата при наличии у пациента различных

интеркуррентных заболеваний, что выгодно отличает профиль безопасности силденафила от других препаратов данной группы. Артериальная гипертония является фактором риска развития ЭД. Несмотря на наличие у силденафила некоторого гипотензивного действия, этот препарат безопасен у пациентов с артериальной гипертонией вне зависимости от приема антигипертензивных препаратов [4]. По данным исследований, эффективность силденафила у больных артериальной гипертонией с ЭД высока и составляет 70% против 18% по сравнению с плацебо. В группе мужчин, принимавших два и более антигипертензивных препарата, эти показатели составили 71% против 17,6% [4].

В различных исследованиях отмечалась эффективность силденафила в лечении ЭД при болезни Паркинсона, рассеянном склерозе, травмах спинного мозга, а также у пациентов, страдающих депрессиями. Возможность применения силденафила изучена у пациентов, которые длительно курят, что также является общеизвестным фактором риска развития ЭД. Так, эффективность силденафила в группе курящих статистически значимо не отличалась от таковой у некурящих больных ЭД.

Обычно лечение ЭД у пациентов с сахарным диабетом является трудной задачей, при этом эффективность препарата зависит от осложнений диабета и степени тяжести его течения. При отсутствии осложнений сахарного диабета результаты применения силденафила не отличаются от таковых в популяции в целом, при наличии осложнений эффективность терапии превышает плацебо в 4 раза (40% против 10%).

В связи с тем что основным эффектом препарата является снижение сосудистого тонуса, влияние силденафила на сердечно-сосудистую систему достаточно хорошо изучено. R.M. Zusman

и соавт. оценили влияние препарата на артериальное давление у больных с ЭД, принимавших и не принимавших антигипертензивные препараты [11]. Хотя авторы и отметили небольшое снижение уровня артериального давления во всех группах пациентов, статистически достоверные различия имели место лишь в небольшом числе случаев. Участвовавшие в исследовании мужчины принимали различные типы антигипертензивных препаратов. Наиболее выраженное снижение уровня артериального давления имело место у пациентов, не принимавших антигипертензивных препаратов, а также у получавших антагонисты кальция. В то же время ни в одной из групп снижение уровня артериального давления не имело клинического значения [11]. Н.С. Hermann и соавт. изучали влияние силденафила на толерантность к физической нагрузке больных ишемической болезнью сердца [12]. Авторы выявили, что силденафил оказывает положительное влияние на кровоснабжение миокарда.

Постоянное применение силденафила, по-видимому, может снижать летальность от инфаркта миокарда. Н. Padma-Nathan и соавт. показали, что частота летальных исходов от инфаркта миокарда составляет 0,26% больных ЭД, принимающих силденафил, в год, при этом аналогичный показатель в общей популяции составляет 0,6% [13].

При приеме силденафила также отмечается улучшение гемодинамики в малом круге кровообращения. В ряде исследований изучено снижение давления заклинивания в легочном стволе и улучшение тонуса сосудов легких в ответ на гипоксию при использовании препарата в виде монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Назначение силденафила приводило к повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни больных [14].



### **Возможность длительного приема силденафила**

Одной из самых острых тем современной урологии является изучение долговременной возможности терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа. Долговременная эффективность силденафила была исследована F. Montorsi и соавт., опросившими 2618 пациентов, принимавших препарат в течение 3 лет [9]. В целом 96% опрошенных были удовлетворены лечением и лишь 1,6% прекратили его прием в связи с низкой эффективностью. Возможность долговременного применения препарата позволяет рассчитывать не только на сохранение эректильной функции, но и на частичную нормализацию симптомов нижних мочевых путей. Влияние силденафила на симптомы нижних мочевых путей было изучено K. Sairam. Через один и три месяца после начала лечения отмечено значительное снижение показателей по международной шкале оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS) и повышение оценки качества жизни (Quality of Life – QoL) соответственно степени улучшения эректильной функции [15]. Наиболее вероятными причинами данных изменений являются улучшение кровообращения в малом тазу и нормализация экзокринной функции предстательной железы за счет регулярного опорожнения протоков железы.

Постоянное использование небольших доз силденафила представляется весьма перспективным в терапии заболеваний, сопровождаемых нарушением функции эндотелия сосудов. Помимо основного терапевтического эффекта, заключающегося в усилении кровенаполнения кавернозных тел, силденафил может улучшать микроциркуляцию в различных органах. Дисфунк-

ция эндотелия рассматривается в качестве одного из звеньев патогенеза ранних стадий атеросклеротического поражения сосудов.

Влияние силденафила на эндотелиальную функцию коронарных и плечевых артерий изучено в нескольких работах. Применение силденафила в дозах от 25 до 100 мг сопровождалось улучшением эндотелиальной функции у пациентов с сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца и курильщиков [14, 16]. Показана также способность препарата устранять вызванное курением кратковременное ухудшение эндотелиальной функции [16]. В этой связи длительный прием ингибиторов фосфодиэстеразы является не только неопасным, но и весьма полезным с точки зрения профилактики развития атеросклероза [17]. У пациентов с сердечной недостаточностью длительный прием силденафила, помимо коррекции эндотелиальной дисфункции плечевых и коронарных артерий, также приводил к улучшению легочной гемодинамики и оказывал умеренное антиагрегантное действие [17]. Комбинированный прием силденафила и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента рамиприла в данной группе пациентов сопровождался потенцированием благоприятного действия обоих препаратов на эндотелиальную функцию [18]. Возможность привыкания к препарату также хорошо изучена. R. El-Galley и соавт. опросили по телефону 82 пациента спустя два года после назначения им силденафила. Среди респондентов 41 (59%) продолжал принимать препарат. 37% респондентов увеличили начальную дозу препарата в связи со снижением эффективности. Прекратили прием в связи со снижением эффективности 17% больных [5]. Лабораторные исследования не подтверждают наличие эффекта привыкания при при-

еме силденафила [9]. Таким образом, существующие данные не подтверждают наличие эффекта привыкания при долгосрочном приеме препарата.

### **Заключение**

Силденафил стал первым эффективным пероральным препаратом для лечения ЭД. С его появлением началась новая эпоха в развитии андрологии, которая в последние годы стала самостоятельным разделом современной урологии. Клиническая эффективность силденафила оценена в большом количестве исследований, проведенных во многих странах мира. Прием препарата приводит к улучшению эректильной функции у больных разного возраста независимо от этиологии, тяжести и сроков ЭД. Эффективность препарата носит долгосрочный характер, подавляющее большинство пациентов продолжают прием силденафила спустя годы после начала лечения. Нежелательные эффекты силденафила в основном имеют умеренную степень выраженности, и их частота снижается со временем. Силденафил не оказывает неблагоприятного влияния на состояние сердечно-сосудистой системы. Препарат способствует улучшению функционального состояния эндотелия сосудов, что способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Длительное применение препарата в малых дозах оказывает положительный эффект на выраженность симптомов нижних мочевых путей. Возможность коррекции эндотелиальной дисфункции с применением силденафила в виде монотерапии или в составе комбинированного лечения может привести к расширению показаний для применения этого препарата. Появление нового качественного дженерика силденафила позволит существенно расширить возможности терапии пациентов с ЭД. ■

## Список литературы

1. Xu Y., Liu Y., Liu J. et al. Meta-analysis of clinical efficacy of sildenafil, a phosphodiesterase type-5 inhibitor on high altitude hypoxia and its complications // High Alt. Med. Biol. 2014. Vol. 15. №1. P. 46–51.
2. Wang X., Wang X., Liu T. et al. Systematic review and meta-analysis of the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy // PLoS One. 2014. Vol. 9. №3. P. e91327.
3. Zhuang X.D., Long M., Li F. et al. PDE5 inhibitor sildenafil in the treatment of heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials // Int. J. Cardiol. 2014. Vol. 172. №3. P. 581–587.
4. Carson C.C., Burnett A.L., Levine L.A. et al. The efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction // Urology. 2002. Vol. 60. №2. Suppl. 2. P. 12–27.
5. El-Galley R., Rutland H., Talic R. et al. Long-term efficacy of sildenafil and tachyphylaxis effect // J. Urol. 2001. Vol. 166. №3. P. 927–931.
6. Raina R., Laken M.M., Agarwal A. et al. Long-term effect of sildenafil citrate on erectile dysfunction after radical prostatectomy: a 3-year follow-up // Urology. 2003. Vol. 62. №1. P. 110–115.
7. Hong E.K., Lepor H., McCullough A.R. Time dependent patient satisfaction with sildenafil for erectile dysfunction after nerve sparing radical retropubic prostatectomy // Int. J. Impot. Res. 1999. Vol. 11. Suppl. 1. P. 15–22.
8. Padma-Nathan H., McCullough A., Forest C. Erectile dysfunction secondary to nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: comparative phosphodiesterase-5 inhibitor efficacy for therapy and novel prevention strategies // Curr. Urol. Rep. 2004. Vol. 5. №6. P. 467–471.
9. Montorsi F., Maga T., Strambi L.F. et al. Sildenafil taken at bedtime significantly increases nocturnal erections: results of a placebo-controlled study // Urology. 2000. Vol. 56. №6. P. 906–911.
10. Vick R.N., Benevides M., Patel M. et al. The efficacy, safety and tolerability of intracavernous PNU-83757 for the treatment of erectile dysfunction // J. Urol. 2002. Vol. 167. №6. P. 2618–2623.
11. Zusman R.M., Prisant L.M., Brown M.J. Effect of sildenafil citrate on blood pressure and heart rate in men with erectile dysfunction taking concomitant antihypertensive medication. Sildenafil Study Group // J. Hypertens. 2000. Vol. 18. №12. P. 1865–1869.
12. Herrmann H.C., Chang G., Klugherz B.D. et al. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. №22. P. 1622–1626.
13. Padma-Nathan H., Eardley I., Kloner R.A. et al. A 4-year update on the safety of sildenafil citrate (Viagra) // Urology. 2002. Vol. 60. №2. Suppl. 2. P. 67–90.
14. Sebkhi A., Strange F.M., Phillips S.C. et al. Phosphodiesterase type 5 as a target for the treatment of hypoxia-induced pulmonary hypertension // Circulation. 2003. Vol. 107. №25. P. 3230–3235.
15. Sariam K., Kulinsbaya E., McNicholas T.A. et al. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms // BIU Int. 2002. Vol. 90. №9. P. 836–839.
16. Laupland K.B., Helmersen D., Zygun D.A. et al. Sildenafil treatment of primary pulmonary hypertension // Can. Respir. J. 2003. Vol. 10. №1. P. 48–50.
17. Park J.W., Mrowietz C., Chung N. et al. Sildenafil improves cutaneous microcirculation in patients with coronary artery disease: a monocentric, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over study // Clin. Hemorheol. Microcirc. 2004. Vol. 31. №3. P. 173–183.
18. Hryniewicz K., Dimayuga C., Hudaihed A. et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme and phosphodiesterase type 5 improves endothelial function in heart failure // Clin. Sci. 2005. Vol. 108. №4. P. 331–338.

*Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия», №15, 2014 г., стр. 34–40.*

«Данная статья является разрешенная автором репринтом опубликованной ранее статьи в журнале «Эффективная фармакотерапия», №15, 2014 г., стр. 34–40. Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи, и могут не совпадать с мнением ТОО «Санофи-Авентис Казахстан» или издания «Человек и Лекарство – Казахстан». Данный репринт не должен рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения. Санофи не несет ответственности за любые выводы, информацию, неточности или ошибки, допущенные в статье, а также за последствия возможного использования информации, содержащейся в статье».





**Торговое название препарата:** Таксиер.

**МНН:** Сildenafil.

PK-UC-5N018313 от 11.10.2011

до 11.10.2016

**Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг и 100 мг.

**Показания к применению:** - лечение эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Таксиер эффективен только при сексуальной стимуляции.

**Способ применения и дозы:** Во избежание осложнений применять строго по назначению врача! Рекомендуемая доза - 50 мг, применять по необходимости, приблизительно за один час до полового акта. В зависимости от эффективности и переносимости, дозу можно увеличить до 100 мг или снизить до 25 мг. Максимально рекомендованная доза - 100 мг. Максимально рекомендованная частота приема дозы один раз в день.

**Лекарственные взаимодействия:** Наблюдалось снижение клиренса sildenafil при одновременном приеме с ингибиторами CYP3A4 (такими как кетоконазол, эритромицин и циметидин). Совместное назначение Таксиера с ритонавиром не рекомендуется. Циметидин (800 мг) вызывал увеличение концентрации sildenafil в плазме на 56%. При приеме sildenafil в разовой дозе 100 мг вместе с эритромицином в режиме 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней, наблюдалось увеличение системного воздействия sildenafil на 182%. Одновременный прием ингибитора протеазы ВИЧ саквинавира в режиме 1200 мг три раза в день с sildenafilом 100 мг разовой дозой приводил к увеличению C<sub>max</sub> sildenafil на 140%, а также увеличению AUC sildenafil на 210%. Грейпфрутовый сок может значительно увеличить уровни sildenafil в плазме. Никорандил за счет интратного компонента имеет потенциал значительно взаимодействовать с sildenafilом. Sildenafil усиливает гипотензивное действие нитратов как при длительном применении последних, так и при их назначении по острым показаниям. Поэтому его прием противопоказан пациентам, получающим постоянно или с перерывами лечение донорами оксида азота, органическими нитратами или органическими нитритами в любой форме. При применении альфа-адреноблокатора доксазозина 4 мг и 8 мг и sildenafilа 25 мг, 50 мг или 100 мг наблюдалось среднее дополнительное снижение артериального давления. Сообщалось о редких случаях возникновения у пациентов симптоматической постуральной артериальной гипотензии. Эти сообщения также включали случаи головокружения и предобморочного состояния, но не обморока.

**Побочные действия:** головная боль, головокружение, нарушение зрения, нарушение цветовосприятия, заложенность носа, диспепсия.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или компонентам препарата, однократный прием препаратов, являющихся донорами оксида азота, органических нитратов или нитритов в любых формах, пациентам, которым не рекомендуется сексуальная активность (например, при нестабильной стенокардии или тяжелой степени сердечной недостаточности), пациентам, у которых имеется потеря зрения одного глаза вследствие передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва, тяжелой степени печеночной недостаточности, наследственными дегенеративными заболеваниями сетчатки (например, *retinitis pigmentosa*).

**Особые указания:** Таксиер не предназначен для применения женщинами. Надежных и строго контролируемых исследований применения препарата у беременных и кормящих грудью женщин не проводилось. Условия отпуска из аптек По рецепту.

**Производитель:** Санофи Фармасьютикалс, и.с., Словенская Республика

**Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.**



# Гиперкальциурия: принципы дифференциальной диагностики



**С.А. Голованов**, А.В. Сивков, Н.В. Анохин  
НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Москва

Гиперкальциурия является основным литогенным нарушением обмена веществ при кальциевом уролитиазе. Этот метаболический симптом встречается наиболее часто наряду с другими метаболическими факторами риска развития мочекаменной болезни (гиперурикурией, гипероксалурией, гипоцитратурией и гипомагниурией). Патогенетические механизмы развития гиперкальциурии достаточно многообразны, что обуславливает существование гиперкальциурии различных типов.

Избыточная экскреция кальция с мочой развивается как следствие нарушений функций органов желудочно-кишечного тракта, почек, дисбаланса некоторых гормонов, регулирующих метаболизм костной ткани; нарушений обмена витамина Д, возникновения генных мутаций и влияния алиментарных факторов. Различают до семи основных видов гиперкальциурии, каждый из которых способен увеличивать риск формирования кальций-оксалатных и/или кальций-фосфатных камней. Кроме того, существует достаточно много симптоматических видов гиперкальциурии (например, при гранулематозных заболеваниях, паранеопластических синдромах, гипervитаминозе Д и др.), которые следует правильно диагностировать. С учетом этого требуется особый дифференцированный подход к диагностике и выбору адекватного направления противорецидивного лечения пациентов с кальциевым уролитиазом. В настоящих рекомендациях уделено внимание диагностическим алгоритмам и методическим подходам к выявлению таких основных типов гиперкальциурии, как абсорбтивной гиперкальциурии I, II, III и IV типов; ренальной гиперкальциурии, резорбтивной гиперкальциурии, гиперкальциурии при почечном канальцевом ацидозе I типа. Приведены признаки, характерные для каждого типа гиперкальциурии, и схема дифференциальной диагностики пациентов с гиперкальциурией.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, метафилактика, гиперкальциурия, гиперпаратиреоз, паратгормон, витамин D.

S.A. Golovanov, A.V. Sivkov, N.V. Anokhin

## Hypercalciuria: principles of differential diagnostics

Hypercalciuria is the main lithogenic metabolic disorders in patients with calcium urolithiasis. This metabolic sign could be seen most often with other metabolic risk factors of urolithiasis (hyperuricosuria, hyperoxaluria, hypocitraturia and hypomagnuria). Pathogenetic mechanisms of hypercalciuria development are manifold, which provide basis for different forms of hypercalciuria.

Excessive secretion of the calcium within urine is a consequence of the alterations in the functions of gastrointestinal system, kidneys, disbalance of some hormonal substances, regulating the bone metabolism; disturbances in the metabolism of vitamin D, genetic mutations and influence of alimentary factors. There are up to 7 main types of hypercalciuria known; every type is capable of increasing the risk for calcium oxalate or calcium phosphate stone formation. Moreover relatively many forms of symptomatic hypercalciuria are known (e.g., by granulomatous diseases, paraneoplastic syndromes, hypervitaminosis D etc.), which should be properly diagnosed. Therefore the differentiated approach is needed to diagnostics and optimal anti-recurrence therapy selection with calcium urolithiasis. In current guidelines attention is paid to the diagnostic algorithms and methodologic approaches to the diagnostics of the main hypercalciuria types, for example absorptive hypercalciuria of I, II, II and IV types, renal hypercalciuria, resorption hypercalciuria, hypercalciuria associated with renal tubular acidosis of the type I. The characteristic criteria are presented, typical for every type of hypercalciuria, and also the diagnostic schema for the patients with hypercalciuria.

**Keywords:** urolithiasis, metaphylaxis, hypercalciuria, hyperparathyreosis, parathormone, vitamin D.

Мочекаменная болезнь (МКБ) является общемировой проблемой. За последние 20 лет зарегистрирован неуклонный рост заболеваемости МКБ [1]. В Российской Федерации отмечен прирост числа пациентов за период с 2003 по 2013 годы на 26,6%: в 2013 г. зарегистрировано 805 212 человек с мочекаменной болезнью, тогда как в 2003 году таких пациентов было 635 812. В среднем по Российской Федерации в 2013 г. показатель числа пациентов с мочекаменной болезнью на 100 тыс. всего населения составил 561,7, тогда как в 2003 г. он равнялся 443 [2]. В ближайшем будущем ожидается увеличение частоты случаев МКБ вследствие изменения образа жизни людей, экологии, качества потребляемой пищи и увеличения числа лиц, страдающих ожирением [3, 4].

Наиболее распространенными формами МКБ являются кальций-оксалатный и кальций-фосфатный уrolитиаз. Согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, кальций-оксалатный уrolитиаз встречается у 37–82,5% пациентов, а кальций-фосфатный – у 33% больных [5–7, 8]. При анализе конкрементов пациентов из Московского региона за периоды 1990–2000 гг. и 2005–2009 гг. установлено, что частота выявления кальций-оксалатного уrolитиаза имела тенденцию к росту: 63,4% и 64,8% соответственно [9]. Прогрессивный рост случаев кальций-оксалатного уrolитиаза в последние годы наблюдают и среди населения многих индустриально развитых стран [10, 11].

Важной характеристикой МКБ является тенденция к рецидивному камнеобразованию, которое по данным разных авторов наблюдают, приблизительно, в 50% случаев в течение 5 лет после первого эпизода заболевания [12, 13]. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости разработки действенных мер, направленных на снижение заболеваемости МКБ. В этом плане особую роль приобретают методы противорецидивного лечения (метафилактики) МКБ.

### Метафилактика МКБ: нерешенная проблема

Пациенту, страдающему МКБ, традиционно, осуществляют комплекс инструментальных и лабораторных исследований, необходимых для определения тактики лечения пациента, в зависимости от числа, размеров и локализации уже существующих конкрементов. Однако, как правило, после оперативного или малоинвазивного лечения МКБ, должная профилактика повторного камнеобразования пациентам не проводится. В результате – большинство больных, рано или поздно, снова попадают в стационар (часто по экстренным показаниям) с рецидивом камнеобразования. Многие практикующие урологи при МКБ формально подходят к проведению противорецидивного лечения, ограничиваются лишь общими рекомендациями. Недостаточна подготовка большинства урологов (в первую очередь поликлинических) по проблеме метафилактики МКБ. Не работает система динамического наблюдения за пациентами с рецидивным камнеобразованием.

Помимо анамнестических, физикальных, инструментальных, клинико-лабораторных данных, особое внимание необходимо уделять результатам биохимического исследования суточной мочи, крови, химическому составу мочевого камня.

В этой связи серьезную проблему составляет тот факт, что лабораторные службы многих учреждений не готовы осуществлять сложную дифференциальную диагностику многообразия видов метаболических литогенных нарушений, приводящих к камнеобразованию. В большинстве медучреждений отсутствует оборудование для определения состава мочевых камней.

Необходимыми условиями успешной метафилактики МКБ являются:

- устранение нарушений уродинамики верхних мочевых путей;
- ликвидация мочевой инфекции;
- выявление метаболических нарушений, способных при-

вести к рецидиву камнеобразования и оценка степени их литогенности.

### Методика обследования

Для проведения метафилактики МКБ врачу-урологу необходимо назначить пациенту следующие обследования:

- определить антропометрические показатели пациента, исключить метаболический синдром;
- сдать посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам для исключения инфекции мочевых путей;
- выполнить ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы для исключения признаков нарушения уродинамики;
- определить химический состав камня;
- выполнить биохимический анализ крови с определением уровней креатинина, мочевины, кальция, мочевой кислоты, фосфора, магния, хлора, натрия, калия;
- выполнить биохимический анализ суточной мочи с определением уровней экскреции кальция, мочевой кислоты, фосфора, оксалатов, цитратов, магния, натрия, калия, креатинина;
- провести измерение pH мочи и суточного диуреза в течение нескольких суток;
- при определенных состояниях необходим анализ уровня паратгормона и активной формы витамина D (D-25ОН) в крови.

*Биохимический анализ крови и мочи целесообразно выполнять через 30 дней после удаления (отхождения) камня, по возможности, анализировать 2 последовательных сбора суточной мочи с интервалом 7–10 дней.*

В определенных случаях, по показаниям, необходимо проводить специальные пробы для дифференциальной диагностики нарушения: исследование экскреции кальция после низкокальциевой диеты; проба с применением пшеничных

отрубей; тиазидная провокация (табл. 1). На основании имеющихся клинических данных уролог выбирает соответствующую тактику противорецидивного лечения.

Важными задачами метафилактики МКБ являются: снижение концентрации в моче камнеобразующих веществ, увеличение содержания в моче ингибиторов камнеобразования и, если это необходимо, оптимизация уровня pH мочи [14]. В то же время следует отметить, что даже правильно проведенная метафилактика МКБ не гарантирует отсутствия рецидива камнеобразования.

**Гиперкальциурия и ее виды**

Под гиперкальциурией понимают превышение суточной экскреции кальция с мочой для женщин более 6,2 мМ/сут., а для мужчин – более 7,5 мМ/сут. [15].

Важно понимать, что гиперкальциурия не представляет собой самостоятельное заболевание, а является метаболическим симптомом или лабораторным признаком, характерным для большого числа различных патологических состояний и заболеваний, каждое из ко-



Рисунок 1. Причины гиперкальциурии

торых требует индивидуального подхода (рис. 1).

У большинства пациентов, страдающих МКБ, формируются кальцийсодержащие камни: оксалатные или фосфатные [5–7, 12]. Нередко им сопутствует гиперкальциурия – основное литогенное нарушение обмена веществ при кальциевом уролитиазе. Гиперкальциурию выявляют у большинства пациентов, страдающих МКБ: 35–65% [16].

В настоящих рекомендациях рассмотрены диагностические подходы к выявлению основных типов гиперкальциурии, представлен практический алгоритм дифференциальной диагностики типов гиперкальциурии, что необходимо для выбора правильной тактики противорецидивной терапии.

Высокая концентрация кальция в моче ведет к увеличению насыщения мочи его солями и снижает ингибиру-

Таблица 1. Низкокальциевая диета, проба с отрубями, тиазидная провокация

Низкокальциевая диета	
A	После соблюдения 3-дневной диеты (исключить молоко, кефир, йогурты, сыры, брынзу, творог, сметану, миндаль, фисташки, горчицу, фасоль, грецкие орехи, овсянку) выполняют сбор суточной мочи для определения экскреции кальция: при кальциурии менее 6,25 мМ/сут. диагностируют абсорбтивную гиперкальциурию II типа.
Проба с применением пшеничных отрубей	
B	Выполняют для дифференциальной диагностики гиперкальциурии I и II типов. На фоне низкокальциевой диеты к рациону добавляют пшеничные отруби по 2 ст. ложки 3 раза в день во время еды в течение последующих 3-х дней, после чего проводят сбор суточной мочи с определением уровня кальция в моче. При выявлении кальциурии менее 6,25 мМ/сут. диагностируют абсорбтивную гиперкальциурию I типа.
Тиазидная провокация	
C	Если после назначения тиазидных диуретиков у пациента отмечена выраженная гиперкальциемия, то это свидетельствует в пользу резорбтивной гиперкальциурии.



