

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

**Рекомендации
Европейской ассоциации
урологов (EAU) по
лечению и последующему
наблюдению за
мужчинами с
симптомами нижних
мочевыводящих путей
при доброкачественной
гиперплазии
предстательной железы**

**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Нефротический синдром**

**Современные аспекты
диагностики и
лечения хронического
пиелонефрита**

**Мочекаменная болезнь:
актуальность вопроса и
перспективы его развития**



№ 6 (84), 2017

Урология
Нефрология



Национальная Палата Здравоохранения РК
ОО «Медицинское Объединение профессионального роста»
Профессиональная Ассоциация клинических фармацевтов и фармакологов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

X Международный конгресс – 2017 **ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН**



25-26 октября г. Алматы

Атакент Парк Отель
ул. Тимирязева, 42

27 октября г. Шымкент

Театр оперы и балета
ул. Аскарова, 45

**Ведущие ученые
Казахстана, России, Украины**

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия, гастроэнтерология,
неврология, эндокринология,
педиатрия, гинекология, отоларингология

**Мастер-классы, круглые столы,
симпозиумы**

Организатор

КОМПАНИЯ



По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 716 78 34

E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 6 (84), 2017

Урология. Нефрология

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

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусупов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изагуллаев 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)
Нурулжаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нуртолкын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

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

Журнал не для продаж.

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

Уважаемые читатели!

Вы держите в руках очередной выпуск журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный урологии и нефрологии.

Практических врачей заинтересует приведенный на первых страницах издания Клинический протокол диагностики и лечения нефротического синдрома.

В этом номере представлен краткий обзор рекомендаций Европейской ассоциации урологов (EAU) по лечению и последующему наблюдению за мужчинами с симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей, симптомами нарушенного мочеиспускания. Также даны практические указания по лечению мужчин с СНМП.



Но ускоренное семяизвержение, преждевременная эякуляция (УС) также представляют собой значимую медицинскую и социальную проблему, так как серьезно влияют на качество жизни современного мужчины, поэтому Клуб урологов посвящен эректильной дисфункции.

Не оставили без внимания мы и инфекции мочевых путей у женщин, которые весьма актуальны во время вынашивания ребенка.

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz.

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в X Международном Конгрессе
«Человек и Лекарство – Казахстан» – 2017.

Конгресс будет проходить в следующих городах Казахстана:

25-26 октября в г. Алматы

27 октября в г. Шымкент

Также приглашаем вас на I Республиканский Конгресс

«Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике»,

который проводится

08 ноября в г. Усть-Каменогорск

10 ноября в г. Караганда

15 ноября в г. Костанай

С программой конгрессов можно ознакомиться на сайте www.chil.kz
с 1 октября 2017 г.

С уважением, Дуйсеева Гульмира

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Нефротический синдром.....	6
Рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) по лечению и последующему наблюдению за мужчинами с симптомами нижних мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. <i>Matthias Oelke, Alexander Bachmann, Orelie Descazeaud, Mark Emberton, Stavros Gravas, Martin C. Michel, James N'Dow, Jorgen Nordling, Jean J. De la Rosette</i>	20

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Результаты 12-летнего исследования эффективности витапрост у больных хроническим простатитом. <i>В.Н. Ткачук, И.Н. Ткачук, С.Ю.Боровец</i>	37
Инфекции мочевых путей в амбулаторной практике акушера-гинеколога. <i>Т.Д. Алиева, А.Б. Джексенбиева</i>	41

ОБЗОРЫ

Мочекаменная болезнь: актуальность вопроса и перспективы его развития. <i>С.И. Белай, М.А. Довбыш, И.М. Белай</i>	49
История изучения этиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом. <i>Е.А. Ткаченко, А.А. Ишимухаметов</i>	54

КЛУБ УРОЛОГОВ: ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Применение альфа-липоевой кислоты при эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом. <i>Г.Г. Кривобородов</i>	62
--	----

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Современные аспекты терапии цистита. <i>У.А. Халилова, А.А. Чернышова, Ф.Ф. Аббасбейли, В.В. Скворцов</i>	67
Наблюдение из практики: лечение ангиомиолипомы почки спорадического генеза. <i>Ю.Г. Аляев, Е.В. Шпоть, К.М. Мосякова</i>	72
Combined urological pathology, case from practice. <i>D.B. Moldabekov, N.S. Badaev, A.A. Shaulenova, G.Panarbek</i>	75