Таблица 2. **Виды гиперкальциурии**

Вид гиперкальциурии	Тип	Патогенез	Лабораторные проявления
Абсорбтивная	I тип	Значительно увеличена абсорбция кальция из желудочно-кишечного тракта	Гиперкальциурия сохраняется на фоне низкокальциевой диеты.
	II тип	Умеренно повышена абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта	Гиперкальциурия исчезает на фоне низкокальциевой диеты.
	III тип	Потеря фосфора с мочой. Активация витамина D	Гипофосфатемия, гиперфосфатурия. Сопутствующие гиперкальциемия и гиперкальциурия.
	IV тип	Идиопатическая гиперпродукция витамина D3	Высокая концентрация вит. D в крови. Гиперкальциемия, гиперкальциурия. Низкий уровень паратгормона.
Ренальная		Нарушение реабсорбции кальция в почечных канальцах. Повышение уровня кальция в моче. Вторичный гиперпаратиреоз. Повышено всасывание кальция в кишечнике.	Нормокальциемия. Высокий уровень паратгормона. Высокая гиперкальциурия натошак.
Резорбтивная		Первичный гиперпаратиреоз. Резорбция костной ткани. Повышение синтеза витамина D.	Повышение уровня паратгормона сыворотки крови. Гиперкальциемия.
Почечный канальцевый ацидоз I тип		Уменьшение реабсорбции кальция в почечных канальцах вследствие хронического ацидоза.	Гиперхлоремия, Гиперкальциурия, гиперфосфатурия.

ющую активность мочи путем комплексообразования с отрицательно заряженными ингибиторами, такими как цитрат и хондроитина сульфат [16], в конечном счете, может инициировать кристалло- и камнеобразование. Гиперкальциурии свойственно большое многообразие видов, поскольку в основе их формирования лежат различные патогенетические механизмы.

Для успеха противорецидивного лечения важен выбор адекватной патогенетической коррекции того или иного вида гиперкальциурии. С этой целью необходимо дифференцировать несколько типов гиперкальциурии:

- абсорбтивная – развивается в результате нарушения всасывания кальция в кишечнике;
- ренальная – наблюдается вследствие увеличения суточной экскреции кальция почками;
- резорбтивная – возникает вследствие повышенной деминерализации костной ткани;
- гиперкальциурия при по-

чечном канальцевом ацидозе I типа (дистальном) – развивается вследствие нарушенной реабсорбции кальция в почечных канальцах [13, 16].

Особенности патогенеза основных видов гиперкальциурии и их характерные лабораторные признаки приведены в табл. 2.

**Абсорбтивная гиперкальциурия** – наиболее часто встречающаяся причина повышения экскреции кальция с мочой, которую в той или иной форме выявляют приблизительно у 50% пациентов с кальциевыми камнями [17]. В ее основе лежит увеличение абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта вследствие высокой концентрации витамина D или избыточного потребления кальцийсодержащих продуктов. Всасывание кальция происходит только в двенадцатиперстной кишке и в норме не должно превышать 20% от его потребления с пищей. Повышенное всасывание кальция в кишечнике, соответственно, увеличивает его концентрацию в плазме крови. При

этом обычно уровень паратгормона в крови снижен или находится на нижней границе нормы.

Выделяют 4 типа абсорбтивной гиперкальциурии:

**I тип** встречается относительно редко (15% всех случаев гиперкальциурии) и считается самым тяжелым. Этот тип гиперкальциурии практически не корректируется низкокальциевой диетой, даже при серьезном ограничении потребления кальцийсодержащих продуктов. Важным характерным признаком абсорбтивной гиперкальциурии I типа является нормализация отношения кальций/креатинин при определении экскреции кальция и креатинина натошак.

**II тип (основной)** достигает 75% всех случаев гиперкальциурии. При этом варианте, после ограничения продуктов, содержащих кальций, например, в виде 3-дневной низкокальциевой диеты, отмечается снижение экскреции кальция с мочой и исчезновение гиперкальциурии. Соответственно, основным методом коррекции гиперкальциурии

II типа, является изменение характера питания. При этом следует обратить внимание на то, что дневное потребление кальция с пищей не должно быть ниже физиологической нормы в 800–1200 мг в сутки.

**III тип**, сравнительно редкий тип гиперкальциурии (8% всех случаев). Основное звено патогенеза этого нарушения – потеря фосфатов в почках в результате ферментного дефекта, проявляющегося чрезмерной экскрецией фосфатов с мочой. Это ведет к понижению концентрации фосфора в плазме крови – *гипофосфатемии*. Низкий уровень фосфора крови активирует витамин D<sub>3</sub>, который, в свою очередь, повышает всасывание в кишечнике как фосфора, так и кальция. Вследствие высокой концентрации кальция в плазме крови и возникает гиперкальциурия. Таким образом, этот ее тип является абсорбтивным из-за потери фосфора с мочой и гиперпродукции витамина D<sub>3</sub>.

Недавно обнаружена сложносоставная гетеро- и гомозиготная мутация гена SLC34A3/NPT2c, которая сопровождается абсорбтивной гиперкальциурией III типа (некоторые авторы называют ее идиопатической). Этот ген кодирует информацию о структуре натрий-зависимого котранспортера фосфора. Мутация гена SLC34A3/NPT2c вызывает наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией. Заболевание проявляется повышенной экскрецией фосфора в почках, гипофосфатемией и повышением уровня витамина D<sub>3</sub>. Пациенты с мутацией, затрагивающей обе аллели гена SLC34A3/NPT2c, подвержены значительному риску камнеобразования [18, 19]. Основным методом коррекции нарушения – применение ортофосфатов.

**IV тип** связан с идиопатической гиперпродукцией витамина D<sub>3</sub>, которая, в свою очередь, усиливает всасывание кальция из кишечника и стимулирует гиперкальциурию. Недавние генетические исследования обнаружили мутацию гена CYP24A1, кодирующего информацию о структуре фермента 1,25-(ОН)2D-24-гидроксилаза. Му-

тация приводит к снижению активности фермента, стимулирующего превращение активных форм витамина D 25-(ОН)D<sub>3</sub> и 1,25-(ОН)2D<sub>3</sub> в неактивную форму витамина 24,25-(ОН)2D<sub>3</sub>. Фермент превращает большинство активных форм витамина D в неактивные метаболиты. Таким образом, у пациентов отмечается высокий уровень активного витамина D (1,25-(ОН)2D<sub>3</sub>) и низкий уровень неактивного витамина D (24,25-(ОН)2D<sub>3</sub>). Клинические проявления мутации указанного гена наблюдаются, в основном, в раннем детстве [20]. Однако у некоторых пациентов эти клинические проявления выявляются и во взрослом возрасте [21].

**Ренальная гиперкальциурия** характеризуется нарушением реабсорбции кальция в почечных канальцах, что приводит к повышению уровня кальция в моче и развитию вторичного гиперпаратиреоза. Уровень кальция в крови остается нормальным, так как его потеря в почках компенсируется повышением всасывания кальция в кишечнике и резорбцией костей. Основным метаболический признак ренальной гиперкальциурии – высокий уровень кальция в моче натошак при нормальном уровне кальция в крови. Повышенная экскреция кальция с мочой натошак и высокий уровень паратгормона отличают ренальную гиперкальциурию от абсорбтивной гиперкальциурии I и II типов [22]. Основным методом коррекции ренальной гиперкальциурии – назначение тиазидных диуретиков.

**Резорбтивная гиперкальциурия** – литогенный синдром, вызванный потерей кальция вследствие резорбции костной ткани. Наиболее часто встречается в сочетании с первичным гиперпаратиреозом. Первичный гиперпаратиреоз является причиной нефролитиаза приблизительно в 5% случаев [17]. Повышенная секреция паратгормона при аденоме паращитовидных желез приводит к усилению резорбции костей и повышению синтеза активной формы витамина D, что, в свою очередь, повышает всасывание кальция в кишечнике [23]. У боль-

шинства пациентов с первичным гиперпаратиреозом выявляют и гиперкальциемию, и гиперкальциурию. Нормальный уровень кальция в крови при высокой концентрации паратгормона в крови может иметь место, что делает диагностику более сложной. Назначение тиазидных диуретиков («тиазидная провокация») усиливает реабсорбцию кальция в почках и обостряет гиперкальциемию, тем самым облегчая постановку диагноза. Дополнительными редкими причинами резорбтивной гиперкальциурии могут быть злокачественные новообразования, саркоидоз, тиреотоксикоз. Основным методом коррекции резорбтивной гиперкальциурии – резекция паращитовидных желез [17]. В качестве альтернативного лечения применяют аналоги витамина D и кальцимитетики.

**Почечный канальцевый ацидоз**. Гиперкальциурия может также встречаться и при почечном канальцевом ацидозе – клиническом синдроме, связанном с метаболическим окислением в результате нарушения секреции ионов водорода в почечных канальцах и подкислением мочи. Существует несколько его типов: 1, 2 и 4 типы [16].

Почечный канальцевый ацидоз I типа (дистальный) имеет особое значение для клинической урологии, не только потому, что это наиболее частая его форма, но и потому, что это метаболическое нарушение, по некоторым данным, наиболее часто встречается у пациентов с МКБ [16].

Кислотно-щелочной баланс поддерживается почками при помощи нескольких механизмов, включающих в себя как проксимальные, так и дистальные нефроны. Так как бикарбонат свободно фильтруется клубочками, почкам необходимо реабсорбировать почти весь фильтруемый бикарбонат (приблизительно 4500 ммоль), для того, чтобы поддерживать буферную емкость [24]. Более того, почки должны экскретировать избыток кислоты, которая образуется после распада углеводов, жиров и белков. Клетки почечных канальцев теряют способность как реабсорбировать бикар-

бонаты из ламинарного просвета, так и экскретировать в мочу ионы  $\text{H}^+$ , что ведет к метаболическому ацидозу. Реабсорбция кальция в канальцах уменьшается, что приводит к развитию гиперкальциурии, а также к повышению щелочности мочи и снижению концентрации цитрата. Основным методом коррекции почечного канальцевого ацидоза является применение тиазидных диуретиков и цитратных смесей.

### Дифференциальная диагностика гиперкальциурии

В клинической практике важно четко дифференцировать типы гиперкальциурии, поскольку от этого зависит выбор адекватного противорецидивного лечения. Для дифференциальной диагностики вида гиперкальциурии применяются описанные выше специальные тесты (табл. 1). Характерные изменения лабораторных показателей,

позволяющие диагностировать основные типы гиперкальциурии, приведены в табл. 2 и 3 [17].

Экскреция кальция натощак будет одинаково высокой как у пациентов с I, так и со II типом абсорбтивной гиперкальциурии. Основным отличием является то, что у пациентов с нарушением I типа будет сохраняться повышенная экскреция кальция с мочой даже после назначения низкокальциевой диеты. Если на фоне соблюдения низкокальциевой диеты отмечена нормализация уровня кальция в моче, то это является характерным признаком наличия у пациента абсорбтивной гиперкальциурии II типа и дальнейшие диагностические тесты не требуются [17].

Стоит обратить внимание и на отношение экскреции кальция к экскреции креатинина. При абсорбтивной гиперкальциурии I и II типов натощак отношение кальций (мг)/креатинин (г) будет нормальным

(<0,11), в отличие от абсорбтивной гиперкальциурии 3 типа (табл. 3). Если после низкокальциевой диеты сохраняется высокий уровень кальция в моче, целесообразно использовать пробу с применением пшеничных отрубей. В случае нормализации кальциурии – наиболее вероятен диагноз абсорбтивной гиперкальциурии I типа.

Представленный нами алгоритм (рис. 2) поможет практикующим врачам стандартизировать дифференциальную диагностику различных типов гиперкальциурии с целью назначения больным МКБ адекватного противорецидивного лечения.

### Принципы лечения

Пациентам, у которых хотя бы раз в жизни были диагностированы камни мочевыделительной системы, должна проводиться метафилактика МКБ, как особая система противорецидивного лечения и мониторинга. В большей степени это актуально

Таблица 3. Дифференциальная диагностика гиперкальциурии

	Моча (сбор в течение 24 час.)	
	Экскреция кальция после низкокальциевой диеты	Кальций (мг)/креатинин (г) отношение натощак (норма = <0,11)
Абсорбтивная гиперкальциурия I тип	>6,2 мМ/сут. – жен. >7,5 мМ/сут. – муж.	= <0,11
Абсорбтивная гиперкальциурия II тип	2,5–6,2 мМ/сут. – жен. 2,5–7,5 мМ/сут. – муж.	= <0,11
Абсорбтивная гиперкальциурия III тип	>6,2 мМ/сут. – жен. >7,5 мМ/сут. – муж.	>0,11
Ренальная гиперкальциурия	>6,2 мМ/сут. – жен. >7,5 мМ/сут. – муж.	>0,11
Резорбтивная гиперкальциурия	>6,2 мМ/сут. – жен. >7,5 мМ/сут. – муж.	>0,11

Таблица 4. Лечение гиперкальциурии

Тип гиперкальциурии	Лечение
АГ I тип	Тиазидные диуретики: индапамид 2,5 мг/сут., гидрохлоротиазид 25 мг/сут. (макс. 50 мг/сут.), ортофосфаты.
АГ II тип	Низкокальциевая диета
АГ III тип	Ортофосфаты: натрия фосфат (Дипиридамон)
Ренальная гиперкальциурия	Тиазидные диуретики
Резорбтивная гиперкальциурия	Резекция паращитовидных желез (для пациентов с гиперпаратиреозом). Парикальцитол – аналог витамина D. Кальцимитетики: цинакальцет
Почечный канальцевый ацидоз I типа	Тиазидные диуретики. Цитратные смеси.



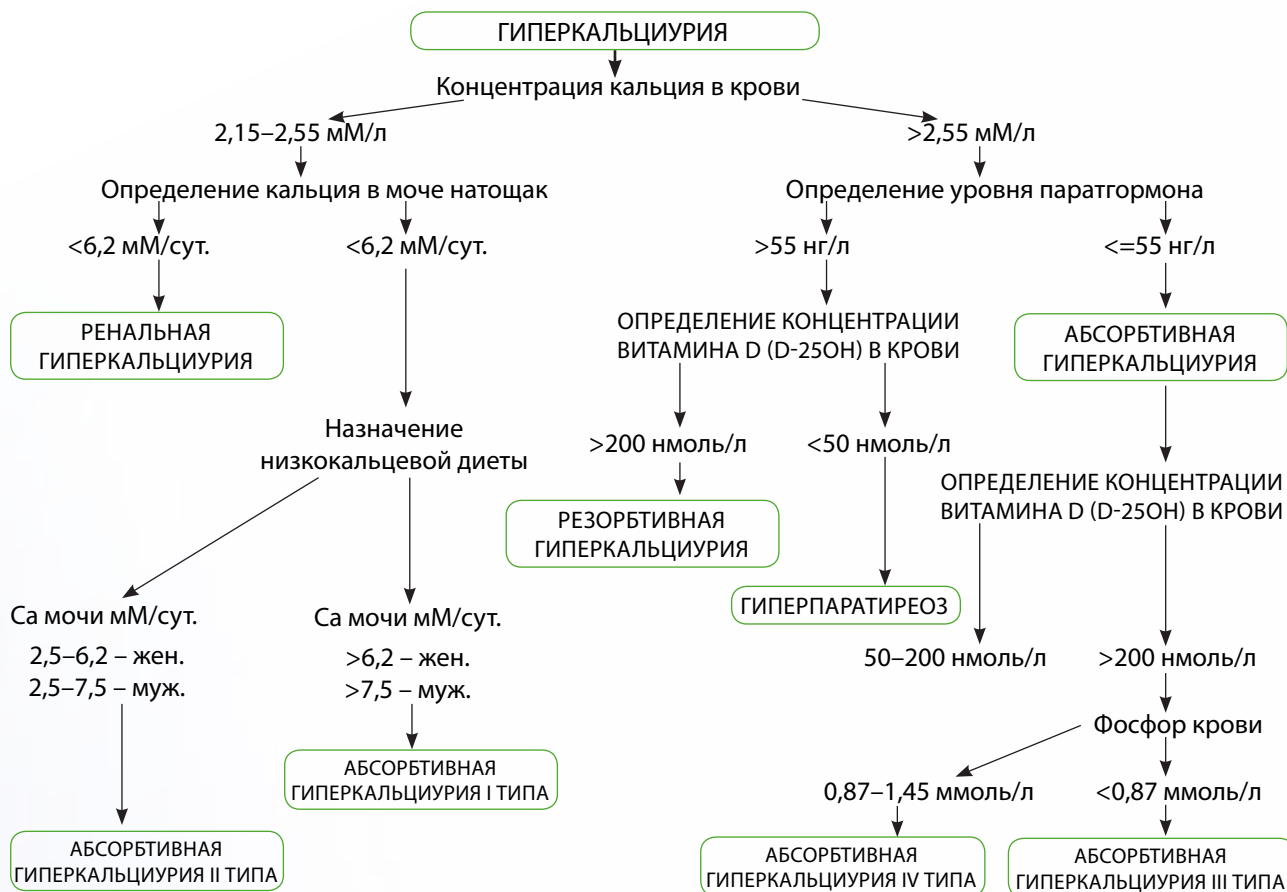


Рисунок 2. Алгоритм дифференциальной диагностики типов гиперкальциурии

для пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью, пациентов с единственной почкой, для больных двусторонними и/или коралловидными камнями. При этом, эффективность терапии зависит от возможностей и способностей врача выявить причину повышенной экскреции кальция с мочой.

В случае умеренной абсорбтивной гиперкальциурии достаточно ограничиться низкокальцевой диетой.

Основным методом коррекции абсорбтивной гиперкальциурии II типа является изменение характера питания: ограничение продуктов, содержащих кальций, таких как молочные продукты (молоко, кефир, йогурты, сыры, брынза, творог, сметана), миндаль, фисташки, горчица, фасоль, грецкие орехи, овсянка. Однако следует подчеркнуть, что даже при выявленной гиперкальциурии нельзя ограничивать потребление кальция ниже 800 мг/сут. При дефиците кальция в организме и вызванной этим гипокальциемии, развиваются необратимые изменения

костной ткани, повышается риск развития остеопороза, могут возникать судороги мышц, а в тяжелых случаях – конвульсии [25, 26].

В случае тяжелых или стойких типов абсорбтивной гиперкальциурии к диете необходимо добавить лекарственную терапию: тиазидные диуретики (индапамид 2,5 мг/сут.); цитратные смеси; ортофосфаты [27].

Важными рекомендациями при всех типах гиперкальциурии – является увеличение диуреза, примерно до 2 л в сутки, антимикробная санация мочевых путей, проведенная под контролем бактериального посева мочи, нормализация pH мочи. Основные принципы коррекции метаболических нарушений при гиперкальциурии различного типа представлены в таблице 4.

В случае если пациент отказывается от проведения метафилактики МКБ, его следует предупредить о возможности повторного камнеобразования. При согласии на проведение метафилактики МКБ, после определения типа метаболических

литогенных нарушений и назначения лечения, следует проводить профилактический осмотр 1 раз в 3 месяца в течение первого года заболевания, далее 1 раз в год. С целью контроля уровня кальция и других веществ повторяют биохимические анализы крови и мочи. Точная диагностика метаболического типа гиперкальциурии позволяет существенно повысить эффективность противорецидивного лечения МКБ.

### Заключение

Таким образом, гиперкальциурия – наиболее частое нарушение обмена веществ, выявляемое у больных МКБ. Нарушение многогранно и требует особого подхода к дифференциальной диагностике конкретного типа гиперкальциурии, от чего непосредственно зависит эффективность метафилактики МКБ. Предлагаемый алгоритм позволяет стандартизировать выявление различных типов гиперкальциурии с целью назначения больным МКБ адекватного противорецидивного лечения. ■

## Список литературы

1. Hongshi Xu, Zisman A.L., Coe F.L., Worcester E.M. Kidney stones: an update on current pharmacological management and future directions. // *Expert Opin Pharmacother.* – 2013. – Vol. 14. – N4. – P. 435–447.
2. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003–2013 гг. // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2015. – N2. – С. 3–7.
3. Romero V., Akpınar H., Assimis D. Kidney stones: A global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. // *Rev Urol.* – 2010. – Vol. 12. – N2–3. – P. e86–e96.
4. Taylor E.N., Stampfer M.J., Curhan G.C. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293. – N4. – P. 455–462.
5. Giraudon A., Richard E., Gordon A., Bouty A., Dobremez E., Barat P., Blouin J.M., Llanas B., Harambat J. Clinical and biochemical characterization of childhood urolithiasis. // *Arch Pediatr.* – 2014. – Vol. 21. – N12. – P. 1322–1329.
6. Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis. // *Arch Ital Urol Androl.* – 1996. – Vol. 68. – N4. – P. 203–429.
7. Ahmad I., Pansota M.S., Tariq M., Tabassum S.A. Frequency of metabolic abnormalities in urinary stones patients. // *Pak J Med Sci.* – 2013. – Vol. 29. – N6. – P. 1363–1366.
8. Johnson C.M., Wilson D.M., O’Fallon W.M. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. // *Kidney Int.* – 1979. – Vol. 16. – N5. – P. 624–631.
9. Голованов С.А., Сивков А.В., Дзеранов Н.К., Яненко Э.К., Дрожжева В.В. Распространенность метаболических типов мочекаменной болезни в московском регионе: исследование II «Сравнительный анализ за период с 2005 по 2009 гг.» // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2011. – N1. – С. 34–38.
10. Castiglione V., Jouret F., Bruyere O., Dubois B., Thomas A., Waltregny D., Bekaert A.C., Cavalier È., Gadsisseur R. Epidemiology of urolithiasis in Belgium on the basis of a morphoconstitutional classification. // *Nephrol Ther.* – 2015. – Vol. 11. – N1. – P. 42–49.
11. Prezioso D., Illiano E., Piccinocchi G., Cricelli C., Piccinocchi R., Saita A., Micheli C., Trinchieri A. Urolithiasis in Italy: an epidemiological study. // *Arch Ital Urol Androl.* – 2014. – Vol. 86. – N2. – P. 99–102.
12. Авдошин В.П., Андриухин М.И., Исрафилов М.Н. Комплексное лечение и метафилактика уратного и смешанного уrolитиаза. – М., 2012. – 32 с.
13. Sutherland J.W., Parks J.H., Coe F.L. Recurrence after a single renal stone in a community practice. // *Miner Electrolyte Metab.* – 1985. – Vol. 11. – N4. – P. 267–269.
14. Kim M.J., Mayr M. Rezidivierende nephrolithiasis – wie weiter? // *PRAXIS.* – 2013. – Vol. 102. – N19. – P. 1177–1188.
15. Pak C.Y., Sakhaee K., Moe O.W., Poindexter J., Adams-Huet B., Pearle M.S., Zerwekh J.E., Preminger G.M., Wills M.R., Breslau N.A., Bartter F.C., Brater D.C., Heller H.J., Odvina C.V., Wabner C.L., Fordtran J.S., Oh M., Garg A., Harvey J.A., Alpern R.J., Snyder W.H., Peters P.C. Defining hypercalciuria in nephrolithiasis. // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 80. – N7. – P. 777–782.
16. Pearle M.S., Lotan Y. Urinary lithiasis: etiology, epidemiology and pathogenesis. // In *Campbell-Walsh Urology, ninth edition* [ed. Alan J. Wein]. Philadelphia, PA, 2007. – Vol. 2. – P. 1363–1392.
17. Leslie S.W., Batuman V., Fathallah-Shaykh S., Frederick J., Kaskel F.J., Langman C.B., Neiberger R., Pena D., Talavera F., Terzis M.K., Troischt T.S., Windle M.L. Hypercalciuria. *Practice Essentials.* – 2006. // URL: <http://emedicine.medscape.com/article/2182757-overview>.
18. Dasgupta D., Wee M.J., Reyes M., Li Y., Simm P.J., Sharma A., Schlingmann K.P., Janner M., Biggin A., Lazier J., Gessner M. Mutations in SLC34A3/NPT2c are associated with kidney stones and nephrocalcinosis. // *J Am Soc Nephrol.* – 2014. – Vol. 25. – N10. – P. 2366–2375.
19. Yu Y., Sanderson S.R., Reyes M., Sharma A., Dunban N., Srivastava T., Juppner H., Bergwitz C. Novel NaPi-IIc mutations causing HHRH and idiopathic hypercalciuria in several unrelated families; long-term follow-up in one kindred. // *Bone.* – 2012. – Vol. 50. – N5. – P. 1100–1106.
20. Dinor D., Beckerman P., Ganon L., Eisenstein Z., Holtzman E.J. Loss-of-function mutation of CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, cause long-standing hypercalciuric nephrolithiasis and nephrocalcinosis. // *J Urol.* – 2013. – Vol. 190. – N2. – P. 552–557.
21. Nesterova G., Malicdan M.C., Yasuda K., Sakaki T., Vildoux T., Ciccone C., Horst R., Huang Y., Golas G., Introne W., Huizing M., Adams D., Boerkoel C.F., Collins M.T., Gahl W.A. 1,25-(OH)2D-24 Hydroxylase (CYP24A1) deficiency as a cause of nephrolithiasis. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2013. – Vol. 8. – N4. – P. 649–657.
22. Kok D.J., Khan S.R. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 46. – N3. – P. 847–854.
23. Vella M., Karydi M., Coraci G., Oriti R., Melloni D. Pathophysiology and clinical aspects of urinary lithiasis. // *Urologia Int.* – 2007. – Vol. 79. – Suppl. 1. – P. 26–31.
24. Pohlman T., Hruska K.A., Menon M. Renal tubular acidosis. // *J Urol.* – 1984. – Vol. №132. – N3. – С. 431–436.
25. Craven B.L., Passman C., Assimos D.G. Hypercalcemic states associated with nephrolithiasis. // *Rev Urol.* – 2008. – Vol. 10. – N3. – P. 218–226.
26. Лукьянчиков В.С., Королевская Л.И. Гипопаратиреоз и гипокальциемический синдром. // *Клиническая медицина.* – 2003. – N1. – С. 66–70.
27. Turk C., Knoll T., Petrik A., Sarica K., Skolarikos A., Straub M., Seitz C. Guidelines on Urolithiasis. // URL: [http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis\\_LR\\_full.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/22-Urolithiasis_LR_full.pdf).

Впервые опубликовано в журнале «Экспериментальная и клиническая урология», №4, 2015 г., стр. 86–92.

# Применение фитотерапии у больных доброкачественной гиперплазией простаты и хроническим простатитом



**Г.Г. Кривобородов** – д.м.н., профессор, Е.И. Тур РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

**О применении экстрактов различных растений для лечения нарушений акта мочеиспускания у мужчин с заболеваниями простаты впервые упоминается во времена Древнего Египта, а именно в XV в. до н.э. В настоящее время известно около 30 видов растений, экстракты которых используются в лечении симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП) у мужчин, имеющих доброкачественную гиперплазию простаты (ДГПЖ) и хроническое воспаление предстательной железы.**

**В настоящее время опубликованы данные примерно 40 клинических исследований, подтверждающих эффективность растительных препаратов в отношении СНМП у мужчин.**

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия простаты, хронический простатит, фитотерапия, Простамол® Уно.

Несмотря на длительную историю использования фитопрепаратов в лечении СНМП у мужчин, продолжается дискуссия о целесообразности их применения с точки зрения доказательной медицины. Систематически публикуются литературные обзоры, посвященные применению фитопрепаратов. Это говорит о высоком интересе к данной группе ЛС как специалистов, так и пациентов.

В то же время, как следует из рекомендаций Европейской ассоциации урологов, сегодня трудно принять точное решение о роли фитотерапии в лечении СНМП [1]. Это связано с рядом обстоятельств. Так, на рынке представлено огромное количество фитопрепаратов, выпускаемых различными производителями, и нередко имеет место использование нескольких растительных ингредиентов и их различное дозирование в одном препарате, что значительно затрудняет анализ эффективности. Также необходимо указать на ограниченное количество клинических исследований в отношении влияния фитопрепаратов на СНМП у

мужчин с ДГПЖ и хроническим простатитом, выполненных по правилам хорошей клинической практики. Исследования, которые могут быть оценены, свидетельствуют о том, что фитопрепараты не оказывают значимого влияния на размеры предстательной железы и скорость потока мочи, но нередко снижают средний балл IPSS, в ряде случаев, не уступая в этом альфа-блокаторам. Хорошо известно, что не существует четкой корреляции между выраженностью СНМП и такими параметрами, как размеры ДГПЖ, скорость потока мочи и объем остаточной мочи [1]. Это наблюдение также подтверждают ряд исследований, касающихся применения альфа-блокаторов, холинолитиков и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа у мужчин с СНМП и ДГПЖ [2, 3]. Указанные средства в большей степени влияют на СНМП и порой не оказывают статистически значимого влияния на уродинамику нижних мочевыводящих путей и размеры простаты. В связи с этим вопрос о целесообразности применения фитопрепаратов в ле-

чении СНМП у мужчин с ДГПЖ, а также хроническим простатитом не теряет своей актуальности. Необходимо также отметить тот факт, что согласно международным рекомендациям медикаментозная терапия является методом выбора в лечении СНМП у мужчин с ДГПЖ.

Известно, что в Италии фитопрепараты для лечения СНМП, обусловленных ДГПЖ, назначаются чаще, чем альфа-адреноблокаторы и ингибиторы 5-альфа-редуктазы. В Германии и Австрии растительные препараты являются терапией первой линии при легких СНМП у мужчин. В США экстракты лекарственных растений используются в качестве биологически активных добавок и не нуждаются в специальном врачебном назначении.

Многие пациенты с ДГПЖ отдадут предпочтение именно лекарственным препаратам растительного происхождения. Во многом это объясняется опасениями больных развития побочных эффектов при применении альфа-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы. Нельзя не



принимать во внимание также то обстоятельство, что многие мужчины используют растительные препараты и указывают на их положительное влияние на СНМП. По этим причинам они выбирают данный вид ЛС для лечения СНМП.

По данным ряда исследований, проведенных *in vitro*, самыми важными составляющими фитотерапии при СНМП служат фитостеролы, ситостерол, жирные кислоты и пектины [4–6].

На сегодняшний день в России среди растительных экстрактов наибольшую популярность получили препараты на основе экстракта *Serenoa repens*. В связи с этим в нашей статье речь пойдет об одном хорошо известном представителе данной группы – препарате Простамол® Уно, каждая капсула которого содержит 320 мг экстракта плодов пальмы ползучей (*Serenoa repens*). Действие экстракта *Serenoa repens* является комплексным и включает в себя антиандрогенный, противовоспалительный и антипролиферативный эффекты. Последний реализуется за счет ингибирования различных факторов роста клеток. Тем не менее некоторые механизмы действия *Serenoa repens* еще не до конца изучены.

Антипролиферативный эффект экстракта *Serenoa repens* реализуется путем ингибирования эпидермального и фибропластического факторов роста, что способствует активации апоптоза клеток ДГПЖ, приводя к уменьшению объема аденоматозных узлов [7, 8].

Антиандрогенное действие экстракта заключается в том, что он, во-первых, ингибирует выработку фермента 5-альфа-редуктазы I и II типов, тормозя превращение тестостерона в дигидротестостерон. А во-вторых, препятствует проникновению молекул дигидротестостерона к ядерным рецепторам клеток предстательной железы [9].

Местный противовоспалительный эффект экстракта *Serenoa repens* заключается в его способности связывать ферменты ци-

клоксогеназы и липоксигеназы. Таким образом, препарат оказывает влияние на цикл арахидоновой кислоты, главного источника простагландинов и лейкотриенов в очаге воспаления [10, 11]. Также в литературе имеются данные и об ингибирующем влиянии экстракта *Serenoa repens* на фосфолипазу A<sub>2</sub>, отвечающую за синтез арахидоновой кислоты. То есть препарат подавляет цикл арахидоновой кислоты на более высоком уровне.

В настоящее время известно, что гормон пролактин оказывает стимулирующее действие на гиперплазию клеток предстательной железы. Рядом экспериментальных исследований установлено, что экстракт *Serenoa repens*, в отличие от ингибиторов 5-альфа-редуктазы, препятствует образованию специфической протеинкиназы в клетках простаты, ограничивая тем самым влияние пролактина в тканях предстательной железы [12].

Существует ряд клинических исследований, указывающих на хорошую эффективность экстракта *Serenoa repens* на СНМП у мужчин с ДГПЖ. В одном из исследований оценивали результаты лечения 60 пациентов с ДГПЖ и страдающих СНМП. Больные были разделены на 3 группы: первая группа (n=20) принимала экстракт *Serenoa repens* 320 мг/сут., вторая (n=20) принимала тамсулозин 0,4 мг/сут. и третья (n=20) – комбинацию препаратов. По окончании лечения оценивали общий балл шкалы IPSS и максимальную скорость потока мочи. В результате лечения во всех трех группах было отмечено примерно одинаковое достоверное улучшение СНМП (p>0,05) и максимальной скорости потока мочи. Таким образом, авторы статьи сделали вывод о том, что экстракт *Serenoa repens* является эффективным ЛС с высоким профилем безопасности в лечении СНМП, обусловленных ДГПЖ, даже по сравнению со средствами стандартной медикаментозной терапии у данной категории больных [13].

Другой важной работой является исследование, данные которого опубликовали в 2011 г. Sinescu и соавт. В исследование были включены 120 пациентов с легкими и умеренными СНМП при ДГПЖ. При этом у всех больных максимальная скорость потока мочи не превышала 15 мл/с., а объем остаточной мочи составлял не более 150 мл. Больные принимали Простамол® Уно по 320 мг ежедневно на протяжении 12 мес. В результате выявлено достоверное улучшение среднего балла IPSS – на 5,5, качества жизни – на 1,8 баллов, максимальной скорости потока мочи – на 5,6 мл/сек. Международный индекс эректильной функции (ИЕФ) увеличился на 6,4 балла. Также отмечено уменьшение объема остаточной мочи и размеров предстательной железы. Таким образом, авторы работы пришли к выводу, что длительное лечение препаратом Простамол® Уно является эффективным в отношении легких и средневыраженных СНМП при ДГПЖ. Кроме этого, они считают, что длительное использование препарата может быть благоприятным и в отношении эректильной функции, что продемонстрировано статистически значимым улучшением балла ИЕФ [14].

Что касается больных хроническим простатитом, то экстракт *Serenoa repens* также показывает хорошую эффективность и высокий профиль безопасности у такой категории мужчин. Об этом могут свидетельствовать данные мультицентрового клинического исследования, опубликованные в 2012 г. 591 больному хроническим абактериальным простатитом назначали экстракт *Serenoa repens* на протяжении 6 мес. в дозировке 320 мг/сут. По истечении указанного срока оценивали такие показатели, как средний балл шкалы хронического простатита (NIH-CPSI), IPSS, ИЕФ и средние значения максимальной скорости потока мочи. Оказалось, что прием препарата способствовал улучшению всех указанных пара-

метров. Особое внимание обращает на себя тот факт, что экстракт *Serenoa repens* улучшает не только симптомы хронического простатита и эректильную функцию, но и положительно влияет на качество жизни у данной категории больных [15].

Антипролиферативный эффект экстракта *Serenoa repens* реализуется путем ингибирования эпидермального и фибропластического факторов роста.

Другим интересным исследованием является работа, проведенная Stamatiou K. и Pierris N. в 2013 г. 28 больных хроническим простатитом принимали антибиотик группы фторхинолонов в дозировке 600 мг/

сут. на протяжении 15 дней (первая группа). 28 больных второй группы также получали тот же антибиотик в течение 15 дней, но с последующим применением *Serenoa repens* 320 мг/сут. на протяжении 8 нед. По окончании лечения выяснилось, что такие показатели, как количество лейкоцитов в семенной жидкости и сексуальная функция, одинаково улучшились в обеих группах. В то же время отмечено, что болевой синдром у больных второй группы значительно уменьшился по сравнению с больными первой группы [16].

Таким образом, экстракт *Serenoa repens* (Простамол® Уно) в суточной дозе 320 мг является эф-

фективным препаратом с высоким профилем безопасности в лечении СНМП у больных ДГПЖ и хроническим простатитом. Он может являться как средством монотерапии в лечении легких и средних СНМП, так и применяться в комбинации с другими стандартными медикаментозными средствами для лечения данных заболеваний. Безусловно, необходимо проведение новых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований в отношении применения препарата Простамол® Уно, которые, возможно, могли бы усилить научную базу для применения данного фитопрепарата у мужчин с СНМП. ■

### Список литературы

1. EAU BPH guidelines. Madersbacher S. et al. Eur Urol, 2004, 46: 547-554.
2. van Kerrebroeck P, Chapple C, Drogendijk T et al. Combination therapy with Solifenacin and Tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. European Urology, 2013, 5230: 2-10.
3. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urology, 2010, Jan, 57(1): 123-131.
4. Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A et al. Plant extracts: sense or nonsense? Current Opin Urol, 2008, Jan, 18 (1): 16-20.
5. Levin RM, Das AK. A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* and *Serenoa repens*. Urol Res, 2000, Jun, 28 (3): 201-9.
6. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. J Urol, 2004, Nov, 172 (5) Pt1: 1792-9.
7. Vacherot F, Azzouz M, Gil-Diez-De-Medina S et al. Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia. Prostate, 2000, (45): 259.
8. Di Silverio F, Monti S, Sciarra A. Effects of long-term treatment with *Serenoa repens* on the concentration and regional distribution of androgens and epidermal growth factor in benign prostatic hyperplasia. Prostate, 1998 (37): 77-83.
9. Sultan C, Terazza A, Devillier C, Carilla E et al. Inhibition of androgen metabolism and binding by liposterolic extract of *Serenoa repens* in human foreskin fibroblasts. J Steroid Biochem, 1984 (20): 515.
10. Brey W, Hagenlocher M, Redl K et al. Anti-inflammatory activity of sabal fruit extracts prepared with supercritical carbon dioxide. In vitro antagonist of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase metabolism. Arzneimittelforschung, 1992 (42): 547-551.
11. Tarayre JP, Delhon A, Laouressgues H et al. Anti-edematous action of a hexane extract of the stone fruit of *Serenoa repens* Bartr. Ann Pharm Fr, 1983 (41): 559-570.
12. Van Coppenolle F, Le Bourhis X, Carpentier F et al. Pharmacological effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinemia: comparison with finasteride. Prostate, 2000, Apr, 43 (1): 49-58. (Stamatiou K., Pierris N. *Serenoa repens* extract additionally to quinolones in the treatment of chronic bacterial prostatitis. The preliminary results of a long term observational study. Arch Ital. Urol Androl., 2013, Dec, 31, 85(4): 190-6.
13. Hizli F, Ugur MC. A prospective study of the efficacy of *Serenoa repens*, tamsulosin and *Serenoa repens* plus tamsulosin treatment for patients with benign prostatic hyperplasia. Int Urol Nephrol., 2007, 39 (3): 879-86.
14. Sinescu I, Geavlete P, Multescu R et al. Long-term efficacy of *Serenoa repens* treatment in patients with mild and moderate symptomatic benign prostatic hyperplasia.
15. Giulianelli R, Pecoraro S, Sepe G et al. Multicentric study on the efficacy and tolerability of an extract of *Serenoa repens* in patients with chronic benign prostatic conditions associated with inflammation. Arch Ital Urol Androl., 2012, Jun, 84 (2): 94-8.
16. Stamatiou K, Pierris N. *Serenoa repens* extract additionally to quinolones in the treatment of chronic bacterial prostatitis. The preliminary results of a long term observational study. Arch Ital. Urol Androl., 2013, Dec, 31, 85(4): 190-6.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2014 г., №19, стр. 62–63.



# Простамол® УНО

## Простамол® Уно – просто будь мужчиной!

**Простамол® Уно (Serenoa repens)**  
помощь при симптомах аденомы простаты и хроническом простатите!

**Состав:** активное вещество – экстракт из плодов сабаля мелкопильчатого (Extr. Sabalis serrulatae) 320 мг.

### Показания к применению

- нарушение мочеиспускания при доброкачественной гиперплазии предстательной железы I и II стадии  
- устранение дизурических симптомов (расстройство мочеиспускания, ночная поллакиурия, болевой синдром и др.) при хроническом простатите.

### Способ применения и дозы

**• по 1 капсуле (320 мг) один раз в сутки после еды, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости, в одно и то же время суток (желательно вечером).**

• Длительность применения зависит от вида, степени тяжести и течения заболевания и не ограничена по времени. Ослабление симптомов при этом можно ожидать приблизительно через шесть недель. Полная эффективность достигается не ранее, чем через три месяца.

### Побочные действия (редко):

• ощущение дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, абдоминальные боли)  
• аллергические реакции на краситель кошениль красная А.

### Противопоказания

• повышенная чувствительность к действующему веществу, красителю кошенили красной А (Е124) или к другим вспомогательным веществам  
• препарат не предназначен для лечения детей, беременных, женщин в период лактации.

### Условия отпуска из аптек

• Без рецепта

**• Для эффективности следует принимать не менее трех месяцев**

• Перед назначением и применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению РК-ЛС 5 № 014971 от 30.12.2014 г. до 30.12.2019 г.  
Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК Г.Алматы, ул.Луганского 54, коттедж №2,  
Тел.: +7 727 2446183, 2446184, 2446185, Факс: +7 727 2446180, Адрес электронной почты: Kazakhstan@berlin-chemie.com





# Ретроградная эякуляция и мужской фактор бесплодия (обзор литературы)



А.Г. Сыркашева<sup>1</sup>, О.И. Языкова<sup>2</sup>, Е.К. Нодельман<sup>1</sup>, Н.П. Макарова<sup>1</sup>, Н.В. Долгушина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России, г. Москва

Ретроградная эякуляция (РЭ) характеризуется ретроградным движением семенной жидкости во время экспульсии, и часто становится причиной развития мужского бесплодия. В данном обзоре литературы рассмотрены основные методы терапии данной патологии, в том числе особенности методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Приведены данные об эффективности различных методик ВРТ для достижения беременности и живорождения у супружеских пар с ретроградной эякуляцией. Сделаны выводы, что на сегодняшний день не существует единого протокола ведения пациентов с ретроградной эякуляцией, в том числе в программах ВРТ. Имеющихся в литературе данных исследований недостаточно для оценки и сравнения эффективности существующих методик. Требуется проведение дальнейших исследований в данном аспекте диагностики и лечения мужского бесплодия.

**Ключевые слова:** ретроградная эякуляция, мужское бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), внутриматочная инсеминация, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида.

A.G. Sirkasheva, O.I. Yazikova, E.K. Nodelman, N.P. Makarova, N.V. Dolgushina

## Retrograde ejaculation and male infertility: literature review

Retrograde ejaculation is a retrograde propulsion of seminal fluid during expulsion and often a cause of male infertility. In this review we discuss the main therapeutic options for this problem, including the assisted reproductive technologies (AST) and their efficacy for pregnancy achievement and healthy birth in patients with retrograde ejaculation.

Drawing a conclusion, the uniform algorithm of treatment for patients with retrograde ejaculation (including the AST) is nowadays absent. The strict evidence for evaluation and comparison of existing techniques is lacking. Further studies are warranted in this clinical aspect of male infertility.

**Keywords:** retrograde ejaculation, male infertility, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, intraceterine insemination, intracytoplasmic sperm injection.

### Причины ретроградной эякуляции

Ретроградная эякуляция (РЭ) – это заболевание, которое характеризуется ретроградным движением семенной жидкости во время экспульсии, следствием чего может быть развитие мужского бесплодия. В нормальном физиологическом состоянии шейка мочевого пузыря закрывается под воздействием создавшегося во время эякуляции высокого давления, способствуя антеградному прохождению семенной жидкости по мочеиспускательному каналу к отверстию уретры. При нарушении процесса закрытия шейки мочевого пузыря сперма движется ретроградно по пути наименьшего сопротивления в мочевой пузырь [1].

Ретроградная эякуляция является одним из наиболее распространенных типов эякуляторной дисфункции и распространенность данной патологии среди бесплодных мужчин составляет около 0,3–2% [2].

Предварительный диагноз РЭ часто ставится на основании тщательно собранного анамнеза, который включает сведения о наличии хронических заболеваний, постоянном приеме лекарственных средств и выполненных хирургических вмешательствах. У пациентов с РЭ часто обращает на себя внимание внешний мутный вид мочи после эякуляции. Наличие в постэякуляторной моче сперматозоидов, семенной жидкости или фруктозы подтверждает предполагаемый диагноз [3, 4].

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется вопросу определения «нормального» анализа мочи, исследуемого после эякуляции. Наличие семенной жидкости в моче является частой находкой у мужчин в общей популяции. Согласно исследованию А. Mehta и соавт., среднее содержание спермы в постэякуляторной моче фертильных мужчин составляло 24%, по сравнению с 46% в группе мужчин, страдающих бесплодием. При этом постэякуляторная моча бесплодных мужчин содержала большую часть от общего числа сперматозоидов [5]. В аналогичной работе М. Sigman и соавт. распространенность наличия сперматозоидов в постэякуляторной моче среди



мужчин общей популяции сравнима с таковой среди бесплодных пациентов, что предполагает необходимость дальнейших исследований для рациональной интерпретации описанных находок у больных с бесплодием [6].

Факторы, влияющие на развитие РЭ, по этиологии можно разделить на следующие группы: фармакологические, нейрогенные, анатомические. Кроме того, в литературе описаны случаи идиопатической ретроградной эякуляции [7].

Фармакологически индуцированная РЭ в значительной степени зависит от приема психотропных препаратов и  $\alpha$ -адреноблокаторов [8, 9]. Физиологически закрытие шейки мочевого пузыря находится под контролем симпатической нервной системы, поэтому лекарственные средства, которые ингибируют закрытие шейки мочевого пузыря, могут привести к обратимой РЭ.

Нейрогенные факторы развития включают повреждения спинного мозга (поясничная симпатэктомия, ретроперитонеальная лимфодиссекция, аортоподвздошная сосудистая хирургия, брюшно-промежностные экстирпации) и нейропатии (диабетическая нейропатия и рассеянный склероз) [1, 10].

Анатомические факторы можно разделить на врожденные (экстрофия мочевого пузыря, утрикулярные кисты) и приобретенные. Приобретенные факторы более распространены и чаще обусловлены механическим повреждением шейки мочевого пузыря [11]. Согласно исследованию В. Hill и соавт., симптомы РЭ в течение 5 лет появляются у 30% мужчин после трансуретральной вапоризации предстательной железы и у 40% мужчин – после трансуретральной резекции предстательной железы [12].

Несмотря на многочисленные этиологические факторы РЭ, около 80% случаев составляют пациенты с сахарным диабетом, а также пациенты после резекции предстательной железы, оперативных вмешательств на шейке мочевого пузыря или ретроперитонеальной лимфодиссекции в анамнезе [13].

Таблица 1. Алгоритм подготовки пациентов с ретроградной эякуляцией к сбору эякулята «The Liverpool solution»

Метод приготовления раствора для перорального приема	Инструкции
1. 125 мл раствора бикарбоната натрия 8,4% добавить в 2-л. сосуд.	1. Рекомендован обычный завтрак, исключая кофеин (чай или кофе).
2. Добавить в сосуд стерильную воду до 1000 мл.	2. Исключить физическую нагрузку утром в день проведения процедуры.
3. Отмерить и добавить 1000 мл физиологического раствора хлорида натрия в сосуд.	3. Выпить 500 мл воды за 1 час до старта подготовки.
4. Равномерно смешать.	4. Прием 500 мл раствора, затем по 250 мл каждые 30 минут (90 минут, 2000 мл).

### Методы подготовки и обработки постэякуляторной мочи и семенной жидкости

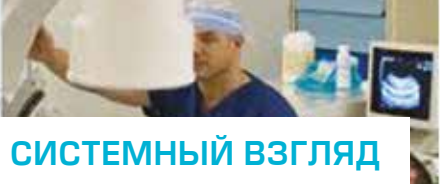
Кислая среда мочи вызывает иммобилизацию и повреждение сперматозоидов. Морфологически это проявляется ультраструктурными изменениями, а также разрушением цитоплазматической мембраны [14].

Согласно рекомендациям ВОЗ, если фармакологическое лечение РЭ не приводит к восстановлению антеградной эякуляции, возможным становится применение методов получения сперматозоидов из предварительно подготовленной мочи, выделенной после эякуляции [15]. Подготовка постэякуляторной мочи может осуществляться двумя способами: 1) пациенту назначают препараты, которые повышают pH мочи, после чего мужчина вызывает эякуляцию, затем собирает постэякуляторную мочу. В лабораторных условиях из мочи выделяют сперматозоиды, 2) в случае гибели сперматозоидов в моче можно собирать сперму непосредственно в мочевом пузыре. Суть процедуры заключается в том, что через мочеиспускательный канал в мочевой пузырь вводится тонкий катетер, удаляется моча. После промывания мочевой пузырь заполняется культуральной средой, необходимой для сохранения жизнеспособности сперматозоидов. Далее пациент вызывает эякуляцию, после чего опорожняет мочевой пузырь. Полученную различными способами мочу центрифугируют, затем осадок, содержащий сперма-

тозоиды, помещают в культуральную среду с целью последующего использования для внутриматочной инсеминации (ВМИ) или экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ЭКО/ИКСИ) [16].

В 2012 году Y. Barazani и соавт. предложили клинический протокол по подготовке пациентов с ретроградной эякуляцией к сбору постэякуляторной мочи. Данный протокол включал в себя прием симпатомиметиков, муколитиков, а также карбоната натрия в течение трех дней перед сбором мочи. В день процедуры проводилась катетеризация мочевого пузыря, удаление остаточной мочи и инстилляционная транспортная среда сперматозоидов, а затем как эякулят, так и постэякуляторная моча, собранная при помощи катетера, подвергаются спермиологическому анализу.

Следует отметить, что Т. Aust и соавт. было проведено экспериментальное исследование, целью которого было определение режима приема бикарбоната натрия, хлорида натрия и воды для оптимизации параметров pH и осмолярности мочи. Исследователи, проанализировав множественные источники литературы по данной проблеме, в качестве целевых значений постэякуляторной мочи выбрали осмолярность – 280–285 мОсм/л и кислотность (pH) – 7,35–7,45, поскольку при данных показателях наблюдается максимальная подвижность и жизнеспособность сперматозоидов. Авторами был предложен новый ре-



жим подготовки постэякуляторной мочи под названием «The Liverpool solution» (табл. 1). Метод включает в себя конкретный протокол приготовления раствора, а также алгоритм его приема (перорально в течение двух часов порциями по 250–500 мл). Достоинствами такой методики являются неинвазивность, невысокая стоимость и простота использования [17].

Другие исследователи считают, что инстилляцией стерильной культуральной среды в мочевого пузыря перед эякуляцией является более безопасной и эффективной методикой обеспечения и сохранения качества сперматозоидов у мужчин, страдающих ретроградной эякуляцией. J. Perrin и соавт. провели проспективное исследование с целью оценки подвижности и жизнеспособности сперматозоидов, собранных из мочи двумя методами: 1) после перорального приема средств, корректирующих химические свойства мочи, в частности, осмолярность и pH; 2) после предварительной инстилляцией в мочевого пузыря стерильной культуральной среды для сперматозоидов перед эякуляцией. Жизнеспособность и подвижность сперматозоидов улучшились в обоих случаях (в среднем на 56,7%). Кроме того, исследователи оценили устойчивость сперматозоидов к криоконсервации. У всех 8 пациентов, использующих первую методику, отмечался отрицательный тест на криотолерантность. У 7 пациентов из 8, использующих вторую методику, отмечался положительный тест на криотолерантность, что свидетельствовало о сохранении возможности применения программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в дальнейшем при использовании данной методики [18].

Предметом специального исследования является изучение влияния различных режимов центрифугирования на свойства сперматозоидов. S. Jagrooprol и соавт. показали, что использование различных режимов центрифугирования (350 g и 700 g) значительно снижало процентное содержание сперматозоидов с изме-

ненной морфологией. Однако доля сперматозоидов с высокой подвижностью была значительно выше после использования режима 700 g [19].