КЛУБ НЕФРОЛОГОВ: ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ – ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Современные аспекты диагностики и лечения хронического пиелонефрита. <i>И.Е. Затонский, В.В. Скворцов</i>	78
--	----

НОВОСТИ	84
----------------------	----

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



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

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

Подписка на сайте: www.chil.kz

Контактный телефон: + 7 727 327 72 45

Клинический протокол диагностики и лечения: Нефротический синдром

Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 25 августа 2016 года. Протокол №10

1. Содержание

- Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9
- Дата разработки протокола
- Пользователи протокола
- Категория пациентов
- Шкала уровня доказательности
- Определение ХБП
- 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 литературы

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

Код	МКБ-10 Название	Код	МКБ-9 Название
N04	Нефротический синдром	55.23	Закрытая [чрескожная] [пункционная] биопсия почки
N04.1	Нефротический синдром, очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения	39.95	Гемодиализ
N04.2	Нефротический синдром, диффузный мембранозный гломерулонефрит	99.71	Терапевтический плазмоферез
N04.3	Нефротический синдром, диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит	99.76	Экстракорпоральная иммуноадсорбция
N04.4	Нефротический синдром, диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит		
N04.5	Нефротический синдром, диффузный мезангиокапиллярный (мембранопротеративный) гломерулонефрит		
N04.6	Нефротический синдром, болезнь плотного осадка		
N04.7	Нефротический синдром, диффузный серповидный гломерулонефрит		
N04.8	Нефротический синдром, другие изменения		
N04.9	Нефротический синдром, неуточненное изменение		
N08.0	Гломерулярные поражения при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках	55.23	Закрытая [чрескожная] [пункционная] биопсия почки
	Гломерулярные поражения при: малярии, вызванной <i>Plasmodium malariae</i> (B52.0+) эпидемическом паротите (B26.8+), шистосомозе [бильгарцилле] (B65.-+), септицемии (A40-A41+), стронгилоидозе (B78.-+), сифилисе (A52.7+)	39.95	Гемодиализ
		99.71	Терапевтический плазмоферез
		99.76	Экстракорпоральная иммуноадсорбция
N08.1	Гломерулярные поражения при новообразованиях	55.23	Закрытая [чрескожная] [пункционная] биопсия почки
	Гломерулярные поражения при: множественной миеломе (C90.0+), макроглобулинемии Вальденстрема (C88.0+)	39.95	Гемодиализ
		99.71	Терапевтический плазмоферез
		99.76	Экстракорпоральная иммуноадсорбция
N08.2	Гломерулярные поражения при болезнях крови и иммунных нарушениях	55.23	Закрытая [чрескожная] [пункционная] биопсия почки
	Гломерулярные поражения при: криоглобулинемии (D89.1+)	39.95	Гемодиализ
	Диссеминированном внутрисосудистом свертывании [синдроме дефибринации] (D65+)	99.71	Терапевтический плазмоферез
	Гемолитико-уремическом синдроме (D59.3+)		
	Пурпуре Геноха[-Шенлейна] (D69.0+)	99.76	Экстракорпоральная иммуноадсорбция
	Серповидно-клеточных нарушениях (D57.-+)		

N08.3	Гломерулярные поражения при сахарном диабете (E10–E14+) с общим четвертым знаком Сахарный диабет 1 типа с поражением почек – E.10.2 Сахарный диабет 2 типа с поражением почек – E.11.2 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с поражением почек – E.12.2 Сахарный диабет неуточненный с поражением почек – E.14.2	55.23	Закрытая [чрескожная] [пункционная] биопсия почки
		39.95	Гемодиализ
		99.71	Терапевтический плазмоферез
		99.76	Экстракорпоральная иммуноадсорбция
N08.4	Гломерулярные поражения при других болезнях эндокринной системы, расстройствах питания и нарушениях обмена веществ Гломерулярные поражения при: амилоидозе (E85+), болезни Фабри (Андерсона) (E75.2+), недостаточности лецитинхолестеринацилтрансферазы (E78.6+)	55.23	Закрытая [чрескожная] [пункционная] биопсия почки
		39.95	Гемодиализ
		99.71	Терапевтический плазмоферез
		99.76	Экстракорпоральная иммуноадсорбция
N08.5*	Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани Гломерулярные нарушения при: синдроме Гудпасчера (M31.0+), узелковом полиартериите (M30.0+), системной красной волчанке (M32.1+), тромботической тромбоцитопенической пурпуре (M31.1+), гранулематозе Вегенера (M31.3+)	55.23	Закрытая [чрескожная] [пункционная] биопсия почки
		39.95	Гемодиализ
		99.71	Терапевтический плазмоферез
		99.76	Экстракорпоральная иммуноадсорбция
N08.8	Гломерулярные поражения при других болезнях, классифицированных в других рубриках Гломерулярные нарушения при подостром бактериальном эндокардите (I33.0+)	55.23	Закрытая [чрескожная] [пункционная] биопсия почки
		39.95	Гемодиализ
		99.71	Терапевтический плазмоферез
		99.76	Экстракорпоральная иммуноадсорбция

4. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год.

5. Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, нефрологи, эндокринологи, урологи, акушеры-гинекологи, реаниматологи.

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:

Нефротический синдром – клинический синдром, характеризующийся тяжелой протеинурией $>3,5\text{г}/1,73\text{м}^2/\text{сут.}$, гипоальбуминемией, гиперлипидемией и отеками [1].

NB! Тяжелая протеинурия всегда сопряжена с поражением почек при первичных ее заболеваниях, а также при широком круге системных и других заболеваний.

NB! Так как понятие «синдром» еще не является диагнозом, то каждый случай нефротического синдрома требует проведения тщательного поиска возможных его причин, верификации морфологического варианта поражения почек и установления морфологического/клинического диагноза с последующим обоснованным лечением уже доказанного диагноза, а не синдрома.

10. Классификация:

По этиологическому фактору:

1) первичные гломерулярные болезни (первичный идиопатический нефротический синдром):

- болезнь минимальных изменений;
- мембранозная гломерулопатия;
- фокально-сегментарный гломерулосклероз;
- мембранопролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит;
- другие пролиферативные гломерулонефриты;

2) вторичные гломерулопатии (вторичный нефротический синдром) в рамках:

- инфекций: инфекционный эндокардит, сифилис, лепра, гепатиты В и С, мононуклеоз, цитомегаловирусная инфекция, ветряная оспа, ВИЧ,

- малярия, токсоплазмоз, шистосомиаз;
- применения медикаментов и наркотических средств: препараты золота, пеницилламин, НПВП, препараты висмута, лития, пробенецид, высокие дозы каптоприла, параметадон, героин;
- системных заболеваний: СКВ, синдром Шарпа, ревматоидный артрит, дерматомиозит, пурпура Шенлейн-Геноха, первичный и вторичный амилоидоз, полиартериит, синдром Такаюсу, синдром Гудпасчера, герпетиформный дерматит, синдром Шегрена, саркоидоз, криоглобулинемия, язвенный колит;
- нарушения обмена веществ: сахарный диабет, гипотиреоз, семейная средиземноморская лихорадка;
- злокачественных новообразований: болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, хронический лимфолейкоз, множественная миелома, злокачественная меланома, карциномы легких, желудка, толстой кишки, молочных желез, щитовидной железы, шейки матки, яичников и почек;
- аллергических реакций: укусы насекомых, полиноз, сывороточная болезнь;
- врожденные заболевания: синдром Альпорта, болезнь Фабри, нэйл-пателла-синдром (синдром поражения ногтей и надколенника), серповидно-клеточная анемия, дефицит альфа1-антитрипсина;
- другие: преэклампсия, ПМР, IgA-нефропатия, стеноз почечной артерии (редко).

Морфологическая: по МКБ

- нефротический синдром, незначительные гломерулярные нарушения;
- нефротический синдром, очаговые и сегментарные гломерулярные повреждения;
- нефротический синдром, диффузный мембранозный гломерулонефрит;
- нефротический синдром, диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит;
- нефротический синдром, диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит;
- нефротический синдром, диффузный мезангиокапиллярный (мембранопротиперативный) гломерулонефрит;
- нефротический синдром, болезнь плотного осадка;
- нефротический синдром, диффузный серповидный гломерулонефрит;
- амилоидоз почек.

По активности:

- полная ремиссия – протеинурия <300 мг/сут.;
- частичная ремиссия – снижение протеинурии на 50% от исходного уровня или <2,0 г/сут.;

- рецидив - вновь возникшая протеинурия после полной ремиссии или нарастание после частичной ремиссии.

По состоянию функции почек:

Определение состояния функции почек основано на двух показателях – скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и признаках почечного повреждения. Под повреждением почек понимаются структурные и функциональные изменения почек, выявленные в анализах крови, мочи (альбуминурия, протеинурия или гематурия) или при визуальных обследованиях. В зависимости от их сочетания выделяют пять стадий хронической болезни почек (ХБП) [1–3].