## Методы вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с РЭ

Медикаментозное лечение ретроградной эякуляции может способствовать восстановлению антеградной эякуляции, тем не менее, частота наступления самопроизвольной беременности на фоне приема альфа-адреномиметиков и холинолитиков остается низкой [20]. Для большинства пациентов с РЭ целью лечения является не просто достижение антеградной эякуляции, но и восстановление фертильности. Однако, несмотря на возобновление антеградной эякуляции, на фоне приема лекарственных средств частота наступления спонтанной беременности не превышает 11,5% [20]. В случае если пациент остается рефрактерен к проведению лекарственной терапии, следующим этапом лечения рекомендуется использование методов ВРТ [16, 20].

Применение методов вспомогательных репродуктивных технологий для лечения бесплодия у супружеских пар с ретроградной эякуляцией включает в себя проведение внутриматочной инсеминации или ЭКО/ИКСИ [21, 22]. На сегодняшний день в литературе отсутствуют результаты полномасштабных клинических исследований по изучению сравнительной эффективности различных методик подготовки эякулята в циклах ВРТ. Мы представляем описание клинических случаев, опубликованных различными авторами с применением разнообразных методик обработки постэякуляторной мочи и семенной жидкости.

Согласно данным литературы, все авторы предпочитают использовать методы защелачивания мочи в качестве подготовки к сбору сперматозоидов. Однако в дальнейшем тактика ведения пациентов и обработки спермы отличается.

R. Leiva и соавт. в 2007 году предложили наиболее простую методи-

ку, которая включает проведение внутриматочной инсеминации полученной смесью постэякуляторной мочи и семенной жидкости, исключая дополнительные процедуры. Авторы провели 3 цикла внутриматочной инсеминации, в результате которых наступило 2 беременности, которые завершились живорождением. Преимуществами данного метода являются невысокая стоимость и простота выполнения, не требующая наличия дополнительной аппаратуры [21].

Другие исследователи считают необходимым как использование процедур центрифугирования и последующего ресуспендирования во время подготовки эякулята для проведения как ВМИ, так и оплодотворения ооцитов *in vitro* методом ИКСИ [23, 24].

Многие авторы уделяют внимание персонализации лечебной тактики для каждой конкретной пары. Y. Zhao и соавт. рекомендуют выбирать метод лечения каждого пациента индивидуально, тем не менее, используя общий алгоритм использования ВМИ и ЭКО. Исследователями отмечено, что внутриматочная инсеминация является методом выбора на начальных этапах лечения из-за его простоты и низкой стоимости. Средством лечения второй линии авторами рекомендуется метод ЭКО/ИКСИ, как наиболее эффективный. Тем не менее, при сниженной фертильности женщины авторы рекомендуют на начальных этапах лечения использовать ЭКО/ИКСИ. Y. Zhao и соавт. провели 6 циклов ВМИ у молодых фертильных женщин (была получена 1 беременность, завершившаяся живорождением), а также 1 цикл ЭКО/ИКСИ у женщины старшего репродуктивного возраста (аспирировано 6 ооцитов, 2 эмбриона перенесено в полость матки, наступила одноплодная беременность, завершившаяся живорождением) [24].

Кроме того, показанием к применению ЭКО/ИКСИ является наличие сочетанной патологии. В частности, T. Ebner и соавт. описали клинический случай применения теофиллина в цикле ЭКО/ИКСИ у





мужчины с сочетанием ретроградной эякуляции и абсолютной астенозооспермии [25]. При проведении овариальной стимуляции было получено 3 ооцита, которые были оплодотворены методом ИКСИ отобранными при проведении теста с теофиллином сперматозоидами. После переноса одного морфологически нормального эмбриона наступила беременность и рождение живого ребенка.

В. Yakass и соавт. также опубликовали описание клинического случая применения ЭКО/ИКСИ у пары с ретроградной эякуляцией: в цикле было получено 5 ооцитов, после переноса 3-х эмбрионов в полость матки наступила беременность дихо-

риальной двойней, которая завершилась рождением двух живых детей.

Также, согласно результатам исследования N. Nikolettos и соавт., в котором участвовали 16 пар и было проведено 35 циклов ЭКО/ИКСИ, частота наступления беременности в группе супружеских пар с ретроградной эякуляцией у мужчин составила 51,2%. В исследовании использовались различные методы подготовки сперматозоидов. Авторы отметили, что выбор метода обработки сперматозоидов не оказывал существенного влияния на их итоговые характеристики [23]. Следует отметить, что применение описанных методик дополнительно предполагает возможность крио-

консервации сперматозоидов и последующего их использования, что может устранить необходимость проведения дальнейших травматических и инвазивных процедур, в случае, если пациент планирует в будущем повторное лечение.

Таким образом, на сегодняшний день не существует единого протокола ведения пациентов с ретроградной эякуляцией, в том числе в программах ВРТ. Имеющихся в литературе результатов исследований недостаточно для оценки и сравнения эффективности существующих методик. Требуется проведение дальнейших исследований в данном аспекте диагностики и лечения мужского бесплодия. ■

### Список литературы

1. Barazani Y., Stahl P.J., Nagler H.M., Stemmer D.S. Management of ejaculatory disorders in infertile men. // *Asian J Androl.* – 2012. – Vol. 14, N4. – P. 525–529.
2. Холодный В.А. Симптоматические сексуальные дисфункции в практике врача-уролога. // *Экспериментальная и практическая урология.* – 2013. – N4. – С. 58–64.
3. Rowland D., McMahon C.G., Abdo C., Chen J., Jannini E., Waldinger M.D., Ahn T.Y. Disorders of orgasm and ejaculation in men. // *J Sex Med.* – 2010. – Vol. 7, N4. – P. 1668–1686.
4. Colpi G., Weidner W., Jungwirth A., Pomeroy J., Papp G., Hargreave T., Dohle G. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. // *Eur Urol.* – 2004. – Vol. 46, N5. – P. 555–558.
5. Mehta A., Sigman M. Management of the dry ejaculate: a systematic review of aspermia and retrograde ejaculation. // *Fertil Steril.* – 2015. – Vol. 104, N5. – P. 1074–1081.
6. Sigman M., Boyle K., Jarow J.P. Prevalence of sperm in the post-ejaculatory urine of fertile and subfertile Men. // *Urology.* – 2008. – Vol. 71, N1. – P. 110–112.
7. Sandler B. Idiopathic retrograde ejaculation. // *Fertil Steril.* – 1979. – Vol. 32, N4. – P. 474–475.
8. Kaplan S.A. Side effects of alpha-blocker use: retrograde ejaculation. // *Rev Urol.* – 2009. – Vol. 11, N. Suppl 1. – P. S14–S18.
9. М. Michel. Фармакологический профиль антагониста  $\alpha$  A1-адренорецепторов силодозина. // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2012. – N1. – С. 36–40.
10. Fedder J., Kaspersen M.D., Brandslund I., Højgaard A. Retrograde ejaculation and sexual dysfunction in men with diabetes mellitus: A prospective, controlled study. // *Andrology.* – 2013. – Vol. 1, N4. – P. 602–606.
11. Мартов А.Г., Андронов А.С., Дутов С.В., Байков Н.А. Эякуляторно-протективная трансуретральная резекция предстательной железы. // *Урология.* – 2014. – N4. – С. 69–75.
12. Hill B., Belville W., Bruskewitz R., Issa M., Perez-Marrero R., Roehrborn C., Terris M., Naslund M. Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial. // *J Urol.* – 2004. – Vol. 171, N6. – P. 2336–2340.
13. Kamischke A., Nieschlag E. Update on medical treatment of ejaculatory disorders. // *Inter J Androl.* – 2002. – Vol. 25, N6. – P. 333–344.
14. Vijayakumar R., Ndubisi B., Prien S., De Leon F., Heine W. Quantitative ultramorphological evaluation of swim-up spermatozoa used in human in vitro fertilization and transcervical intrauterine insemination. // *Arch Androl.* – 1986. – Vol. 17, N3. – P. 223–230.
15. Edition F. Examination and processing of human semen. // *World Health.* – 2010. – Vol. Edition F, N10. – P. 286.
16. Jefferys A., Siassakos D., Wardle P. The management of retrograde ejaculation: A systematic review and update. // *Fertil Steril.* – 2012. – Vol. 97, N2. – P. 306–312.
17. Aust T.R., Brookes S., Troup S.A., Fraser W.D., Lewis-Jones D.I. Development and in vitro testing of a new method of urine preparation for retrograde ejaculation; the Liverpool solution. // *Fertil Steril.* – 2008. – Vol. 89, N4. – P. 885–891.
18. Perrin J., Saïas-Magnan J., Lanteaume A., Thiry-Escudié I., Serment G., Bladou F., Gamerre M., Grillo J.M., Karsenty G. Initial results of a novel technique for sperm retrieval in male infertility due to refractory retrograde ejaculation. // *Prog Urol.* – 2011. – Vol. 21, N2. – P. 134–138.
19. Jarupoonpol S., Choktanasiri W., Wongkularb A., Rattanasiri S., Sukprasert M. Sperm motility and DNA integrity affected by different g-forces in the preparation of sperm in urine specimens. // *Andrologia.* – 2014. – Vol. 46, N4. – P. 391–398.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Экспериментальная и клиническая урология», №1, 2016 г., стр. 46–49.

# Применение биологически активного комплекса АндроДоз® у пациентов с патоспермией и иммунологическим фактором infertility. Результаты мультицентрового клинического исследования

А.А. Камалов<sup>1</sup> – д.м.н., профессор, И.А. Аболян<sup>2</sup> – д.м.н., профессор, М.Э. Ситдыкова<sup>3</sup> – д.м.н., профессор, А.Ю. Цуканов<sup>4</sup>, О.В. Теодорович<sup>5</sup> – д.м.н., профессор, В.Л. Медведев<sup>6</sup> – д.м.н., профессор, Б.К. Комяков<sup>7</sup> – д.м.н., профессор, В.Н. Журавлев<sup>8</sup> – д.м.н., профессор, А.И. Новиков<sup>7</sup>, А.А. Ерквич<sup>9</sup> – д.м.н., профессор, Д.А. Охоботов<sup>1</sup> – к.м.н., ст. преподаватель, В.К. Карпов<sup>1</sup>, А.Ю. Зубков<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Кафедра урологии и андрологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup> МЛПУЗ КДЦ «Здоровье», г. Ростов-на-Дону

<sup>3</sup> Кафедра урологии Казанского ГМУ, г. Казань

<sup>4</sup> Кафедра хирургических болезней и урологии последипломного образования ГБОУ ВПО «Омская государственная академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск

<sup>5</sup> Кафедра эндоскопической урологии РМАПО, г. Москва

<sup>6</sup> Кафедра урологии ФПК и ППС, Краснодарского ГМУ, г. Краснодар

<sup>7</sup> Кафедра урологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

<sup>8</sup> Кафедра урологии Уральской ГМА, г. Екатеринбург

<sup>9</sup> Кафедра урологии Новосибирского ГМУ, г. Новосибирск

**В исследовании приняли участие 73 пациента из различных регионов Российской Федерации в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст – 34,32±7,9 года) с различными вариантами патоспермии и продолжительностью бесплодного брака от 14 месяцев до 4 лет (в среднем 22,27±17,1 месяца). Эти пациенты были разделены на две группы с наличием антиспермальных антител (АСАТ) и без них, причем в группе пациентов с АСАТ дополнительно выделена подгруппа с клинически значимым уровнем АСАТ более 10%. Все пациенты принимали АндроДоз® в течение 3 месяцев. При этом им проведены сперматологический контроль, мониторинг анализов крови и мочи, биохимии и гормонов крови, исследование уровня антиспермальных антител, иммуноглобулинов А и G. 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 агглютинация 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 Игбина B. К моменту завершения курса 87,6% пациентов отметили хороший и выраженный эффект от проведенной терапии. АндроДоз® показал себя эффективным средством лечения infertility и патоспермии различного генеза с высокой степенью достоверности полученных результатов.**

**Ключевые слова:** infertility, патоспермия, бесплодный брак, биокомплекс, АндроДоз®.

The study involved 73 patients from different regions of the Russian Federation in age from 20 to 65 years (mean age – 34,32±7,9 years) with various types of pathospermia and duration of infertile marriage from 14 months to 4 years (mean duration 22,27±17,1 months). These patients were divided into two groups with the presence of anti-sperm antibodies (ASAB), and without them; in patients with ASAB, subgroup with clinically significant ASAB levels more than 10% was further identified. All patients received AndroDoz® for 3 months. All patients underwent spermatologic control, monitoring of blood and urine tests, blood biochemistry and hormones, the evaluation of anti-sperm antibodies levels, and immunoglobulins A and G levels. After 3 months of therapy, it was found that patients receiving AndroDoz® had significantly reduced viscosity of spermoplasm, especially patients with ASAB. At the same time, patients with ASAB had decreased sperm agglutination by 80,1% (P=0,0001), increased total number of actively motile sperm cells (A+B), and decreased number of pathological forms of sperm cells by 26,32% (P=0,0001, with normalization of this index in 100% of patients with an initial critical increase (>96% abnormal forms) at the end of therapy). Moreover, patients receiving AndroDoz® had significantly increased Inhibin B levels. At the end of the course of therapy, 87,6% of patients have reported good and pronounced effect of the treatment. AndroDoz® has shown to be effective in treating infertility and pathospermia of various origins with a high degree of reliability of the results.

**Keywords:** infertility, pathospermia, infertile marriage, biocomplex, AndroDoz®.

## Введение

За последние годы нарушение репродуктивной функции мужчин, состоящих в бесплодном браке, приобрело особую медицинскую и социальную значимость. Демографические показатели в России и многих странах мира свидетельствуют об увеличении частоты инфертильного состояния мужчин. Приблизительно 15% супружеских пар бесплодны. В Европе бесплодны около 10% супружеских пар, в США – 8–15%, в России – от 8,0 до 17,5%, и в настоящее время нет тенденции к снижению.

Принято считать, что 40–45% случаев бесплодия семьи приходится на мужской фактор, 40–45% – на женский, еще 10–15% – на сочетание различных факторов у обоих партнеров (Кулаков В.И., 2005).

По данным некоторых авторов, за последние десятилетия во всем мире отмечено прогрессирующее снижение качества спермы и фертильности у мужчин. Так, при анализе эякулята в фиксированной мужской популяции с 1973 по 1992 г. содержание сперматозоидов в эякуляте ежегодно снижалось на 2,1% (Auger J., 1997). За последние полвека отмечено снижение показателей спермограммы почти в 3 раза (Irvine S., 1996).

К причинам мужского бесплодия относится наличие многих заболеваний, оказывающих отрицательное воздействие на эндокринные органы и половые железы, приводящих к дистрофическим изменениям в семенных канальцах, интерстициальной ткани яичка и способствующих возникновению патоспермии. Патоспермия – нарушение выработки и созревания сперматозоидов, которое в спермограмме отражается в виде уменьшения количества, снижения подвижности сперматозоидов или появления множества патологических форм сперматозоидов, например, за счет изменения морфологии сперматозоидов. Полиэтиологичность мужского бесплодия, сложность его развития, функциональная взаимосвязь мужских половых желез со всеми системами и органами создают большие трудности в разработке адекватных методов лечения нарушений сперматогенеза. Кроме

того, на фертильность мужчин оказывают влияние различные социальные и демографические факторы, загрязнение окружающей среды, стрессы, привычные интоксикации и др. (Курило Л.Ф., Гришина Е.М., 2006).

Кроме того, нельзя забывать, что каждому третьему пациенту сегодня мы ставим диагноз «идиопатическая форма бесплодия», т.е. когда явную причину установить не удается. За последние 10 лет за счет углубленного изучения таких аспектов инфертильности, как иммунологический, генетический, эндокринологический, и ряда других удалось снизить частоту встречаемости идиопатических форм мужского бесплодия с 70 до 35% (EAU Guidelines, 2010).

Сложный многофакторный механизм формирования инфертильности способствует появлению на фармацевтическом рынке многокомпонентных биокомплексов (БАД), содержащих активные компоненты, способные влиять на различные составляющие спермограммы, обуславливающие качество эякулята. Большинство из них содержит единые компоненты, включающие ферменты, микроэлементы, витамины. Примером таких биокомплексов служат Спеман, Спермаплант, Трибестан, Верона, Селцинк, Профертил и Спермактин.

Недавно на российском рынке появился еще один препарат для коррекции патоспермий – АндроДоз®, благодаря своему составу и уникальной технологии изготовления заслуживающий пристального внимания и вызывающий интерес медицинской общественности. Комплекс зарегистрирован на территории РФ. Основные компоненты (субстанции) для изготовления АндроДоза® производятся швейцарской компанией DSM Nutritional Products и имеют высокую степень очистки (проходят молекулярную дистилляцию, которая позволяет удалять примеси тяжелых металлов).

Как известно, идиопатическое бесплодие в настоящее время связывают с нарушением антиоксидантной активности спермы, вызванной недостатком аминокислот, витаминов, микронутриентов, коэн-

зимов и ряда других необходимых биологически активных компонентов, наряду с внешними вредными воздействиями (интоксикациями, перегреванием, плохими экологическими условиями и т.п.). Особенно перспективным для предотвращения оксидативного стресса и снижения его негативного влияния на сперматогенез считается совместное одновременное применение жирорастворимых антиоксидантов, однако при использовании обычных технологий создания лекарственных форм это представляется трудновыполнимым.

Сочетание жирорастворимых антиоксидантных компонентов оказалось возможным благодаря использованию нанотехнологии Actilease в производстве жирорастворимых субстанций АндроДоза® (коэнзима Q10, витамина E, витамина A). Данной технологией достигается микрокапсулирование или разделение активных ингредиентов на микроскопические наночастицы, что в сочетании с наличием в АндроДозе® особой полисахаридной матрицы обеспечивает высокую биодоступность, водорастворимость и стабильность, оптимальную концентрацию компонентов состава, а также равномерное замедленное высвобождение активных веществ в организме.

В состав биокомплекса АндроДоза® входят девять действующих веществ, в той или иной степени известных влиянием на качество спермы своими отдельными свойствами: L-аргинин – биологически активный изомер условно незаменимой аминокислоты аргинина, способствующий здоровой микроциркуляции, препятствующий образованию тромбов, повышающий функцию Т-клеточного звена иммунитета, способный косвенно стимулировать выделение тестостерона у мужчин, активизирует периферическую микроциркуляцию. Белки семенной жидкости на 80% состоят из L-аргинина, в связи с чем данная аминокислота занимает важнейшее место в половой сфере мужчин, а дефицит ее может приводить к нарушению сперматогенеза и бесплодию. Регулярный прием L-аргинина благотворно



влияет на здоровье предстательной железы и усиливает сперматогенез (увеличивает производство и качество спермы).

L-карнитин – природное витаминоподобное вещество (витамин B<sub>11</sub>, или витамин T), которое обеспечивает энергией весь процесс сперматогенеза (процесс создания сперматозоидов) и напрямую влияет на способность мужчины к зачатию ребенка. L-карнитин способен подавлять развитие оксидативного стресса, развитие которого имеет ключевое значение в патогенезе идиопатического мужского бесплодия. Регулярный прием L-карнитина улучшает подвижность и увеличивает выработку сперматозоидов.

Коэнзим Q10 (убихинон) – важнейший элемент синтеза биохимических носителей энергии. Регулярный прием коэнзима Q10 эффективен при высоких физических нагрузках, повышает выносливость, способен замедлять процесс старения.

Коэнзим Q10 является мощным антиоксидантом, кроме того, он обладает уникальной способностью восстанавливать активность других антиоксидантов (имеет синергизм с L-карнитином и витамином E). Кроме того, коэнзим Q10 обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами. Благодаря вышеперечисленным свойствам данное вещество способствует увеличению выработки сперматозоидов и улучшает их подвижность.

L-карнозин – мощный антиоксидант широкого спектра действия. Нейтрализует тяжелые металлы, предотвращает отравление организма различными токсинами. Регулирует активность иммунной системы. При курсовом приеме защищает мужскую репродуктивную систему от вредных воздействий, улучшает подвижность сперматозоидов и усиливает способность сперматозоидов внедряться в яйцеклетку.

Селенметионин является активной формой селена – жизненно необходимого микроэлемента, входящего в состав ряда гормонов и ферментов, практически связанных со всеми органами и системами организма человека. Селен – мощный антиоксидант, основная роль которого

– подавление процесса окисления липидов и защита клеток от разрушающего действия свободных радикалов. Способен защищать сперматогенез при острых и хронических интоксикациях. Имеет выраженный синергетический эффект с витаминами A и E, уменьшает их распад, при этом снижая потребность их поступления в организм. Селенметионин необходим для нормального функционирования половой системы, при регулярном дополнительном приеме улучшает качество и количество сперматозоидов.

Применение селена в форме органического селенметионина обеспечивает постепенное, не зависящее от содержания витаминов всасывание в кишечнике, а также равномерное содержание в плазме крови данного микроэлемента в течение длительного времени (создается депо селена в организме), исключая возможность токсического действия его больших доз.

Пюрадекс (Puramex) ZN (лактат цинка) – активированная молочнокислая форма цинка, наиболее легкоусвояемая в пищеварительном тракте.

Цинк – жизненно важный микроэлемент, который можно обнаружить практически в любых тканях организма. Цинк абсолютно необходим для клеточного дыхания, утилизации кислорода, воспроизведения генетического материала (ДНК и РНК), поддержания целостности клеточных стенок и обезвреживания свободных радикалов. Цинк – один из наиболее важных микроэлементов для нормального функционирования мужской репродуктивной системы, поскольку он запускает и поддерживает процессы производства тестостерона и активизирует сперматогенез. В организме человека цинк концентрируется в яичках, придатках яичек, в предстательной железе, но больше всего цинка содержится в сперме. Этим объясняется развитие бесплодия, замедление процессов полового созревания и снижение сексуальных способностей, возникающих при дефиците цинка.

Дефицит цинка часто развивается при повышенном выведении данного микроэлемента под влиянием стрес-

сов, электромагнитного излучения (при работе за компьютером, длительном пребывании рядом с включенным телевизором и т.п.), а также под воздействием ядовитых веществ, тяжелых металлов, пестицидов и других загрязнений окружающей среды. Прием лактата цинка способствует улучшению большинства показателей спермограммы, приводя к увеличению концентрации сперматозоидов, их подвижности и числу морфологически нормальных форм. Достаточное поступление цинка в организм необходимо и для обеспечения процессов всасывания витамина A в кишечнике.

Глицерризиновая кислота оказывает противовирусное, противовоспалительное, противоаллергическое, тонизирующее и иммуномодулирующее действие; способствует разрушению гликопротеина семеногелина, придающего вязкость сперме, что приводит к разжижению эякулята и переводит сперматозоиды в активное состояние.

Витамин E (токоферол) является важным элементом антиоксидантной системы: предотвращает повреждение клеточных стенок, нейтрализуя пероксид водорода и другие активные формы кислорода; необходим для роста новых клеток, нормального функционирования иммунной системы, а также замедляет процесс старения. Доказано, что прием витамина E снижает «тяжесть» окислительного стресса в ткани яичек, повышает подвижность сперматозоидов и положительно влияет на их способность проникать в яйцеклетку. Витамин E обладает эффектом синергизма с ретинолом и селеном за счет взаимного предотвращения окисления как в кишечнике, так и в тканях.

Витамин A (ретинол) – важное звено антиоксидантной системы, защищающее клеточные мембраны от окисления, влияет на синтез белков и поддерживает репродуктивные функции. Наличие ретинола в спермоплазме также необходимо для нормального сперматогенеза и поддержания подвижности сперматозоидов. Улучшает усвоение цинка и усиливает его антиоксидантное действие.

Показано, что компоненты АндроДоза® при использовании в комбинации способны проявлять синергизм, т.е. действуют намного сильнее и достигают выраженного эффекта в гораздо более низких дозах, чем при применении этих действующих веществ по отдельности.

Удачным сочетанием компонентов и использованием новейших современных технологий при производстве АндроДоза® достигается многогранность действия, позволяющая поддерживать здоровое состояние репродуктивной системы мужчины и полноценный процесс созревания спермы при курсовом применении комплекса.

Первые результаты по изучению эффективности данного биокомплекса при нарушениях сперматогенеза были получены Г.В. Тер-Аванесовым в 2012 г. По результатам проведенного плацебо-контролируемого исследования с участием 138 пациентов с идиопатическими формами патоспермии, которые принимали АндроДоз® в течение 3 месяцев, было выявлено увеличение концентрации сперматозоидов, их подвижности, увеличение количества жизнеспособных и морфологически нормальных сперматозоидов, а также увеличение объема эякулята (Г.В. Тер-Аванесов, 2011).

Целью данного исследования стало определение возможности использования АндроДоза® при коррекции патоспермий, оценка его эффективности и безопасности.

### Материал и методы

В клиническом исследовании в 9 клинических центрах России приняли участие 73 пациента в возрасте от 20 до 65 лет (в среднем  $34,32 \pm 7,9$  года) с различными вариантами патоспермии, включая идиопатические, и продолжительностью infertility периода от 14 месяцев до 4 лет (в среднем  $22,27 \pm 17,1$  месяца).

В исследуемой популяции 15 (20,54%) пациентов ранее получали терапию по поводу infertility, включившую такие препараты, как Спеман, Витапрост, Спермактин, Спермаплант, Аэвит, Селцинк, Ликопрофит, Эскузан и др., а 6 (8,21%) пациентов получали одновременно

с терапией infertility физиотерапевтическое лечение (термо-, гидротерапию и др.).

В изучаемой группе на момент начала исследования не было выявлено инфекций, передающихся половым путем, отклонений параметров анализов крови и мочи. Уровень общего тестостерона в популяции составил  $15,4 \pm 8,7$  нмоль/мл, уровень общего ПСА в среднем –  $1,024$  нг/мл, начальный уровень Ингибина Б –  $219,58 \pm 90,89$  нг/мл, а уровень антимюллерова гормона у включенных в исследование пациентов не превысил  $5,96 \pm 1,16$  нг/мл.

В соответствии с дизайном исследования и для оценки отдельных параметров все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия специфических антиспермальных антител (АСАТ). Первую группу составил 41 пациент с выявленными антиспермальными антителами, вторую – 32 пациента, у которых антител выявлено не было. В первой группе у 30 (73,17%) пациентов уровень АСАТ превысил 10%, т.е. был клинически значимым, у 11 (26,83%) концентрация АСАТ не превысила 10%, поэтому для клинической объективности при исследовании влияния препарата на концентрацию АСАТ было проведено дополнительное разделение пациентов с АСАТ на 2 подгруппы (1А-подгруппа с клинически значимым АСАТ более 10%, 1Б-подгруппа с АСАТ менее 10%). Наблюдение осуществлялось в течение 6 контрольных визитов через каждые 1,5 месяца, причем 3-й и 4-й визиты проведены во время приема терапии, а 5-й и 6-й – по завершении экспериментального курса для изучения последствий.

На каждом визите проведен физикальный осмотр, выполнены спермограммы, исследован уровень АСАТ, иммуноглобулинов А и G, на визитах 1, 4 и 6 – трансректальное УЗИ, общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, исследование половых гормонов. В процессе исследования проведено наблюдение за пациентами на предмет выявления нежелательных явлений или побочных реакций.

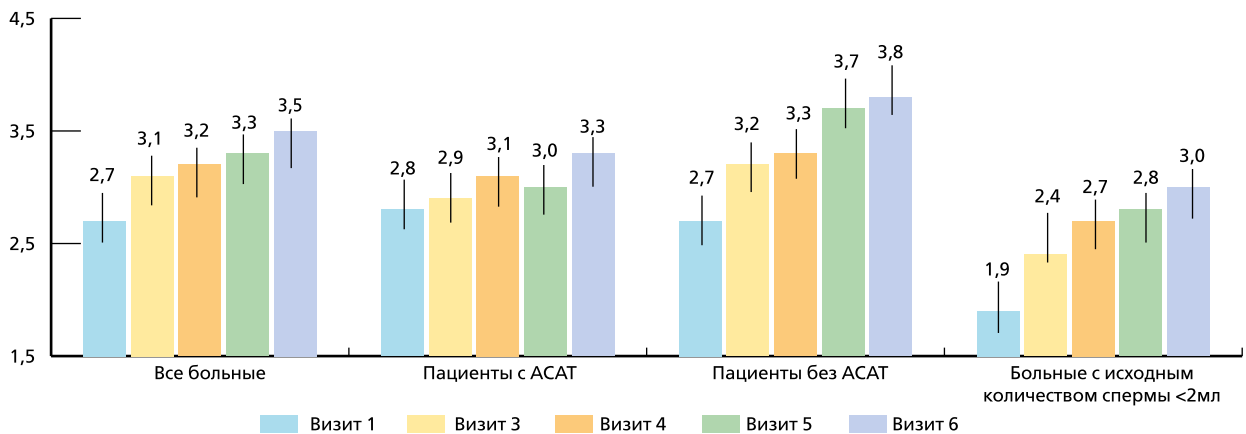
Согласно протоколу исследования, оценка эффективности терапии

выражалась числом (%) пациентов, у которых был достигнут выраженный и удовлетворительный эффект. При этом «выраженный эффект» расценивался как повышение общего количества сперматозоидов на 50% и более, увеличение концентрации прогрессивно подвижных форм сперматозоидов – на 50% и более, снижение концентрации АСАТ – на 50% и более от исходного уровня; «хороший эффект» – повышение общего количества сперматозоидов на 30–49%, увеличение концентрации прогрессивно подвижных форм сперматозоидов – на 30–49%, снижение концентрации АСАТ – на 30–49% от исходного уровня; «удовлетворительный эффект» – повышение общего количества сперматозоидов на 10–29%, увеличение концентрации прогрессивно подвижных форм сперматозоидов – на 10–29%, снижение концентрации АСАТ – на 10–29% от исходного уровня и «неудовлетворительный эффект» – отсутствие значимой положительной динамики спермограммы или ухудшение статуса спермограммы.

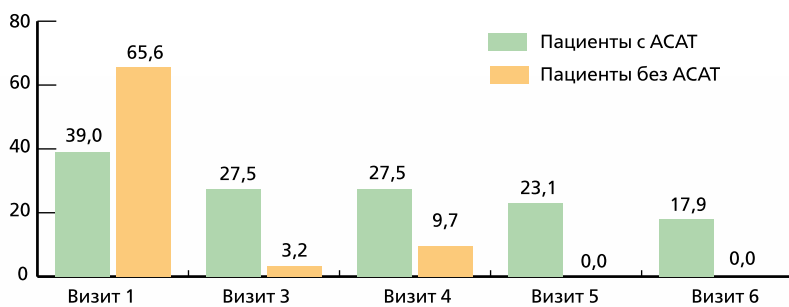
Полученные данные внесены в индивидуальные регистрационные карты пациентов и обработаны программами Microsoft Office Excel 2007 и Statistica Biostat v. 6.3.

### Результаты исследования

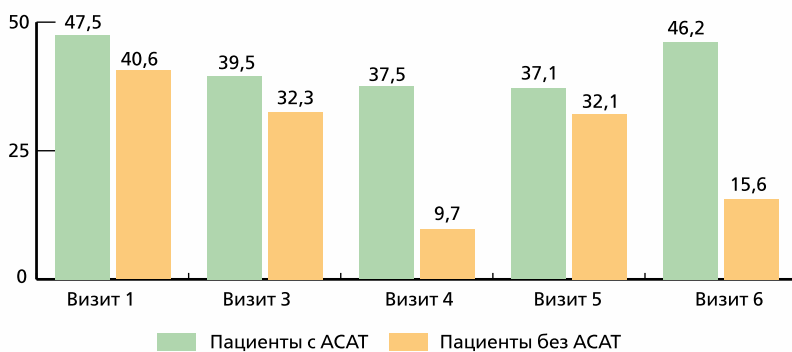
В ходе исследования были получены следующие данные: при исследовании объемных характеристик эякулята по данным спермограмм, проведенных через 1,5 месяца от начала приема АндроДоза® (визит 3), через 3 месяца от начала приема АндроДоза® (визит 4), а также в период последующего наблюдения – через 1,5 (визит 5) и 3 месяца (визит 6) после окончания 3-месячного курса приема АндроДоза®, выявлено статистически значимое увеличение объема эякулята в обеих подгруппах, начиная с 3-го визита (1,5 месяца терапии). Данный эффект усиливался с увеличением продолжительности терапии и сохранялся в период наблюдения. Так, в группе пациентов, имевших клинически значимое снижение объема эякулята (<2 мл) на момент включения в исследование, объем эякулята в среднем увеличил-



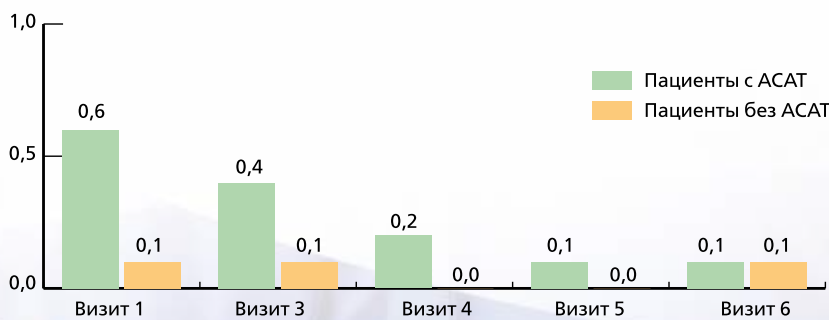
**Рисунок 1.** Изменение порционного объема эякулята в ходе исследования в подгруппах



**Рисунок 2.** Динамика количества пациентов с порционным объемом эякулята < 2 мл в ходе исследования в подгруппах



**Рисунок 3.** Динамика количества пациентов с патологическим увеличением вязкости спермоплазмы (растяжимость сгустка < 20 мм) в ходе исследования в подгруппах

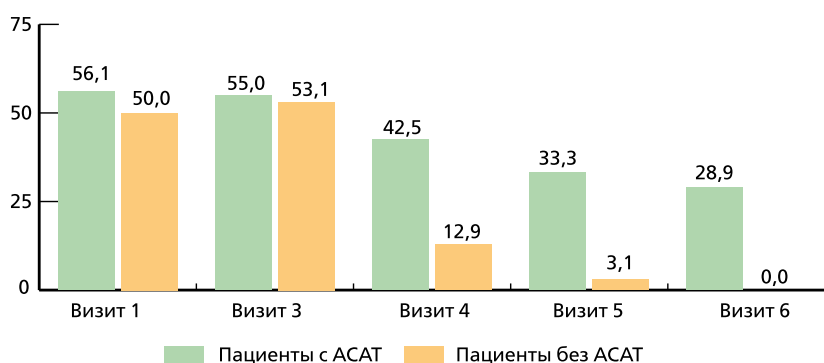


**Рисунок 4.** Изменение агглютинации спермоплазмы в ходе исследования

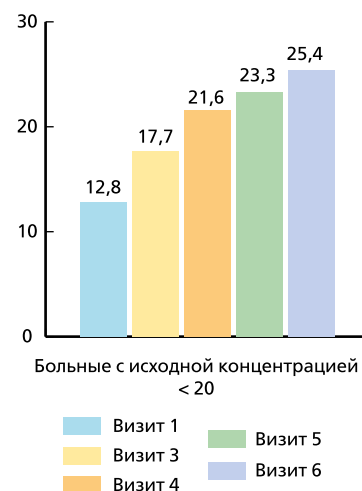
ся (по сравнению с исходным уровнем) на 26,31% – через 1,5 месяца терапии, на 42,1% – через 3 месяца терапии, в период последствия – на 47,36% и на 57,89% – на 5-м и 6-м визитах соответственно. Графически полученные данные представлены на рис. 1.

Была проанализирована динамика числа пациентов в ходе исследования, имевших клинически значимое снижение объема эякулята (< 2 мл). Выявлено, что на момент включения в исследование клинически значимое снижение объема эякулята имели 50,7% пациентов общей группы, 39,0 и 65,6% пациентов подгрупп с АСАТ и без АСАТ соответственно. Через 1,5 месяца терапии объем эякулята нормализовался у 66,66% пациентов с исходно измененным показателем в общей группе, у 29,49 и 95,12% пациентов подгрупп с АСАТ и без АСАТ соответственно. Данный эффект сохранялся через 3 месяца терапии, и в дальнейшем отмечен эффект последствия комплекса с нормализацией объема эякулята к окончанию исследования у 80,47% пациентов с исходно измененным показателем в общей группе и у 54,1 и 100% пациентов в подгруппах с АСАТ и без АСАТ соответственно. Графически полученные данные представлены на рис. 2. Был проведен анализ динамики числа пациентов с патологическим увеличением вязкости спермоплазмы (с растяжимостью сгустка < 20 мм) по визитам в подгруппах. Выявлено, что на момент включения в исследование патологическое увеличение вязкости спермоплазмы имели 44,4% пациентов общей группы, 47,5 и 40,6% пациентов подгрупп с АСАТ и без АСАТ соответственно. Под влиянием Андродоза® через 1,5 месяца терапии вязкость спермоплазмы нор-





**Рисунок 5.** Изменение концентрации сперматозоидов в эякуляте у пациентов с исходно сниженным показателем (менее  $20 \times 10^9/\text{мл}$ )



**Рисунок 6.** Динамика количества пациентов с концентрацией сперматозоидов в эякуляте менее  $20 \times 10^9/\text{мл}$  в ходе исследования в подгруппах

мализовалась у 18,4% пациентов с исходно измененным показателем в общей группе и у 16,8 и 20,4% пациентов подгрупп с АСАТ и без АСАТ соответственно. Данный эффект усилился через 3 месяца терапии и был более выражен в группе пациентов без АСАТ (к окончанию терапии вязкость спермоплазмы нормализовалась у 18,4% пациентов с исходно измененным показателем в общей группе, у 21,05 и 76,84% пациентов подгрупп с АСАТ и без АСАТ соответственно). После окончания приема препарата вновь отмечено некоторое увеличение процента пациентов с повышенной вязкостью спермоплазмы, причем в подгруппе пациентов с АСАТ в первые 1,5 месяца после окончания приема Андродоза® присутствовал эффект последствия с сохранением достигнутой нормальной растяжимости ступка. Графически полученные данные представлены на рис. 3. Перед началом исследования показатель агглютинации в общей популяции составил  $0,4 \pm 0,5$  балла с учетом того, что код «0» соответствовал ее отсутствию, а код «1» – слабой степени выраженности. Причем в группе пациентов с АСАТ агглютинация была на 82,4% более выраженной, чем в группе пациентов без АСАТ. При исследовании уровня агглютинации сперматозоидов выявлено статистически значимое снижение уровня агглютинации в группе пациентов с АСАТ с  $0,68 \pm 0,6$  до  $0,13 \pm 0,32$  ( $p=0,0001$ ), т.е. на 80,1% ( $p=0,0001$ ), причем после отмены терапии в течение 3 месяцев наблюдения эффект сохранялся – данные статистически достоверно не изме-

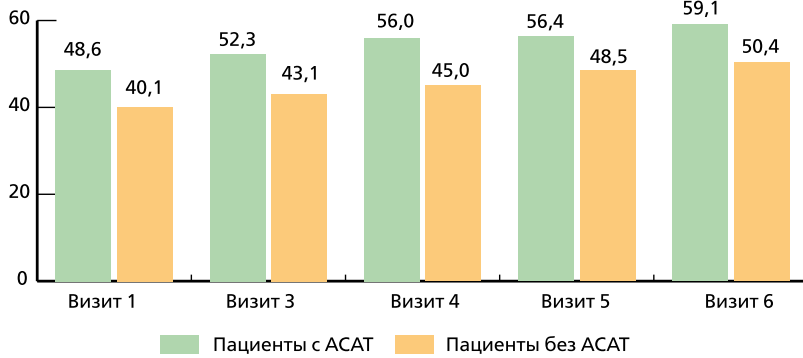
нились, оставшись на том же уровне ( $p=0,0001$ ). Графически полученная информация представлена на рис. 4. В группе пациентов без АСАТ в целом агглютинация была изначально не выражена.

В ходе исследования было выявлено, что курсовой прием Андродоза® статистически достоверно способствует повышению количества сперматозоидов в 1 мл эякулята. В наибольшей степени положительная динамика была выражена у пациентов с исходно клинически значимо сниженной концентрацией сперматозоидов (менее  $20 \times 10^9/\text{мл}$ ). В данной популяции пациентов статистически достоверное повышение количества сперматозоидов в 1 мл эякулята (с  $12,8 \pm 4,2 \times 10^9/\text{мл}$  до  $17,7 \pm 6,9 \times 10^9/\text{мл}$ ,  $p < 0,00001$ ) состоялось уже через 1,5 месяца от начала приема препарата. Отмечено статистически достоверное увеличение выраженности эффекта с увеличением продолжительности терапии до 3 месяцев (повышение количества сперматозоидов в 1 мл эякулята до  $21,6 \pm 8,2 \times 10^9/\text{мл}$ ,  $p < 0,00001$ ) с сохранением достигнутых показателей в последующем периоде наблюдения. Графически полученная информация представлена на рис. 5.

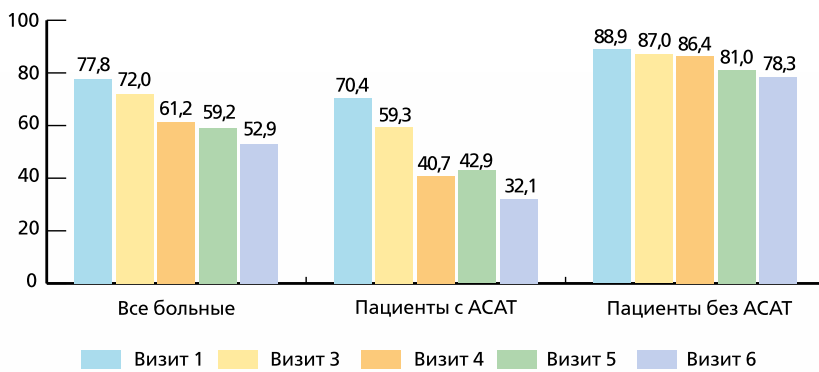
Был проведен анализ динамики числа пациентов с концентрацией сперматозоидов в эякуляте менее  $20 \times 10^9/\text{мл}$  по визитам в подгруппах. Выявлено, что на момент включения в исследование концентрация сперматозоидов в эякуляте составляла менее  $20 \times 10^9/\text{мл}$  у 53,4% пациентов общей группы, 56,1 и 50,0% пациентов подгрупп с АСАТ и без АСАТ соответственно. Под влиянием Андродоза®

Доза® положительная динамика была отмечена через 3 месяца терапии: концентрация сперматозоидов в эякуляте нормализовалась у 44,57% пациентов с исходно измененным показателем в общей группе, эффект был более выражен в подгруппе пациентов без АСАТ, у 74,2% из которых концентрация сперматозоидов в эякуляте нормализовалась к окончанию терапии, при том что в подгруппе с АСАТ данный показатель нормализовался у 24,24%. После окончания приема Андродоза® имел место эффект последствия с дальнейшей положительной динамикой: через 3 месяца после окончания терапии концентрация сперматозоидов в эякуляте нормализовалась у 48,48 и 100,00% пациентов в подгруппах с АСАТ и без АСАТ соответственно. Графически полученные данные представлены на рис. 6.

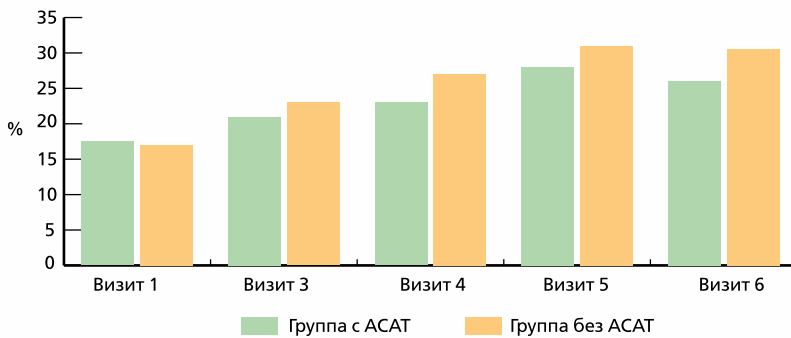
По данным проведенного исследования выявлено повышение общего количества жизнеспособных сперматозоидов, статистически значимая динамика была выявлена в подгруппе пациентов с АСАТ (с  $48,6 \pm 14,0\%$  исходно, до  $52,3 \pm 12,6\%$  через 1,5 месяца терапии,  $p=0,0098$ , и до  $56 \pm 13,1\%$  через 3 месяца терапии,  $p=0,0006$ ). В подгруппе пациентов без АСАТ отмечена тенденция к повышению общего количества жизнеспособных сперматозоидов (от  $40,1 \pm 19,2$  до  $43,1 \pm 15,3\%$  и  $45 \pm 11,3\%$  через 1,5 и 3 месяца терапии, изменения статистически незначимы). Присутствовал эффект последствия с сохранением



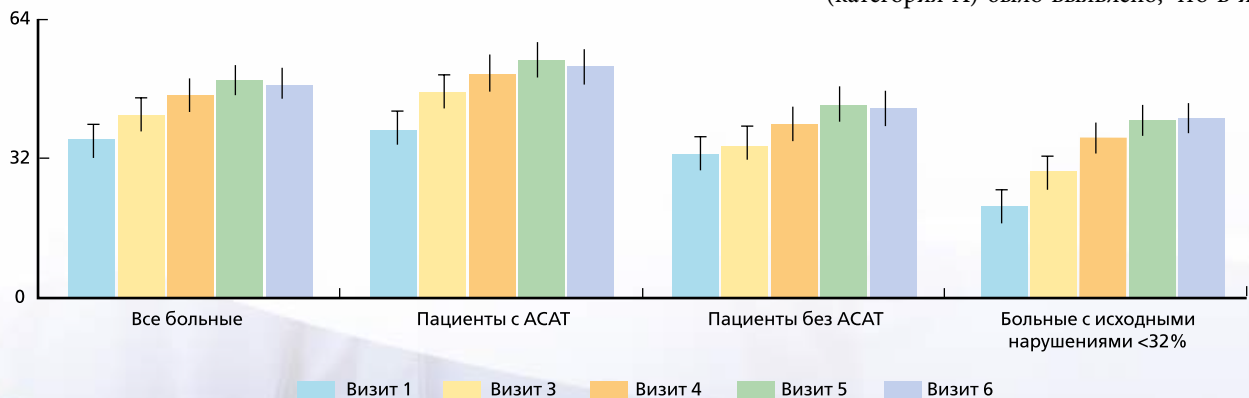
**Рисунок 7.** Изменение жизнеспособности сперматозоидов (%) в ходе исследования в подгруппах



**Рисунок 8.** Динамика количества пациентов со снижением жизнеспособности сперматозоидов (<58%) в ходе исследования в подгруппах



**Рисунок 9.** Изменения популяции сперматозоидов категории А (%)



**Рисунок 10.** Динамика популяции сперматозоидов с прогрессивным движением (А+В), %

положительной динамики через 1,5 и 3 месяца после окончания терапии, статистически значимый в подгруппе пациентов без АСАТ и особенно выраженный в популяции пациентов с изначально сниженным количеством жизнеспособных форм (<58%) – в 1,36 раза.

Был проведен анализ динамики числа пациентов с исходным снижением жизнеспособности сперматозоидов (<58% жизнеспособных форм) по визитам в подгруппах. Выявлено, что на момент включения в исследование снижение жизнеспособности сперматозоидов наблюдалось у 70,4 и 88,9% пациентов в подгруппах с АСАТ и без АСАТ соответственно. Под влиянием Андродоза® произошла нормализация спермограмм по данному показателю через 1,5 месяца терапии с нарастанием эффекта через 3 месяца; эффект был более выражен в подгруппе с АСАТ и сохранялся в течение всего периода наблюдения (3 месяца после окончания приема комплекса): нормализация жизнеспособности сперматозоидов произошла через 1,5 и 3 месяца у 15,77 и 42,19% пациентов с исходно измененным показателем в подгруппе пациентов без АСАТ и у 2,14 и 2,81% пациентов с исходно измененным показателем в подгруппе пациентов с АСАТ.

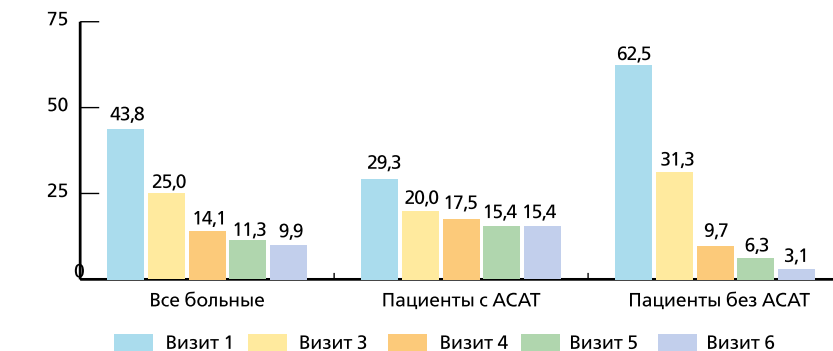
К окончанию исследования число пациентов с нормальной жизнеспособностью сперматозоидов увеличилось в 2,29 раза (с 29,6 до 67,9%) в подгруппе пациентов без АСАТ и в 1,95 (с 11,1 до 21,7%) – в подгруппе пациентов с АСАТ по сравнению с изначально числом пациентов с исходно измененным показателем. Графически полученные данные представлены на рис. 8.

При исследовании популяции активно подвижных сперматозоидов (категория А) было выявлено, что в ис-

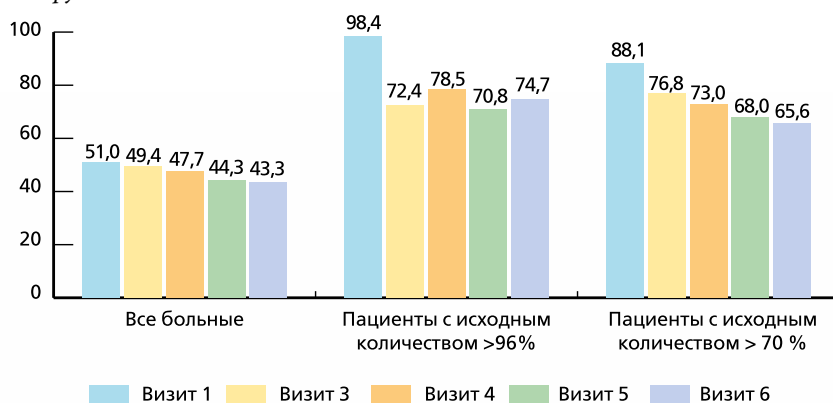
следуемых группах происходило статистически достоверное повышение общего количества активно подвижных сперматозоидов, причем к моменту завершения терапии суммарная прибавка в группе пациентов с АСАТ в 1,52 (с  $15,3 \pm 10,7$  до  $23,3 \pm 12,4$  при  $p < 0,00001$ ) и в группе без АСАТ – в 1,56 раза (с  $17,8 \pm 6,79$  до  $27,7 \pm 8,46$  при  $p = 0,0001$ ). Через 3 месяца после завершения терапии также было выявлено статистически достоверное увеличение общего количества сперматозоидов категории А в обеих исследуемых группах. Через 3 месяца после завершения терапии отмечено статистически достоверное сохранение эффекта в обеих исследуемых подгруппах. Графически полученные данные представлены на рис. 9.

При исследовании одного из главных критериев эффективности, популяции сперматозоидов с прогрессивным движением (категории А+В), были получены данные, свидетельствующие о статистически достоверном повышении популяции сперматозоидов категорий А+В в группе с АСАТ в 1,33 (с  $38,87 \pm 18,48$  до  $51,7 \pm 20,8\%$ ,  $p < 0,00001$ ), а в группе пациентов без АСАТ – в 1,22 раза (с  $32,9 \pm 12,7$  до  $40,0 \pm 9,1$ ,  $p = 0,00014$ ). Наиболее выраженная положительная динамика была получена в популяции пациентов с исходно сниженной популяцией сперматозоидов с прогрессивным движением (<32%), где выявлено повышение показателя в 1,74 раза после окончания терапии по сравнению с исходным уровнем (с  $21 \pm 9$  до  $36,6 \pm 12,3$ ,  $p < 0,00001$ ), причем эффект сохранялся и после окончания терапии. Графически полученные данные представлены на рис. 10.