NB! При наличии нефротического синдрома обязательно выставляется диагноз «Хроническая болезнь почек у взрослых» с определением ее стадии, указывающей на функциональное состояние почек (смотрите КП «Хроническая болезнь почек (у взрослых)»). Стадии и классификации ХБП по уровню альбуминурии также смотрите КП «Хроническая болезнь почек (у взрослых)».

11. Диагностика и лечение на амбулаторном уровне:

1) Диагностические критерии

Жалобы:

- спонтанное появление и исчезновение отеков;
- снижение диуреза;
- появление кожной сыпи, эритемы;
- артралгии;
- выпадение волос.

Анамнез:

- стоматиты, синуситы, риниты с кровавистым отделяемым;
- частые пневмонии;
- бронхиальная астма;
- солнечная инсоляция;
- эпизоды макрогематурии на фоне фарингита и ОРВИ;
- эпизоды лихорадки неясной этиологии;
- потеря веса за короткий промежуток времени, не связанная с желанием пациента;
- наличие вирусного гепатита;
- сопутствующие заболевания: ревматоидный артрит, хронические очаги инфекции (например: остеомиелит, бронхоэктатическая болезнь и др.);
- прием препаратов золота, висмута, лития, НПВП, пробенецид, высокие дозы каптоприла, параметадон; употребление наркотических веществ (героина);
- у женщин – привычные выкидыши в анамнезе;
- аллергические реакции на контрастные вещества, вакцины.

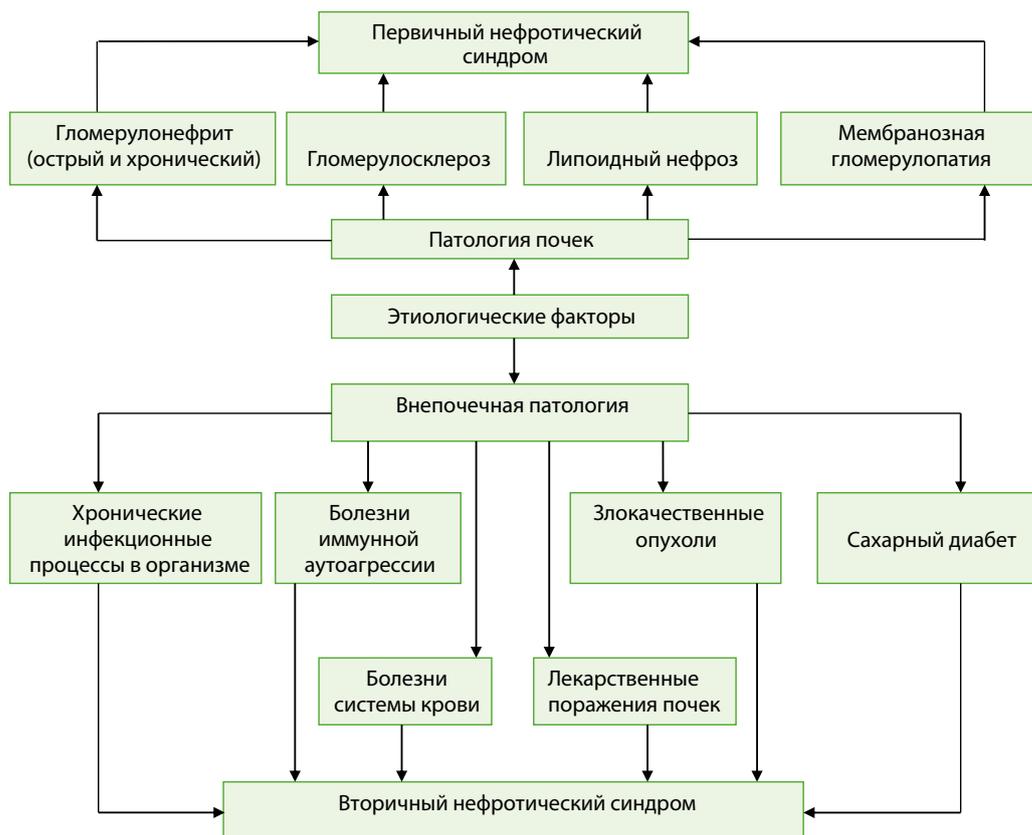


Схема 1. Этиология нефротического синдрома

Физикальное обследование:

Признак	Характеристика	Возможные причины
Отеки	мягкие, различной степени выраженности: от минимальных периферических до полостных и анасарки	нефротический синдром
Кожная эритема	мигрирующая рожеподобная эритема без определенной локализации с абдоминальной болью	нефротический криз
	на лице в виде «бабочки»	СКВ
Кожная сыпь	в зоне «декольте»	СКВ
	симметричная на верхних, нижних конечностях, туловище	системные заболевания, васкулиты, инфекции
Поражение слизистых оболочек	энантемы, хейлит, стоматит	системные заболевания
Суставной синдром	в виде артралгий без деформаций	системные заболевания
	мелких суставов кистей рук, с деформацией	ревматоидный артрит → амилоидоз почек
Выделения из дыхательных путей	кровянистые выделения из носа, мокрота с примесью крови	системные васкулиты → БПГН
Нарушение кожной чувствительности	снижение чувствительности кожи верхних и/или нижних конечностей	сахарный диабет
Ортостатическая гипотония	разница между АД сидя и стоя	сахарный диабет
Увеличение лимфатических узлов	увеличение лимфоузлов различной локализации	онкологические заболевания → паранеопластические нефропатии

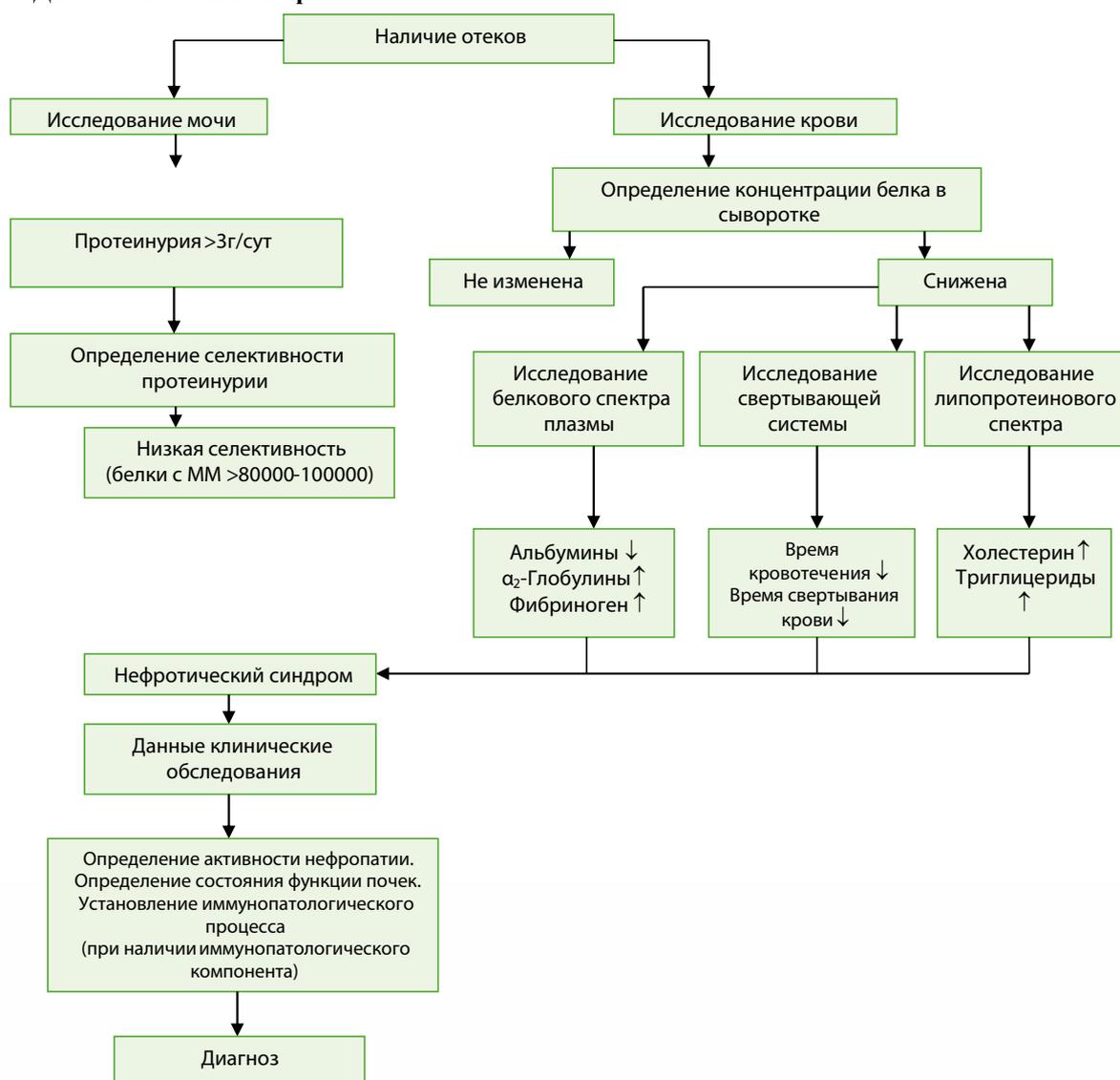
Лабораторные исследования:

- анализ суточной экскреции белка в моче: протеинурия более 3,5 г/сут.;
- биохимический анализ крови: гипопроteinемия, гипоальбуминемия, гиперлипидемия.