Был проведен анализ динамики числа пациентов со сниженной популяцией сперматозоидов с прогрессивным движением (А+В) (<32%) в ходе исследования подгрупп. Выявлено, что на момент включения в исследование нарушение по данному показателю спермограммы имели 29,3% пациентов и 62,5% пациентов подгрупп с АСАТ и без АСАТ соответственно. Под влиянием Андродоза® через 1,5 месяца терапии популяция сперматозоидов с прогрессивным движением (А+В) восстановилась до нормальных пока-



**Рисунок 11.** Динамика количества пациентов со сниженной популяцией сперматозоидов с прогрессивным движением (А+В) (<32%) в ходе исследования в подгруппах



**Рисунок 12.** Изменения популяции патологических форм сперматозоидов (%)

зателей у 31,74 и 49,92% пациентов в подгруппах с АСАТ и без АСАТ соответственно. Данный эффект усилился через 3 месяца терапии и был более выражен в группе пациентов без АСАТ (к окончанию терапии популяция сперматозоидов с прогрессивным движением (А+В) восстановилась до нормальных показателей у 40,27 и 84,48% пациентов подгрупп с АСАТ и без АСАТ соответственно). После окончания приема Андродоза® отмечен эффект последствия с дальнейшей положительной динамикой по данному показателю, наиболее выраженной в подгруппе пациентов без АСАТ (к окончанию исследования у 95,04% пациентов выявлено восстановление популяции сперматозоидов с прогрессивным движением до уровня более 32%). Графически полученные данные представлены на рис. 11.

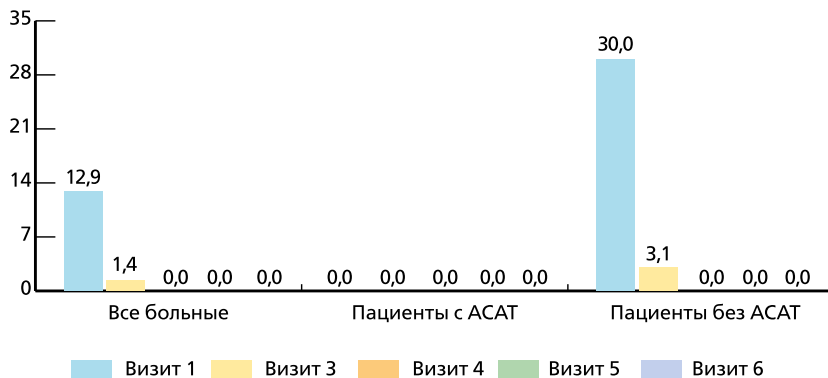
При исследовании общего количества патологических форм сперматозоидов к моменту завершения терапии Андродозом® выявлено статистически значимое снижение количества патологических форм в обеих подгруппах, сохранившееся в

период наблюдения и наиболее выраженное (на 26,32% через 1,5 месяца терапии) в популяции пациентов с исходно повышенным содержанием патологических форм (>96%). Полученные данные графически представлены на рис. 12.

Выявлено, что на момент включения в исследование критическое количество патологических форм сперматозоидов (>96%) в эякуляте наблюдалось у 30% пациентов в подгруппе без АСАТ. В подгруппе с АСАТ таких пациентов не было. К моменту завершения терапии у 100% пациентов с исходным критическим количеством патологических форм имела место нормализация спермограмм по данному показателю с сохранением эффекта в течение всего периода наблюдения (рис. 13).

По данным проведенного исследования выявлено статистически достоверное повышение уровня Ингибина В в группе пациентов без АСАТ, причем к моменту завершения терапии статистически достоверная прибавка составила 21,7% (с  $206 \pm 91,6$  по  $263 \pm 217$  пг/мл,  $p = 0,04$ ). Через 1,5 месяца после завершения терапии





**Рисунок 13.** Динамика популяции пациентов с исходным количеством патологических форм сперматозоидов (>96%) в ходе исследования в подгруппах

было выявлено дальнейшее статистически достоверное повышение уровня Ингибина Б, причем итоговая суммарная прибавка составила 27,2% (до  $283 \pm 225$  пг/мл,  $p=0,008$ ). Через 3 месяца после завершения терапии было выявлено снижение базовой концентрации Ингибина Б в группе пациентов без АСАТ (относительно 5-го визита на 38,8% до  $173 \pm 56,8$  пг/мл, при  $p=0,01$ ). Графически полученные данные представлены на рис. 15.

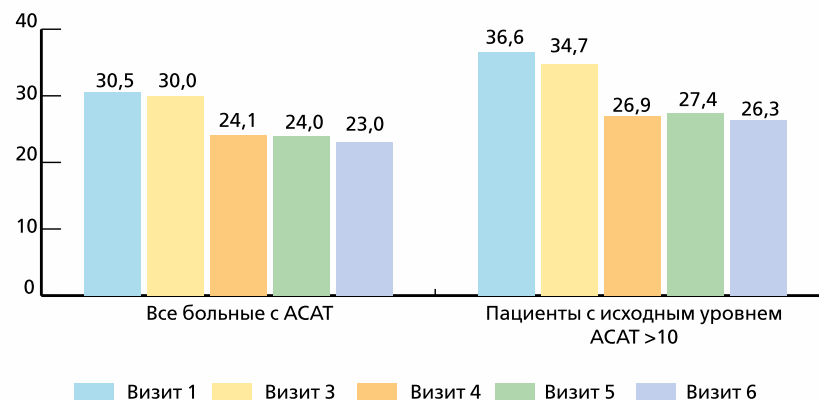
Согласно полученным данным, на фоне терапии Андродозом® выявлено снижение уровня АСАТ в обеих группах пациентов с АСАТ (в категориях более 10% и менее 10% АСАТ), изменения были статистически достоверными в группе пациентов с АСАТ – более 10% (снижение АСАТ в среднем на 26,5%,  $p<0,05$ ) и сохранились через 3 месяца терапии с сохранением достигнутого эффекта через 1,5 месяца наблюдения (рис. 15).

В ходе исследования через 3 месяца терапии Андродозом® было выявлено статистически значимое повышение уровня общего тестостерона в подгруппе с АСАТ (на 22,7%,  $p=0,003$ ) и тенденция к повышению тестостерона в общей группе и группе без АСАТ. После отмены терапии имелась тенденция к снижению данного показателя по сравнению с уровнем на фоне приема Андродоза®, однако через 3 месяца наблюдения по-прежнему присутствовало некоторое повышение общего тестостерона относительно исходного уровня (на 15%,  $p=0,0007$ ), рис. 16.

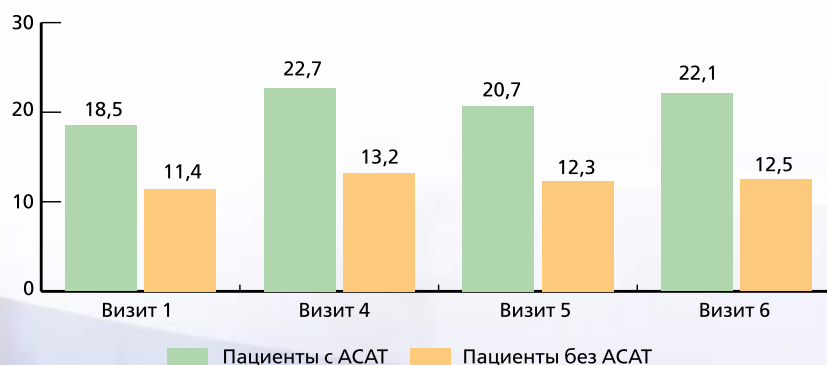
Изменения уровня других исследуемых гормонов (ГСПГ, ФСГ, Пролактин) были клинически и статистически незначимы.

При оценке эффективности проводимой терапии выявлено, что к моменту завершения лечебного курса у 64 пациентов был отмечен хороший и выраженный эффекты (87,6% пациентов), при этом оценка «без перемен» была выставлена 8 (10,9%) пациентам и у 1 пациента, по данным обследования, выявлено ухудшение на фоне проводимой терапии (1,36%). Графически полученные данные представлены на рис. 17.

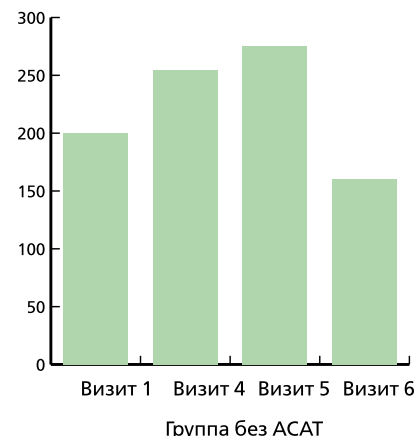
Через 3 месяца после завершения терапии было отмечено, что 89,1% пациентов имели «выраженный» и «хороший» эффекты. Оценка «Без пере-



**Рисунок 15.** Динамика уровня антиспермальных антител (АСАТ)



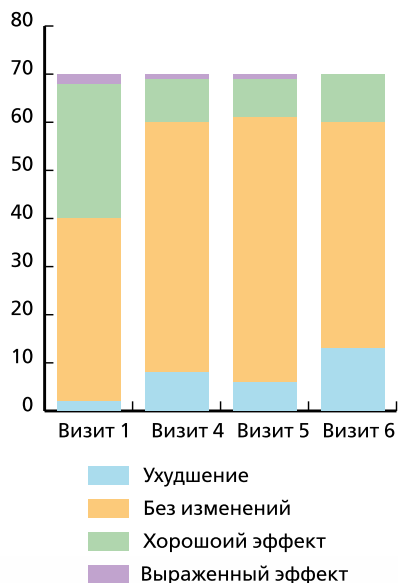
**Рисунок 16.** Динамика уровня общего тестостерона



**Рисунок 14.** Изменения уровня Ингибина Б в группе пациентов без АСАТ (пг/мл)

мен» получили 8 (10,9%) пациентов. Ухудшений выявлено не было.

При исследовании безопасности Андродоза® выявлено, что на фоне приема в течение 3 месяцев в исследуемой популяции пациентов отмечены клинически незначимые статистически достоверные снижения средних уровней мочевины в биохимическом анализе крови (с  $9,87 \pm 13,79$  до  $6,02 \pm 0,99$  ммоль/л,  $p=0,019$ , уменьшение на 39,1%), глюкозы (с  $4,6 \pm 0,41$  до



**Рисунок 17.** Оценка эффективности терапии врачами исследователями

4,42±0,46 ммоль/л,  $p=0,014$ , уменьшение на 4%), в общем анализе мочи достоверно снизился базовый уровень белка (с 1,18±0,39 до 1,05±0,23 балла,  $p=0,015$ ), рН (с 5,77±0,42 до 6,04±0,49,  $p=0,0001$ ) и лейкоцитов (с 1,76±0,62 до 1,5±0,55 балла,  $p=0,008$ ). Изменения остальных параметров общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови и уровня других исследуемых гормонов (ГСПГ, ФСГ, пролактин) были клинически и статистически незначимы.

В процессе наблюдения за пациентами ни одного нежелательного явления или побочных реакций выявлено не было. В процессе выполнения протокола исследования было выявлено 8 беременностей у партнерш пациентов обеих групп (10,9%), 1 из которых завершилась выкидышем на сроке 6–7 недель, а 7 других прослежены до срока 5 месяцев и далее развивались благополучно. Соответственно, 8 пациентов завершили исследование по протоколу «Досрочное Завершение (ДЗ)» в связи с досрочным успешным завершением курса.

### Обсуждение результатов

В клиническом исследовании участвовали 73 пациента. Согласно протоколу, все (100%) пациенты успешно завершили исследование, из них 8 (10,95%) завершили исследование в соответствии с протоко-

лом досрочно в связи с наступлением беременности у партнерш.

По данным проведенного обследования выявлено статистически значимое увеличение объема эякулята в обеих подгруппах, начиная с 3-го визита (1,5 месяца терапии). Данный эффект усиливался с увеличением продолжительности терапии, сохранялся в период наблюдения и был наиболее выражен в популяции пациентов, имевших клинически значимое снижение объема эякулята (<2 мл) на момент включения в исследование. Увеличение по сравнению с исходным уровнем произошло в среднем на 26,31% через 1,5, на 42,1% – через 3 месяца терапии, в период последствия – на 47,36 и на 57,89% на 5-м и 6-м визитах соответственно. Отмечено, что через 1,5 месяца терапии объем эякулята нормализовался у 29,49 и 95,12% пациентов с исходно измененным показателем в подгруппах с АСАТ и без АСАТ соответственно. Отмечен эффект последствия комплекса с нормализацией объема эякулята к окончанию исследования 54,1 и 100% пациентов с исходно измененным показателем в подгруппах с АСАТ и без АСАТ соответственно.

Под влиянием Андродоза® через 1,5 месяца терапии вязкость спермоплазмы нормализовалась у 16,8 и 20,4% пациентов с исходно измененным показателем, через 3 месяца терапии – у 21,05 и 76,84% пациентов с исходно измененным показателем в подгруппах с АСАТ и без АСАТ соответственно. После окончания приема препарата в подгруппе пациентов с АСАТ имел место эффект последствия первые 1,5 месяца после окончания приема Андродоза® с сохранением достигнутой нормальной растяжимости сгустка.

На фоне проведенного курса зафиксировано статистически достоверное снижение агглютинации у пациентов с АСАТ на 80,1% ( $p=0,0001$ ), причем после отмены терапии в течение 3 месяцев наблюдения эффект сохранялся – данные статистически достоверно не изменились, оставшись на том же уровне ( $p=0,0001$ ). У пациентов без АСАТ нарушения агглютинации изначально не были выражены.

По всей видимости, подобные изменения связаны с тем, что на фоне значимых концентраций АСАТ серьезно страдает подвижность сперматозоидов и прием Андродоза® способствует восстановлению подвижности за счет антиоксидантной активности комплекса, уменьшая вязкость спермоплазмы и агглютинацию сперматозоидов. Кроме того, вязкость и агглютинация повышаются, если спермоплазма смешивается с воспаленным секретом простаты (Камалов А.А., Лопаткин Н.А., 2008). Несмотря на то что в наше исследование не были включены пациенты с воспалительными изменениями уровня лейкоцитов в эякуляте (одним из основных симптомов простатита) и учитывая подобные эффекты Андродоза®, его можно рекомендовать в качестве вспомогательного средства для коррекции нарушений сперматогенеза, обусловленных простатитом.

В ходе исследования выявлено, что курсовой прием Андродоза® статистически достоверно способствует повышению количества сперматозоидов в 1 мл эякулята. Данный эффект наиболее выражен у пациентов с исходно клинически значимо сниженной концентрацией сперматозоидов (менее  $20 \times 10^9/\text{мл}$ ) и отмечается уже через 1,5 месяца от начала приема препарата с нарастанием выраженности эффекта при увеличении продолжительности терапии до 3 месяцев (повышение количества сперматозоидов в 1 мл эякулята в 1,68 раза,  $p<0,00001$ ) с сохранением достигнутых показателей в последующем периоде наблюдения. Под влиянием Андродоза® в группе без АСАТ концентрация сперматозоидов в эякуляте нормализовалась у 74,2% пациентов с исходно измененным показателем, при том что в подгруппе с АСАТ данный показатель нормализовался у 24,24%. После окончания приема Андродоза® отмечен эффект последствия с дальнейшей положительной динамикой: через 3 месяца после окончания терапии концентрация сперматозоидов в эякуляте нормализовалась у 48,48 и 100,00% пациентов подгрупп с АСАТ и без АСАТ соответственно.

В исследуемых подгруппах про-

изошло статистически достоверное повышение как общего количества активно подвижных сперматозоидов (категория А) с суммарным приростом в 1,52–1,56 раза, так и популяции сперматозоидов с прогрессивным движением (категории А+В) – в 1,22–1,33 раза, сопоставимое в обеих подгруппах, с достоверным сохранением эффекта в период наблюдения. Наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась у пациентов с исходно сниженной популяцией сперматозоидов с прогрессивным движением (<32%), где выявлено повышение показателя в 1,74 раза после окончания терапии (по сравнению с исходным уровнем).

Под влиянием Андродоза® через 1,5 месяца терапии популяция сперматозоидов с прогрессивным движением (А+В) восстановилась до нормальных показателей у 31,74 и 49,92% пациентов подгрупп с АСАТ и без АСАТ соответственно. Данный эффект усилился через 3 месяца терапии и был более выражен в группе пациентов без АСАТ (у 40,27 и 84,48% пациентов подгрупп с АСАТ и без АСАТ соответственно). После окончания приема Андродоза® отмечен эффект последствия с дальнейшей положительной динамикой по данному показателю, наиболее выраженной в подгруппе пациентов без АСАТ (к окончанию исследования у 95,04% пациентов выявлено восстановление популяции сперматозоидов с прогрессивным движением до уровня более 32%).

Таким образом, курсовой прием Андродоза® существенно изменяет сперматологическую картину, повышая долю сперматозоидов с прогрессивным движением. По-видимому, это связано с мощными антиоксидантными свойствами Андродоза®, а также с восстановлением энерге-

тических потерь сперматозоидов, существенно сказывающихся на их подвижности.

К моменту завершения терапии Андродозом® выявлено статистически значимое снижение количества патологических форм в обеих подгруппах, сохраняющееся в период наблюдения и наиболее выраженное (на 26,32% через 1,5 месяца терапии,  $p=0,0001$ ) в популяции пациентов с исходно повышенным содержанием патологических форм (>96%). К моменту завершения терапии у 100% пациентов с исходным критическим количеством патологических форм (такие пациенты были лишь в подгруппе без АСАТ и составили 30% от подгруппы) отмечена нормализация спермограмм по данному показателю с сохранением эффекта в течение всего периода наблюдения. Данный эффект может быть связан со способностью Андродоза® при курсовом приеме предупреждать негативное влияние оксидативного стресса на сперматогенез.

На фоне приема Андродоза® выявлено статистически достоверное повышение уровня Ингибина В в группе пациентов без АСАТ (на 21,7%,  $p=0,04$ ), что также может свидетельствовать о способности данного комплекса восстанавливать сперматогенез и способствовать нормализации структуры тестикулярной ткани.

На фоне терапии Андродозом® снижение уровня АСАТ (в среднем на 26,5%) было статистически достоверным в наиболее клинически значимой подгруппе пациентов с АСАТ более 10%, эффект последствия сохранялся 1,5 месяца после отмены терапии. Полученные результаты могут свидетельствовать о возможном благоприятном влиянии Андродоза® на исходно нарушенный иммунологический статус пациентов с патоспермией.

Отмеченное в ходе исследования статистически значимое повышение уровня общего тестостерона в подгруппе с АСАТ (на 22,7%,  $p=0,003$ ) и тенденция к повышению данного показателя в другой подгруппе свидетельствуют о возможности данного комплекса способствовать нормализации и поддержанию выработки тестостерона. Таким образом, Андродоз® возможно использовать в качестве средства «эмпирической терапии» первой линии при идиопатической тератозооспермии. По своему составу он в достаточной степени универсален для того, чтобы максимально обширно воздействовать на поврежденные элементы патогенеза образования сперматозоидов.

На фоне приема Андродоза® существенных клинически и статистически значимых колебаний параметров анализов крови и мочи не выявлено, что свидетельствует о хорошем профиле безопасности препарата при проведении курсового приема в течение 3 месяцев.

### Заключение

Курсовое назначение Андродоза® при различных вариантах патоспермии у мужчин оказывает ряд положительных эффектов, за счет которых статистически достоверно улучшается качественный состав эякулята у пациентов с патоспермией, что в целом заслуживает положительной оценки терапии, которая была выявлена у 87,6% пациентов.

Препарат показал себя эффективным и безопасным средством лечения infertility и патоспермий различных типов (как с наличием иммунологического фактора infertility, так и без него), с высокой степенью достоверности полученных результатов. ■

### Список литературы

1. Кулаков В.И. Бесплодный брак. – 2005.
2. Auger J. Evolution of male fertility in the last twenty years. *Contracept Fertil Sex.* 1997; 25 (7–8): 524–29.
3. Irvine S., Sawood E., Richardson D., MacDonald E., Aitken J. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years; *BMJ.* 1996; 312 (7029): 467–71.
4. Курило Л.Ф., Гришина Е.М. Роль структурных хромосомных аномалий в развитии патозооспермии у мужчин с бесплодием. *Андрология и генитальная хирургия.* 2006; 4: 36–41.
5. Тер-Аванесов Г.В. Андрологические аспекты бесплодного брака. *Практ. руководство.* – М., 2000.
6. Тер-Аванесов Г.В. Андродоза®. Методическое руководство для врачей. – 2011.
7. Мужские болезни / Под ред. А.А. Камалова, Н.А. Лопаткина. – М., 2008.



# Репродуктивные нарушения у мужчин позднего отцовского возраста



С.И. Гамидов<sup>1,2</sup>, А.Ю. Попова<sup>1,2</sup>, Р.И. Овчинников<sup>1,2</sup>, С.Г. Гаджиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ, г. Москва

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г. Москва

## Обзор посвящен репродуктивным нарушениям у мужчин позднего отцовского возраста.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, репродуктивная функция, репродуктивное здоровье, вспомогательные репродуктивные технологии, качество спермы, позднее отцовство.

Бесплодие, по данным ВОЗ, занимает пятое место (после алкоголизма, депрессии, травм и нарушения зрения) среди заболеваний у населения в возрасте до 60 лет [1]. Мужское бесплодие (МБ) – это неспособность достичь клинической беременности после 12 или более месяцев регулярных, незащищенных половых актов, что часто связано с нарушением генеративной функции яичек (ВОЗ, 2009) и проявляется ухудшением показателей спермограммы [2]. Распространенность данного заболевания достаточно высока и затрагивает около 15% супружеских пар в популяции [3, 4]. Мужской фактор является причиной бесплодного брака практически в 50% случаев [5, 6] как в сочетанном, так и в изолированном виде [4]. В России частота первичного бесплодия составляет от 2,0 до 2,99%, вторичного бесплодия – более 13% в популяции. К сожалению, за последние 20 лет выявляемость МБ увеличилась с 30 до 50% от общего числа бесплодий, и, по различным прогнозам, к 2014–2019 гг. МБ вырастет на 6,6% [7], что отрицательно повлияет на демографическую ситуацию. С 1980 г. рождаемость от пожилых мужчин выросла на 30% [8]. Возраст мужчины может сильно влиять на репродуктивную способность [9–11]. По мнению многих авторов, изучаю-

щих изменения мужского гаметогенеза в разных возрастных группах, ухудшение качества спермограммы обусловлено возрастными особенностями.

**Цель работы** – анализ современных литературных данных о влиянии возраста мужчин на репродуктивный потенциал.

Анализ литературы показывает, что возраст как важный фактор риска МБ приобрел самостоятельное клиническое значение [10, 12–16], старение представлено как многосложный и многомерный процесс [14, 16–19], важной характеристикой которого служат показатели спермы [20–22]. Увеличение возраста может негативно влиять в первую очередь на структуру и функцию яичек [18], изменение значений репродуктивных половых гормонов [23], качество спермы [20, 24–26], часто сопровождается снижением активности и нарушением морфологии сперматозоидов у пожилых мужчин [27, 28]. Увеличению возраста сопутствуют повреждение целостности ДНК спермы [29, 30], укорочение теломера [31, 32], повышение частоты *de novo* мутаций в половых клетках [27], изменения в структуре хромосом [30], эпигенетические факторы [28].

Одним из важных патогенетических звеньев мужских репродук-

тивных заболеваний, с одной стороны, является дефицит мужских половых гормонов [33]. С другой стороны, у части здоровых пожилых мужчин с высокой продукцией тестостерона снижение репродуктивных показателей объясняется теми или иными заболеваниями в пожилом возрасте. Также в нескольких исследованиях показано, что избыточная масса тела может быть связана с ухудшением качества спермы [34]. Значительное число исследований, посвященных возрастным изменениям у мужчин, доказывают связь МБ с соматическим здоровьем мужчин позднего возраста. Многие авторы подтвердили, что показатели спермограммы пациентов среднего возраста (52–68 лет) ухудшаются под влиянием общего состояния здоровья [35, 36]. Помимо выраженной соматической отягощенности, имеет значение низкая приверженность лечению, работа на производстве с тяжелыми условиями труда, злоупотребление алкоголем и табаком, а также более высокая смертность и инвалидизация мужского населения [37]. В этой связи качество спермы рассматривается как фундаментальный биологический маркер мужского здоровья, особенно в условиях роста числа зачатий и рождений от отцов старшего возраста [29].

В последнее время активно изучается влияние возраста мужчин на геномные дефекты спермы, связанные, вероятно, с нарушением фрагментации ДНК, целостности хроматина, генными мутациями,

аномальным числом хромосом. Мнения ученых относительно взаимосвязи степени фрагментации ДНК и возраста пациента неоднозначны [38, 39]. Сообщается, что в сравнении с возрастной группой моложе 30 лет у мужчин старше 45 лет фрагментация ДНК встречается в 2 раза чаще (15,2 против 32,0%). Уровни фрагментации ДНК в 30–35, 35–40 и 40–45 лет равняются 19,4, 20,1 и 26,4% соответственно [30]. В мета-анализе 26 исследований с участием 10 220 пациентов авторы выявили негативную связь увеличения возраста мужчин с фрагментацией ДНК спермы [40]. Поврежденная ДНК спермы может влиять на качество эмбрионов, приводить к нарушению имплантации и снижению частоты наступления беременности [41]. Многие авторы полагают, что старение мужчины связано с ростом уровня фрагментации ДНК [42, 43].

Возраст мужчины на момент зачатия следует рассматривать как один из основных факторов, влияющих на изменение длины теломер [44]. Кроме того, длина теломер сокращается в связи с множеством возрастозависимых заболеваний и может рассматриваться как биомаркер старения и долголетия человека [45]. По мнению других авторов, частота встречаемости анеуплоидий эмбрионов не зависит от возраста мужчины [46, 47], напротив, она увеличивается с возрастом матери [48] и только в 10% случаев обусловлена возрастом отца [49]. Ввиду этого функциональные особенности спермы могут быть прогностическим фактором живорождения у пары в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [50]. При этом критическим возрастом мужчины, после которого количество анеуплоидных сперматозоидов и уровень фрагментации ДНК спермы начинают расти, считается возраст 35 лет, и это имеет важное клиническое значение [51].

Возрастные нарушения качества спермы приобретают особое значение для пар, использующих методы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазма-

тических инъекций сперматозоида (Intra Cytoplasmic Sperm Injection ИКСИ) [52]. При изучении старшего репродуктивного возраста мужчин, вступивших в протокол ЭКО, одни авторы полагают, что возраст оказывает существенное влияние на исход ЭКО/ИКСИ и служит фактором неудач [53–55], другие оспаривают эту точку зрения [56, 57]. ВРТ становятся все более популярными, во всем мире растет число детей, рожденных от отцов старшего возраста [58]. По данным центров болезни, контроля и профилактики, в США в 2012 г. было зарегистрировано 3 952 841 родоразрешение, в которых младенцы родились от отцов позднего возраста: произошло увеличение рождаемости по сравнению с 2011 г. на 2% для отцов в возрасте 40–44 лет, на 4% – для отцов в возрасте 45–49 лет; процент родов от отцов старше 50 лет остался на прежнем уровне. С одной стороны, старший отцовский возраст не является специфическим фактором риска для беременности, т.к. его трудно отделить от влияния на беременность материнского возраста, но с другой стороны, проводимые исследования свидетельствуют о том, что частота бесплодия коррелирует с возрастом как женщин, так и мужчин [59]. Исследование репродуктивных возможностей мужчин выявило медленное старение и медленное воздействие репродуктивных нарушений на основные показатели мужской фертильности, это, в свою очередь, требует более детального изучения механизмов влияния возраста на вероятность зачатия, на аномалии хромосом, функциональные параметры спермы, а также на частоту половых актов у мужчин старшего возраста. Считается, что 35 лет – идеальный детородный возраст у мужчин, когда вырабатывается наибольшее количество качественных, способных к оплодотворению сперматозоидов. Возможно, тенденция снижения рождаемости и предрасположенности к генетическим рискам берет начало после 40 лет [14, 16, 58, 60], но пороговый эффект возрастает линейно, а не появляется в каком-то

конкретном возрасте. При лечении бесплодия методами ВРТ и оценке риска заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования критический возраст мужчин установлен от 35 до 54 лет [61], т.е. репродуктивный возраст мужчины не играет решающей роли, если не превышает 60 лет [62], в отличие от возраста женщины. Возраст мужчины становится существенным фактором, когда возраст женщины достигает 35 лет и больше. По другим данным, критический возраст для мужской фертильности колеблется в диапазоне 35–68 лет [63].

Оценить влияние возраста мужчин на рождаемость чрезвычайно трудно, и оценка представляется спорной. В зарубежных исследованиях увеличение возраста мужчины-партнера рассматривается как причина потери беременности в паре [59], снижения частоты наступления беременности, увеличения времени, необходимого для зачатия [61], наследования аутосомно-доминантных заболеваний [62]. Продемонстрировано, что коэффициент рождаемости для мужчин в возрасте до 35 лет составил 38%, для мужчин 36–40 лет – 17%, для мужчин старше 40 лет – 7%, каждый дополнительный год отцовского возраста связан с 12% уменьшением шансов на успешное живорождение [64]. Многочисленные авторы изучили влияние отцовского возраста на исходы беременности у бесплодных пар, использующих донорские яйцеклетки (ооциты). При анализе 1023 пар выявили, что возраст мужчин старше 50 лет значительно влияет на исход беременности и частоту образования бластоцисты [65]. В другом ретроспективном исследовании не обнаружили значительного влияния возраста мужчины на частоту наступления беременности или выкидышей (1412 циклов донорских ооцитов) [66], что подтверждено еще рядом работ [64, 67]. Данные исследования показывают, что в яйцеклетке есть механизмы, которые способны ремоделировать повреждение ДНК спермы, этот механизм восстанов-

ления поврежденной ДНК спермы был выявлен в наблюдениях за ооцитами доноров – молодых здоровых женщин [68].

Происходящий в мире рост рождаемости от отцов старшего возраста [69] может быть (независимо от возраста матери) связан со здоровьем потомства. Получены доказательства, что старший возраст родителей влияет на здоровье потомства в детстве и во взрослом состоянии, становится причиной развития различных синдромов [70] и заболеваний сложной этиологии (рак у детей) [13, 16], иммунных нарушений, пороков нервной

системы и психики, сниженных познавательных способностей [71].

### Заключение

Таким образом, следует подчеркнуть, что в XXI в. возрастной фактор стал определяющим для МБ. Учитывая увеличение частоты МБ с возрастом, а также практическую потребность осмысления патогенетических механизмов его возникновения, причины МБ должны быть тщательно изучены для выяснения многих спорных аспектов, которыми изобилует научная литература [4]. Вместе с тем очевидно, что с увеличением воз-

раста у мужчины уменьшается концентрация андрогенов, ухудшается качество спермы и соответственно увеличивается частота осложнений беременности [17, 19, 52, 58]. В этой связи изучение репродуктивных нарушений у мужчин разных возрастных групп является важным и необходимым для решения вопросов мужской фертильности и преодоления дискутабельных взглядов на возрастное МБ [8, 19, 30]. Исследование возрастной патозооспермии и других функциональных характеристик спермы – актуальное и перспективное научное направление, особенно в эру ВРТ. ■

### Список литературы

1. World Health Organization. World Bank. World report on disability [Электронный ресурс]. – 2011. Режим доступа: <http://www.who.int/disabilities/world-report/2011/en/>.
2. WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen: Fifth Edition. Geneva: World Health Organization. 1–286. World Health Organization. – 2014.
3. Inhorn M.C., Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century // Hum Reprod Update. – 2015 Mar.
4. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. Reproductive A unique view on male infertility around the globe Biology and Endocrinology. – 2015. – Vol. 13. – С. 37.
5. Bronte A. Stone, Allyse Alex, Lawrence B. Werlin, Richard P. Marrs. Age thresholds for changes in semen parameters in men Fert and Ster/October. – 2013. – Vol. 100 (Issue 4). – P. 952–958.
6. Irvine D.S. Epidemiology and aetiology of male infertility // Hum. Reprod. – 1998. – Vol. 13 (Suppl. 1). – P. 33–44.
7. Beforeitsnews.com 2014.
8. Martin J.A., Hamilton B.E., Ventura S.J. et al. National Vital Statistics Reports. Births: Final Data for. – 2009. – Vol. 60 (1). Nov. 2011. – P. 50. Available from: [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr60/nvsr\\_60\\_01.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr60/nvsr_60_01.pdf) (22 Jan. 2013, date last accessed).
9. Jacky Boivin, Laura Bunting, John A. Collins, Karl G. Nygren. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22 (6). – P. 1506–1512.
10. Sartorius G.A., Nieschlag E. Paternal age and reproduction. Human Reproduction Update. – 2010. – Vol. 16. – P. 65–79.
11. Aitken R.J. Age, the environment, and our reproductive future: bonking baby boomers and the future of sex. Reprod. – 2014. – 147 (Suppl.). – P. 1–11.
12. Kidd S.A., Eskanazi B., Wryobek A.J. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature // Fertil Steril. – 2001. – Vol. 75. – P. 237–248.
13. Rolf C., Behre H.M., Nieschlag E. Reproductive parameters of older compared to younger men of infertile couples // Int. J. Androl. – 1996. – Vol. 19. – P. 135–142.
14. Toriello H.V., Meck J.M. Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age // Genetics in Medicine. – 2008. – Vol. 10. – P. 457–460.
15. Jason R. Kovac, Josephine Addai, Ryan P. Smith et al. Lipshultz. The effects of advanced paternal age on fertility // Asian J of Andrology. – 2013. – Vol. 15. – P. 723–728.
16. Wiener-Megnazi Z., Auslender R., Dirnfeld M. Advanced paternal age and reproductive outcome // Asian J of Andrology. – 2012. – Vol. – 14. – P. 69–76.
17. Jamila R. Momand, Guogang Xu, Christi A. Walter. The Paternal Age Effect: A Multifaceted Phenomenon Biol // Reprod. – 2013 May 25. – Vol. 88 (4). – P. 108.
18. Handelsman D.J., Staraj S. Testicular size: the effects of aging, malnutrition, and illness // J Androl. – 1985. – Vol. 6. – P. 144–151.
19. Heinemann L.A., Moore C., Dinger J.C., Stoehr D. Sensitivity as outcome measure of androgen replacement: the AMS scale // Health Qual Life Outcomes. – 2006. – Vol. 4. – P. 23.
20. Fisch H., Braun S.R. Trends in global semen parameter values // Asian J Androl. – 2013. – Vol. 15 (2). – P. 169–173.
21. Pacey A.A. Are sperm counts declining? Or did we just change our spectacles // Asian J Androl. – 2013. – Vol. 15. – P. 187–190.
22. Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S. (eds) Andrology 3rd edition-2010.
23. Feldman H.A., Longcope C., Derby C.A. et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 589–598.

Полный список литературы находится в редакции  
Впервые опубликовано в «РМЖ», №8, 2016 г., стр. 474–475.



## Актуальные вопросы диагностики и лечения хронического пиелонефрита



**В.В. Скворцов** – д.м.н., доцент, А.В. Тумаренко – к.м.н. ГБОУ ВПО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

**Хронический пиелонефрит (ХП)** (греч. «пиелос» – корыто, лохань; «нефрос» – почка) – хроническое воспалительное заболевание почек, преимущественно бактериальной этиологии, характеризующееся поражением почечной лоханки, чашечек и паренхимы почки (в основном её межуточной ткани), с последующим вовлечением клубочков и сосудов почек. Заболеваемость хроническим пиелонефритом составляет 8 случаев на 1000 населения, распространенность – от 6 до 30% населения, в структуре нефрологических заболеваний – до 50%.

### Этиопатогенез

Инфекция проникает в почку тремя путями:

- 1) гематогенным;
- 2) восходящим или уриногенным;
- 3) восходящим по стенке мочевых путей.

Все процессы, препятствующие свободному оттоку мочи, способствуют задержке мочи, повышению давления в мочевых путях и развитию хронического пиелонефрита. При нарушении оттока мочи повышается гидростатическое давление в чашечно-лоханочной системе и канальцах почки, и развиваются лоханочно-почечные рефлюксы. При повышении давления в лоханке (при переполнении ее мочой) происходит сдавление тонкостенных почечных вен, в свою очередь это приводит к венозному стазу и далее к расстройству крово- и лимфообращения в почке. В конечном итоге развивается венозное полнокровие, возникает отек стромы, повышается внутрипочечное давление, нарушается трофика тканей почек, снижается сопротивляемость ткани почки инфекции.

Таким образом, нарушение оттока мочи с последующим развитием рефлюксов (пузырно-мочеточникового, мочеточниково-лоханочного,

лоханочно-почечного) способствует проникновению инфекции в почку, размножению в почечной ткани бактерий.

Вторым моментом патогенеза является способность адгезии возбудителя к слизистой оболочке. Это относится, в частности, к *E. coli*. На поверхности эпителия верхних отделов мочевого тракта имеются соответствующие рецепторы; при пиелонефрите число рецепторов в 10–100 раз больше, что, по-видимому, обуславливает предрасположенность к аутоиммунным реакциям.

Генетическая обусловленность развития ХП доказывается тем, что у этой группы больных только половина клубочков имеет четкую связь с нормальными проксимальными канальцами, 15% – с атрофированными и треть вообще не имеют связи с ними.

Для реализации генетической предрасположенности и иммунных нарушений в заболевание хроническим пиелонефритом необходим неспецифический механизм – нарушение уродинамики. Оно обеспечивает попадание в почечную ткань мочи, содержащей возбудитель и иммунные комплексы. При этом, чем выше плотность рецепторов слизистой оболочки к *E. coli*, например, тем вероятность пиелонефрита выше.

### Классификация

Выделяют ХП первичный – развившийся в здоровой почке без нарушения уродинамики и вторичный – на фоне имеющегося заболевания почки или нарушений уродинамики (стриктура мочеточника, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, мочекаменная болезнь, атония мочевыводящих путей, рефлюксные дискинезии).

По фазам течения выделяют обострение (активный пиелонефрит) и ремиссию (неактивный пиелонефрит).

По локализации ХП может быть односторонним и двусторонним.

Морфологически при хроническом пиелонефрите воспалительный процесс вначале захватывает почку сегментарно, более или менее обширными участками, в верхнем или нижнем полюсе почки.

При далеко зашедшем процессе деформируется вся почка, хронический пиелонефрит заканчивается ее сморщиванием (вторично сморщенная почка).

**Клиническая картина** определяется формой хронического пиелонефрита и сводится к следующим вариантам.

**Латентная форма** характеризуется скудной клинической симптоматикой. Больных могут беспокоить



немотивированная слабость, познабливание, никтурия, неинтенсивные боли в поясничной области, которые нередко объясняют остеохондрозом поясничного отдела позвоночника. Необходимо произвести общий анализ мочи, пробу по Нечипоренко, исследование мочи на бактериурию. Удастся обнаружить лейкоцитурию (иногда только после преднизолоновой пробы), бактериурию. Помогает диагностике УЗИ почек (деформация чашечно-лоханочной системы).

**Рецидивирующая форма** характеризуется чередованием периодов обострений и ремиссий. В периоде обострения клиническая симптоматика отчетливая. Выраженное обострение может осложниться папиллярным некрозом. После купирования обострения наступает фаза ремиссии, клинико-лабораторные проявления болезни постепенно затихают.

**Гипертензивная форма** характеризуется тем, что на первый план в клинической картине выступает синдром артериальной гипертензии. Мочевой синдром при этом выражен незначительно и непостоянно.

**Анемическая форма** характеризуется преобладанием в клинике анемии, обусловленной нарушением продукции эритропоэтина и влиянием интоксикации. Изменения в моче могут оказаться непатогномичными.

**Септическая форма** развивается в период выраженного обострения ХП, сопровождается высокой температурой, потрясающими ознобами, тяжелой интоксикацией, гиперлейкоцитозом, бактериемией. Распознается эта форма обычно легко, потому что имеется яркая клинико-лабораторная симптоматика.

Гематурическая форма хронического пиелонефрита – редкая форма, в клинической картине на первый план выступает макрогематурия. В этой ситуации необходимы тщательное обследование больного и исключение всех возможных причин гематурии: туберкулеза и злокачественной опухоли почки, мочевого пузыря, мочекаменной болезни, геморрагических диатезов, нефроптоза. Только после исключения всех возможных причин и IgA-

нефропатии можно сделать заключение о существовании у больного гематурической формы хронического пиелонефрита.

**ХП вне обострения** протекает со скудной симптоматикой, и только целенаправленный расспрос позволяет выявить эпизоды немотивированного субфебрилитета, познабливания, жалобы на боли в поясничной области, расстройства мочеиспускания (никтурия), снижение работоспособности, утомляемости, которые обычно не ассоциируются с конкретным недугом.

**Основными симптомами обострения** пиелонефрита являются: повышение температуры, боли в поясничной области, чаще односторонние, учащенное, болезненное мочеиспускание, неприятные ощущения при мочеиспускании. Иногда обострение может проявиться лишь подъемом температуры до 37,0–37,2°C после простудного заболевания, эта температура имеет тенденцию держаться длительное время.

У наиболее тяжелых больных могут быть угнетение сознания, тошнота и рвота, артериальная гипотония, картина бактериемического шока. К местным симптомам относятся боль и напряжение мышц в поясничной области; напряжение мышц передней брюшной стенки, положительный симптом поколачивания по поясничной области (СППО), дизурия, хлопья в моче, полиурия, никтурия.

### Диагностика

При исследовании мочи отмечают пиурию (лейкоцитурию), умеренную протеинурию (менее 1 г/л), небольшую цилиндрурию, микрогематурию. Пиурия бывает постоянной или перемежающейся.

В осадке мочи в сравнении с другими элементами преобладают лейкоциты, что выявляется при количественном их определении по методу Нечипоренко.

Другим признаком, относительно характерным для пиелонефрита, является наличие в моче клеток Штернгеймера-Мальбина – лейкоцитов, обладающих особыми свойствами окрашивания и броуновским движением.

При латентной форме ХП обнаружение активных лейкоцитов часто оказывается возможным лишь благодаря пирогенальному или преднизолоновому тесту.

Преднизолоновый тест следует считать положительным тогда, когда после введения преднизолона с мочой выделяется 400 000 и более лейкоцитов за час при условии наличия в осадке мочи значительного количества активных лейкоцитов.

Изменения крови наблюдаются только в периоды обострения воспалительного процесса в почках или в стадии почечной недостаточности; СОЭ в большинстве случаев умеренно повышена.

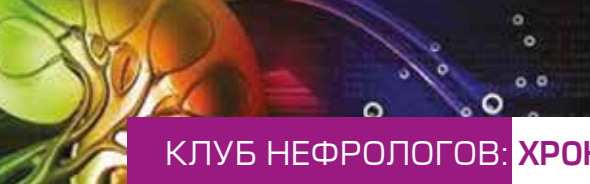
Компьютерная томография (КТ) дает представление о массе и плотности паренхимы почек, состоянии лоханок, сосудистой ножки, паранефральной клетчатки. С помощью УЗИ уточняют размеры органа, обнаруживают рентгеннегативные камни (цистиновые), внутривенные кисты.

Цистоскопия редко выявляет изменения со стороны слизистой оболочки мочевого пузыря. Хромосцистоскопия позволяет установить различную степень замедления выделения и уменьшения интенсивности окрашивания мочи индигокармином примерно у 50% больных.

Внутривенная урография выявляет снижение тонуса верхних мочевых путей, деформацию чашечек, пиелоектазии. Характерно уменьшение толщины почечной паренхимы на полюсах почек (симптом Ходсона), повышение более 0,4 ренально-кортикального индекса (отношение площади чашечно-лоханочной системы к площади паренхимы).

Для ХП характерна асимметрия поражения почек и снижения их функции, замедление выделения рентгеноконтрастного вещества более пораженной почкой вследствие задержки его в расширенных канальцах.

При УЗИ у больных ХП можно наблюдать расширение почечной лоханки, огрубение контура чашечек, неоднородность паренхимы с участками ее рубцевания (последнее обычно определяется годы спустя). К отсроченным проявлениям заболе-



вания относят деформацию контура почки, уменьшение ее линейных размеров и толщины паренхимы.

УЗИ позволяет выявить сопутствующие уrolитиаз, нейрогенный мочевого пузыря, поликистоз почек, обструктивную уропатию и другие состояния, явившиеся причиной или поддерживающие хроническое течение пиелонефрита.

### Лечение

Больные должны соблюдать щадящий режим, избегать простуды и переохлаждения. Все интеркуррентные заболевания требуют антибактериальной терапии и контроля за данными анализов мочи.

Питание больного при обострении хронического пиелонефрита должно быть высококалорийным, исключаются спиртные напитки, острые блюда, приправы, специи, мясные и рыбные супы, кофе, консервы. Разрешаются все овощи и фрукты, во всех случаях рекомендованы арбуз, дыня, тыква, виноград.

Если у больного нет повышенного артериального давления или препятствий нормальному оттоку мочи, то назначается усиленный питьевой режим для предупреждения чрезмерной концентрации мочи. Употребление жидкости должно составлять не менее 2 л в сутки. При гипертонической форме хронического пи-

елонефрита ограничивают прием соли до 6–8 г в сутки, жидкость – до 1,5–2 л.

Медикаментозное лечение пиелонефрита может быть успешным только при обеспечении оттока мочи из почки. Восстановления оттока достигают прежде всего применением того или иного вида хирургического вмешательства (удаление аденомы предстательной железы, камней из почек и мочевых путей, нефропексия при нефроптозе, пластика мочеиспускательного канала или лоханочно-мочеточникового сегмента).

Большое значение имеет применение антибактериальных препаратов, лечение должно быть длительным, соответствовать чувствительности микрофлоры и проводиться с чередованием и комбинированным назначением отдельных препаратов.

В активной стадии процесса терапия заключается в использовании двух препаратов разного механизма действия – например, антибиотиков и сульфаниламидов или антибиотиков и производных налидиксовой кислоты. Из антибиотиков применяют пенициллиновую группу, оксациллин, метициллин, карбенициллин.

Терапевтический эффект могут дать цефалоспорины 3 поколения, производные нитрофурана (фуразолидон), налидиксовая кислота (не-

грам, невидграмон), 5-НОК, палин, пимидель, макмирор.

Лечение антибиотиками продолжают вплоть до ликвидации пиурии и стерилизации мочи.

После стихания периода обострения проводится противорецидивное лечение, включающее длительное, многомесячное применение минимальных доз антибактериальных средств с постоянным чередованием препаратов.

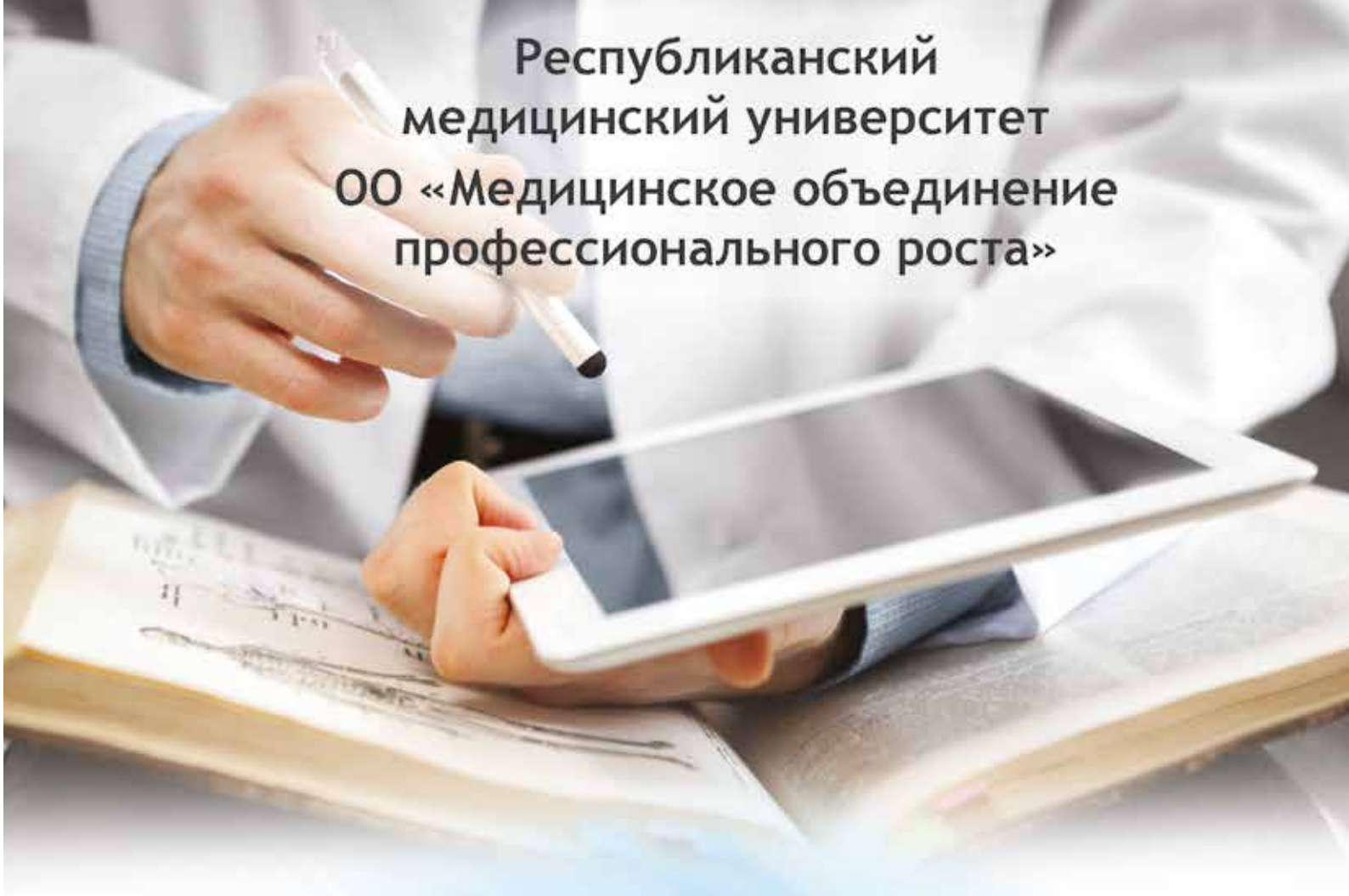
Спазмолитики назначаются при наличии болевого синдрома до момента его купирования (обычно 2–10 дней). Применяется дротаверина гидрохлорид по 40 мг 2–4 раза/день. Можно использовать также 2–8 мл 2% раствора папаверина гидрохлорида в/м или в/в струйно. При развитии почечной колики рекомендуется применение баралгина 5 мл в/в струйно или в/м, и/или 4–6 мл 2% раствора дротаверина гидрохлорида в/в или в/м.

Пациенты должны получать витаминно-минеральные комплексы, а также иммунокорректирующую терапию. Вследствие расстройств гемодинамики в пораженной почке показаны препараты, улучшающие микроциркуляцию – трентал (пентоксифиллин) и венорутон (рутозид), воздействующие на артериальное и венозное русло, обладающие антиагрегантными свойствами. ■

### Список литературы

1. Борисов И.А., Сура В.В. В кн.: И.Е. Тареева (ред.) Нефрология. – М., 1995.
2. Калугина Г.В., Калужанцева И.С., Михай Л.Ф. Хронический пиелонефрит. – Москва, 1993. – С. 93–240.
3. Кузнецова О.П., Воробьев П.А., Яковлев С.В. Инфекции мочевыводящих путей. // Рус. мед. журн. – 1997. – №5 (2). – С. 81–90.
4. Печерина В.Л., Мозговая Е.В. Оценка эффективности применения препарата Канефрон с целью лечения гестозов, сочетанных с почечной патологией // Журн. акушерства и женских болезней. – 2000. Т. XLIX. – №1. – С. 42–44.
5. Пытель Ю.А., Амосов А.В. Растительный препарат Канефрон в урологической практике // Лечащий врач. – 1999. – №6. – С. 38–39.
6. Румянцев А.Ш., Гончарова Н.С. Этиология и патогенез пиелонефрита. // Нефрология. – 2000. – Т. 4, №3. – С. 40–52.
7. Скворцов В.В. Внутренние болезни. – М.: Эксмо, 2010. – 1072 с. – (Новейший медицинский справочник).
8. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Первая врачебная помощь при почечной колике // Справочник врача общей практики. – 2010. – N9. – С. 32–36.
9. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Актуальные проблемы нефрологии. – Ростов на Дону, «Феникс», 2008. – 157 с.
10. Скворцов В.В., Одинцов В.В. Современные проблемы диагностики и лечения пиелонефрита // Справочник врача общей практики. – 2009. – N8. – С. 49–56.
11. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Зотова А.А. Хронический пиелонефрит // Справочник врача общей практики. – 2012. – N1. – С. 24–28.
12. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Зотова А.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения хронического пиелонефрита // iDoctor. – 2013. – N7. – С. 52–55.
13. Скворцов В.В., Меднова Д.А. Пиелонефрит в практике врача-терапевта // Терапевт. – 2015. – N2. – С. 64–71.
14. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. Пиелонефриты. СПб. МАПО, «Медиа Пресс». – СПб, 1996. – 256 с.
15. Saunders W.B., Schaeffer A.J. et al. In: Jacobson H.R., Striker G.E., Klahr S, eds. The principles and practice of nephrology 2nd edition. St. Louis: Mosby, 1995.





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**

## Экстракт из листьев индийского дерева ниим лечит рак простаты

«Деревенская аптека» или «панацея от всех болезней», как зовут в Индии вечнозеленое дерево ниим (*Azadirachta indica*), в очередной раз укрепила свою репутацию: после нескольких лет исследований ведущий биохимик Национального университета Сингапура (NUS) Гаутама Сетхи, индиец по происхождению, доказал, что экстракт из листьев этого растения лечит рак предстательной железы.

Известного индийского ученого пригласили в Сингапур для проведения экспериментов с препаратами, изготовленными из дерева, «имеющего индийские корни», но широко распространившегося по всему тропическому и субтропическому поясу Земли. Интерес к нему значительно возрос в последнее время, когда ряд экспериментов доказал, что это – дешевое и крайне эффективное средство от многих болезней. В итоге ниим стало одним из наиболее активно изучаемых в мире растений. Ему посвящается по меньшей мере три крупных международных конференции в год.

Листья и цветы ниима содержат нимболид – вещество, способное приостанавливать развитие опухолей. Ранее специалисты опробовали его на клетках рака поджелудочной железы у мышей и доказали, что нимболид селективно действует лишь на пораженные клетки, никак не влияя на здоровые ткани.

Аналогичный эксперимент был проведен на клинических больных с диагнозом «рак простаты». Как показали исследования, прием данного вещества в течение 12 недель дает удивительные результаты – размер опухоли уменьшается на 70% без каких-либо побочных эффектов.



Ученые отмечают, что рак предстательной железы – одно из наиболее часто диагностируемых раковых заболеваний в мире. В то же время существующие методы лечения по-прежнему недостаточно эффективны. Следовательно, существует потребность в разработке как можно большего числа методик и препаратов.

«Мы убедительно доказали, что нимболид может ингибировать жизнеспособность недоброкачественных клеток, вызывая их гибель», – заявил Гаутама Сетхи.

Препараты на основе ниима применялись для лечения многих недугов еще 4,5 тыс. лет назад.

Употребление свежесваренных ароматных листьев этого растения помогает при лечении многих заболеваний, поэтому его экстракт входит в состав лечебных бальзамов, жидких косметических средств, используется для промывания ран. Его добавляют в мыло и зубную пасту, применяют как клей в полиграфии, натуральный желтый краситель при производстве тканей.

Удивительное дерево высоко ценилось за пределами Индии – иностранцы зачастую вывозили его в родные края, распространив ареал произрастания ниима на территорию Африки, Ближнего Востока, Южной Америки и Австралии. Это дерево может вырасти до 15 м в высоту, продолжительность его жизни составляет порядка 300 лет.

*Источник: Информационное агентство ТАСС*

## Недостаток сна вредит почкам

Ученые неоднократно сообщали, что недосып вреден для здоровья, подтверждая свои слова результатами многочисленных исследований. Недостаток сна может ослабить иммунитет, вызывать депрессию, ухудшение памяти, набор веса и многие другие неприятные последствия.

Ученые из Университета Иллинойса (University of Illinois) под руководством Аны Рикардо (Ana C. Ricardo) выяснили, что пациентам, страдающим хронической болезнью почек, нужно быть особенно внимательными к тому, сколько они спят. Недостаток сна может спровоцировать обострение заболевания и ухудшить состояние больных.

В эксперименте, который провели исследователи, приняли участие 432 взрослых пациента, страдающих хронической болезнью почек. С помощью специальных браслетов ученые измерили продолжительность сна участников эксперимента, а также примерно в течение пяти лет наблюдали за состоянием их здоровья.

В среднем ночной сон продолжался 6,5 часов. За время наблюдения у 70 участников развилась почечная недостаточность, а 48 человек скончались. Каждый дополнительный час сна снижал риск развития почечной недостаточности на 19%, а увеличение фрагментации сна на 1% (дробления сна из-за микропробуждений на множество фрагментов) повышал эту вероятность на 4%. Люди, испытывавшие сонливость днем, умирали на 10% чаще, чем те, кто в течение дня чувствовал себя бодрым.

Исследователи считают, что качество сна является недооцененным фактором риска прогрессирования хронической болезни почек. Специалисты, ведущие пациентов, должны уделять больше внимания нормализации сна больных.

*Источник: Short and poor quality sleep may have negative effects on kidney function  
Not getting enough quality sleep was linked with worsening kidney function in a study of patients with chronic kidney disease.  
Medical Xpress  
medportal.ru*



## Клюква не приносит пользы при бактериурии и пиурии

Напитки из клюквы (морсы, соки) традиционно широко применяют при заболеваниях почек и мочевыводящих путей. Считается, что содержащиеся в клюкве антиоксиданты и биофлавоноиды обладают противовоспалительными и антибактериальными свойствами.

Ученые Медицинской школы при Йельском университете (Yale University School of Medicine), Нью-Хэйвен, США, провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, чтобы выяснить, действительно ли употребление клюквы может принести пользу пациентам пожилого возраста с бактериурией и пиурией.

Участниками исследования стали 185 женщин в возрасте  $\geq 65$  лет из 21 дома престарелых, которых распределили на две группы: 92 из них получали капсулы с клюквой, а 93 – плацебо (контрольная группа).



Чтобы стандартизировать дозу активных веществ, получаемых пациентами, клюква была расфасована в капсулы, каждая из которых содержала 36 мг активного вещества – проантоцианидина. Таким образом, при приеме двух капсул ежедневно каждая участница исследования получала 72 мг проантоцианидина, что соответствует примерно 600 мл (20 американских унций) клюквенного сока.

Наличие бактериурии (определяемой как содержание  $\geq 105$  КОЕ/мл одного-двух видов микроорганизмов) и лейкоцитурии (определяемой как любое количество лейкоцитов в моче при уринализисе) проверяли каждые 2 мес в течение 1 года исследования. Выявление как изолированной бактериурии или лейкоцитурии, так и сочетания этих признаков было принято за первичную конечную точку. В качестве вторичных конечных точек использовали манифестацию симпто-

мов инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), смертность ото всех причин, госпитализацию по любому поводу, выявление устойчивых к антибиотикотерапии микроорганизмов, назначение антибиотиков при подозрении на ИМВП.

Среди всех участников исследований (средний возраст – 86,4 года; 90,3% – европеоиды) у 31,4% в начале исследования определены бактериурия + лейкоцитурия. Общая приверженность лечению составила 80,1% в течение 1 года, таким образом, до конца исследования дошли 147 человек. К концу периода наблюдения наличие бактериурии + лейкоцитурии отмечали у 25,5% (95% доверительный интервал (ДИ) 18,6–33,9%) среди тех, кто получал капсулы с клюквой, и у 29,5% (95% ДИ 22,2–37,9%) участников контрольной группы. После выравнивания результатов различия между основной и контрольной группой нивелировались (29,1% против 29,0% соответственно; отношение шансов 1,01; 95% ДИ 0,61–1,66;  $p=0,98$ ).

Также не выявлено достоверных различий между основной и контрольной группами по числу манифестации симптомов ИМВП (10 и 12 эпизодов соответственно). Аналогичная ситуация и с такими показателями, как смертность (17 и 16 случаев, что составляет 20,4 и 19,1 летальных исходов на 100 человеко-лет; относительный риск (ОР) 1,07; 95% ДИ 0,54–2,12 соответственно) и частота госпитализации (33 и 50 случаев; 39,7 и 59,6 госпитализаций на 100 человеко-лет; ОР 0,67; 95% ДИ 0,32–1,40).

В отношении бактериурии, ассоциированной с формированием лекарственной мультирезистентности у возбудителя, хотя абсолютное число случаев на первый взгляд различалось существенно (9 в основной группе, 24 – в контрольной; 10,8 и 28,6 эпизодов/100 человеко-лет), однако уровень статистической достоверности не достигнут (ОР 0,38; 95% ДИ 0,10–1,46). Подобная тенденция отмечена и при анализе частоты назначения антибиотиков при подозрении на ИМВП: 692 случая в основной группе, 909 – в контрольной (8,3 и 10,8 эпизодов/100 человеко-лет; ОР 0,77; 95% ДИ 0,44–1,33).

Таким образом, пока недостаточно данных, чтобы продемонстрировать пользу от применения клюквы или содержащих ее добавок среди лиц пожилого возраста с бактериурией и лейкоцитурией. Тем не менее, некоторые тенденции намечены и для их подтверждения или опровержения требуются исследования с большим объемом выборки.

*Juthani-Mehta M., van Ness P.H., Bianco L. et al. (2016) Effect of Cranberry Capsules on Bacteriuria Plus Pyuria Among Older Women in Nursing Homes: A Randomized Clinical Trial. JAMA, Oct. 27 [Epub. Ahead of print].*

Алина Жигунова  
www.umj.com.ua



## Инъекции ботокса помогут при недержании мочи

Некоторым женщинам, страдающим от недержания мочи, обычная терапия не помогает. Неприятные случайности все равно происходят – и теперь ученые придумали новый способ их предотвратить. Они предлагают делать инъекции ботокса в мышцы мочевого пузыря, и утверждают, что такое лечение эффективнее, чем имплантация специального устройства.

Инъекции ботокса могут использоваться не только в косметологии. Оказывается, его введение в жировую ткань, окружающую сердце, поможет избежать осложнений, возникающих в ходе коронарного шунтирования. Почти у трети пациентов, подвергшихся такой операции, развивается мерцательная аритмия, которая в дальнейшем может привести к формированию тромбов, стать причиной инфаркта, сердечной недостаточности и других проблем.

В Университете Дьюка (Duke University, США) исследователи во главе с Синди Амундсен (Cindy Amundsen) набрали для научной работы участниц в возрасте около 63 лет. Все женщины имели лишний вес или страдали ожирением, в среднем у каждой было около 6 эпизодов недержания в день. Части участниц был введен ботокс, другой части – имплантировано устройство для контроля мочевого пузыря Inter Stim. Через 6 месяцев количество ежедневных инцидентов в группе ботокса снизилось в среднем на 3,9, в группе имплантата – на 3,3. Разница небольшая, но ее можно назвать статистически значимой. Таким образом, оказалось, что ботокс работает лучше.

Ученые отметили, что для клинического применения на данный момент ботокс может и не подходить, так как для того, чтобы достичь таких результатов, потребовалась доза, превышающая рекомендованную вдвое. Кроме того, при его введении чаще наблюдались побочные эффекты – так, инфекция в мочевыводящих путях после процедур обнаружилась у 35% участниц из группы ботокса и только у 11% — из группы имплантата; кроме того, первой группе чаще требовался катетер для нормализации функции мочевого пузыря. Однако те пациентки, которым делали инъекции, в среднем были более довольны лечением, чем те, кому устанавливали имплантат.

*Источник: Botox Better Than Bladder Control Implants For Urinary Incontinence In Women*  
*Women suffering from urinary incontinence who have not been helped by other therapies may opt for botox injections. Results of a U.S. trial suggest that botox injection, which is also commonly used to smoothen wrinkles, is slightly better than the implanted bladder control device InterStim in reducing urinary incontinence in older women.*  
 Tech Times  
 medportal.ru

## Ученые обнаружили гены, повышающие риск развития рака простаты

Ученые обнаружили гены, повышающие риск развития рака предстательной железы, что дает предпосылки к возможности более ранней диагностики болезни и проведению более эффективного лечения. Об этом сообщает The Telegraph со ссылкой на исследование, опубликованное в New England Journal of Medicine.

Профессор экспериментальной онкологии Института изучения рака (ICR) в Лондоне Йохан де Боно (Johann de Boer) заявил, что «Результаты исследования продемонстрировали, что значительная часть мужчин с прогрессирующим раком предстательной железы (один из восьми) являются носителями мутационного гена, предназначенного для восстановления ДНК».

Генетические тестирования этих мутаций позволят выявить мужчин с раком простаты, которым впоследствии назначают ингибиторы PARP, эффективные в лечении пациентов с определенными мутациями процессов репарации ДНК и демонстрирующие в ходе клинических испытаний существенную противоопухолевую активность.

Один из генов, участвующий в механизме развития рака простаты – BRCA2 – также значительно увеличивает шансы развития рака груди и яичников у женщин.

Подобную мутацию гена (BCRA1) уже назвали «геном Анджелины Джоли», которая решила на двойную мастэктомию и экстирпацию матки во избежание развития рака груди или яичников.

Исследователи изучили ДНК-код 692 у мужчин с прогрессирующим раком простаты, используя тест слюны, для определения общих мутаций генов. У примерно 12% мужчин были обнаружены подобные мутации, что означает, что ошибка в генах была либо унаследована, либо развилась до рождения.

Глава Института изучения рака профессор Пол Воркман (Paul Workman) заявил, что «это ценное исследование дало новое понимание причин развития прогрессирующих форм рака простаты. Тестирование унаследованных мутационных генов, предназначенных для восстановления ДНК, может стать важным этапом в лечении мужчин с раком предстательной железы».

www.rmj.ru

**УТВЕРЖДЕНА**

Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 07.12.2012 г. №971

**Торговое название**

Ликопид®

**Международное непатентованное  
название**

Нет

**Лекарственная форма**

Таблетки 1 мг и 10 мг

**Состав**

Одна таблетка содержит  
активное вещество – глюкозаминилмурамилдипептид  
(ГМДП) 1,0 мг или 10,0 мг,  
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, сахар  
(сахароза), крахмал картофельный, метилцеллюлоза,  
кальция стеарат.

**Описание**

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого цвета  
с фаской (для дозировки 1 мг). Круглые плоскоцилиндрические  
таблетки белого цвета с фаской и риской (для дозировки 10 мг).

**Фармакотерапевтическая группа**

Иммуномодулирующее средство  
Код АТХ L03A.

**Фармакологические свойства****Фармакокинетика**

Биодоступность препарата при пероральном приеме  
составляет 7–13%. Степень связывания с альбумином  
крови слабая. Время достижения максимальной  
концентрации ( $t_{max}$ ) – 1,5 часа после приема. Период  
полувыведения ( $t_{1/2}$ ) – 4,29 часа. Активных метаболитов  
не образует, выводится в основном через почки в неизменном  
виде.

**Фармакодинамика**

Действующее вещество таблеток Ликопид® глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) – представляет собой  
синтетический аналог структурного фрагмента оболочки  
(пептидогликана) бактериальных клеток. Глюкозаминилмурамилдипептид является активатором  
врожденного и приобретенного иммунитета, усиливает  
защиту организма от вирусных, бактериальных и  
грибковых инфекций; оказывает адьювантный эффект  
в развитии иммунологических реакций. Биологическая  
активность препарата реализуется посредством связывания  
глюкозаминилмурамилдипептида с внутриклеточным  
рецепторным белком NOD2, локализованным в цитоплазме  
фагоцитов (нейтрофилов, макрофагов, дендритных  
клеток). Препарат стимулирует функциональную (бактерицидную,  
цитотоксическую) активность фагоцитов, усиливает  
презентацию ими антигенов, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов,  
повышает синтез специфических антител, способствует  
нормализации баланса Th1/Th2-лимфоцитов в сторону  
преобладания Th1. Фармакологическое действие осуществляется  
посредством усиления выработки ключевых интерлейкинов  
(интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-12), фактора  
некроза опухоли альфа, гамма-интерферона, колониестимулирующих  
факторов. Препарат повышает активность естественных  
киллерных клеток. Ликопид® обладает низкой токсичностью  
(LD50 превышает терапевтическую дозу в 106 000 раз и более  
для 1 мг и в 49 000 раз и более для 10 мг). В эксперименте  
при пероральном способе введения в дозах, в 100 раз  
превышающих терапевтическую, препарат не оказывает  
токсического действия на центральную нервную и сердечно-сосудистую  
системы, не вызывает патологических изменений со стороны  
внутренних органов. Ликопид® не оказывает эмбриотоксического  
и тератогенного действия, не вызывает хромосомных,  
генных мутаций. В экспериментальных исследованиях,  
проведенных на животных, получены данные о противоопухолевой  
активности Ликопида® (глюкозаминилмурамилдипептида).

**Показания к применению**

Препарат применяется у детей с 3-х лет и у взрослых в  
комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся  
вторичными иммунодефицитными состояниями. Детям  
в возрасте от 3-х до 18-ти лет Ликопид® назначается  
только в дозировке 1 мг. Взрослым Ликопид® назначается  
в дозировке 1 мг и 10 мг.

**Для дозировки 1 мг****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

**Для дозировки 10 мг****Взрослые (старше 18-ти лет)**

- острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания  
кожи и мягких тканей тяжелого течения, включая гнойно-  
септические послеоперационные осложнения
- инфекции, передающиеся половым путем (папилломавирусная  
инфекция, хронический трихомониаз)
- герпетическая инфекция (включая офтальмогерпес)
- псориаз (включая псориатический артрит)
- туберкулез легких

**Способ применения и дозы**

Ликопид® в дозировке 1 мг применяют внутрь или сублингвально  
натощак, Ликопид® в дозировке 10 мг применяют внутрь  
натощак, за 30 минут до еды.

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.

**При приеме Ликопида® в дозировке 10 мг пациентам  
пожилого возраста рекомендуется начинать лечение с  
половинных доз (1/2 от терапевтической), при отсутствии  
побочных эффектов повышая дозу препарата до  
необходимой терапевтической.**

**Для дозировки 1 мг:****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; **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.

**Для дозировки 10 мг:****Взрослые (старше 18-ти лет):**

**Гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких  
тканей острые и хронические, тяжелое течение,  
включая гнойно-септические послеоперационные  
осложнения:** по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10  
дней.

**Герпетическая инфекция (рецидивирующее  
течение, тяжелые формы):** по 10 мг 1 раз в  
сутки в течение 6 дней.

**При офтальмогерпесе:** по 10 мг 2 раза в  
сутки в течение 3-х дней. После перерыва в 3 дня  
курс лечения повторяют.

**Инфекции, передающиеся половым путем  
(папилломавирусная инфекция, хронический  
трихомониаз):** по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10  
дней.

**Псориаз:** по 10–20 мг 1 раз в сутки в течение 10  
дней и далее пять приемов через день по 10–20 мг 1  
раз в сутки. При тяжелом течении псориаза и  
обширном поражении (включая псориатический  
артрит): по 10 мг 2 раза в сутки в течение 20 дней.

**Туберкулез легких:** по 10 мг 1 раз в сутки в  
течение 10 дней.

**Побочные действия**

Часто (1–10%)

**для дозировки 1 мг и 10 мг**

- 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)

**для дозировки 10 мг**

- артралгии (боли в суставах), миалгии (боли в мышцах)

Редко (0,01–0,1%)

**для дозировки 1 мг и 10 мг**

- 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 и 10 мг**

- диарея

**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  
сукраизоамлазы.

**Лекарственные взаимодействия**

Препарат повышает эффективность противомикробных  
препаратов, отмечается синергизм в отношении  
противовирусных и противогрибковых препаратов.  
Антагонды и сорбенты значительно снижают  
биодоступность препарата. Глюкокортикостероиды  
снижают биологический эффект Ликопида®.

**Особые указания**

Каждая таблетка Ликопид® 1 мг и 10 мг содержит  
сахарозу в количестве 0,00042 х.е. и 0,001 х.е.  
(хлебных единиц) соответственно, что  
следует учитывать пациентам с сахарным  
диабетом.

Каждая таблетка Ликопид® 1 мг и 10 мг  
содержит 0,074 грамма и 0,184 грамма  
лактозы соответственно, что следует  
учитывать больным, страдающим  
гиполактазией (непереносимость  
лактозы, при котором в организме  
наблюдается снижение уровня  
лактазы – фермента, необходимого для  
переваривания лактозы).

В начале приема Ликопида® 10 мг  
возможно обострение симптомов  
хронических и латентно-протекающих  
заболеваний, связанное с основными  
фармакологическими эффектами  
препарата.

Ликопид® 10 мг применяется с  
осторожностью у лиц пожилого  
возраста, строго под контролем  
врача. Пациентам пожилого  
возраста рекомендуется начинать  
лечение с половинных доз (1/2 от  
терапевтической), при отсутствии  
побочных эффектов повышая  
дозу препарата до необходимой  
терапевтической.

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

Не влияет на способность  
управлять автомобилем и/или  
потенциально опасными  
механизмами.

**Передозировка**

**Симптомы:** случаи передозировки  
препарата неизвестны. Исходя из  
фармакологических свойств  
препарата, в случае его  
передозировки может  
наблюдаться подъем  
температуры тела до  
субфебрильных (до 37,9°C)  
значений.

**Лечение:** при необходимости  
проводится симптоматическая  
терапия (жаропонижающие  
средства), назначаются  
сорбенты. Специфический  
антидот неизвестен.

**Форма выпуска и упаковка**

Таблетки 1 мг и 10 мг.

По 10 таблеток в контурную  
ячейковую упаковку из  
плёнки поливинилхлоридной и  
фольги алюминиевой  
печатной лакированной.  
По 1 контурной  
ячейковой упаковке  
вместе с инструкцией  
по медицинскому  
применению на  
государственном и  
русском языках  
вкладывают в пачку  
из картона.

**Условия хранения**

Хранить в сухом  
защищенном от  
света месте при  
температуре не  
выше 25°C.

Хранить в  
недоступном для  
детей месте!

**Срок хранения**

5 лет.

Не применять  
после истечения  
срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

ЗАО «Пептек», Россия.

Юридический и фактический  
адрес: 117997, Москва,  
ул. Миклухо-Маклая,  
дом 16/10. Тел./факс:  
(495) 330-74-56.

**Владелец реестрационного  
удостоверения**

ЗАО «Пептек», Россия.

117997, Москва, ул.  
Миклухо-Маклая,  
дом 16/10

Тел./факс: (495) 330-74-56

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

ЗАО «Пептек», Россия.

117997, Москва, ул.  
Миклухо-Маклая,  
дом 16/10.

Тел./факс: (495) 330-74-56

www.licopid.ru, www.peptek.ru

E-mail: peptek@peptek.ru

med\_dir@peptek.ru

По указанному адресу,  
электронному адресу,  
телефону можно,  
при необходимости,  
получить дополнительные  
данные о препарате,  
сообщить о  
нежелательных  
побочных реакциях  
при приеме  
препарата (побочных  
эффектах) или  
направить  
рекламацию на его  
качество.



# Витапрост® Форте

суппозитории ректальные

**Для «него» и для «нее»!**



♂ Уменьшает боль и дискомфорт.

♂ Устраняет расстройства мочеиспускания.

♂ Улучшает половую функцию.



## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- хронический простатит;
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- лечение ургентного (императивного) недержания мочи, ургентных (императивных) позывов к мочеиспусканию и учащенного мочеиспускания при неосложненных формах гиперактивности мочевого пузыря у женщин в климактерическом и постклимактерическом периодах;
- состояния до и после оперативных вмешательств на предстательной железе.

**СОСТАВ:** 1 суппозиторий содержит: активное вещество - простаты экстракт (Сампрост субстанция) 100 мг (в пересчете на водорастворимые пептиды 20 мг).

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Ректально. По 1 суппозиторию, после самопроизвольного опорожнения кишечника или очистительной клизмы, 1 раз в день. После введения суппозитория, желательное пребывание пациента в постели в течение 30-40 минут.

Продолжительность курса лечения определяет лечащий врач. Минимальная продолжительность курса лечения при доброкачественной гиперплазии предстательной железы – 15 дней, при хроническом простатите – 10 дней, при гиперактивном мочевом пузыре – 20 дней.

**ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** Аллергические реакции (крайне редко).

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Гиперчувствительность к компонентам препарата.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:** Не установлены.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Лечение хронического простатита и состояний до и после оперативных вмешательств на предстательной железе должно быть комплексным, предполагающим, наряду с назначением Витапроста® Форте, применение других групп лекарственных препаратов и немедикаментозных методов лечения.

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

Не влияет на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** Без рецепта.

Перед применением изучите инструкцию по медицинскому применению.