Инструментальные исследования:

Исследования	Характерные изменения	Возможные причины НС
УЗИ органов брюшной полости и почек	<ul style="list-style-type: none"> • асцит • увеличение размеров почек 	НС, рецидив НС
	<ul style="list-style-type: none"> • отсутствие изменений при световой микроскопии • отрицательная иммуногистохимия (ИГХ) и иммунофлюоресценция (ИФ) • сглаживание ножек подоцитов при электронной микроскопии (ЭМ) 	болезнь минимальных изменений
	<ul style="list-style-type: none"> • склероз отдельных сегментов (сегментарность) в части (фокальность) клубочков • расширение мезангиального матрикса • эндочаппилярная гиперклеточность и гиалиноз • отрицательная ИФ/ИГХ или наличие IgM, C3 • при ЭМ сглаживание ножек и дегенерация подоцитов 	фокально-сегментарный гломерулосклероз (клеточный, верхушечный, коллабирующий, перихилярный варианты)
	<ul style="list-style-type: none"> • при световой микроскопии: отсутствие изменений на ранних стадиях и диффузное утолщение ГБМ в поздних стадиях • наличие отложений в виде «шипиков» на наружной поверхности (субэпителиально) ГБМ • при ИГХ/ИФ: гранулярное свечение IgG±C3 депозитов в толще капиллярных стенок, IgG 4 субкласс • при ЭМ: субэпителиальные депозиты 	мембранозная нефропатия
	<ul style="list-style-type: none"> • при световой микроскопии: мезангиальная гиперклеточность, наличие иммунных депозитов в мезангии и субэпителиальном пространстве • ИГХ/ИФ: гранулярное свечение IgG и C3 депозитов в капиллярах и мезангии 	мезангиокапиллярный (мембрано-пролиферативный) гломерулонефрит, тип I
	<ul style="list-style-type: none"> • непрерывные, плотные, лентовидные депозиты в толще ГБМ • наличие C3 без иммуноглобулинов при ИФ/ИГХ 	болезнь плотных депозитов (по старой классификации МПГН, тип II)
	<ul style="list-style-type: none"> • наличие иммунных депозитов аналогичных как и при МПГН, тип I, но с полным нарушением ГБМ и мембранозными изменениями 	мезангиокапиллярный (мембрано-пролиферативный) гломерулонефрит, тип III
	<ul style="list-style-type: none"> • изолированное присутствие C3 (+ снижение в крови уровня комплемента C3) 	C3-гломерулопатия (выделен в отдельную форму из группы МПГН)
	<ul style="list-style-type: none"> • гиперклеточность и наличие полулуний в Боуменовом пространстве в >50% клубочков 	экстракапиллярный гломерулонефрит (БПГН)
	<ul style="list-style-type: none"> • при окраске Конго красным наличие аморфных экстрацеллюлярных амилоидных депозитов в мезангии, ГБМ и кровеносных сосудах, и реже присутствие их в канальцах и интерстиции • ИГХ/ИФ: свечение лямбда, иногда каппа • ЭМ: наличие фибриллов 	амилоидоз почки
Морфологическое исследование биоптата почечной ткани		

2) Диагностический алгоритм:



Наряду с выполнением критериев НС изменения следующих лабораторных показателей помогут в поиске причин вторичного НС.

Исследования	Показатели	Возможные причины НС
Моча на суточную экскрецию белка	более 3,5 г/сут.	НС, рецидив НС
Микроскопия осадка мочи	дисморфные эритроциты эритроцитарные цилиндры	+ нефротический синдром → БПГН
Общий анализ крови	ускоренное СОЭ	активность нефрита
	анемия	системные заболевания, множественная миелома, онкологические заболевания
	лейкоцитоз	сепсис, инфекции
	лейкопения	системные заболевания, вирусные инфекции
	эозинофилия	системные васкулиты (синдром Чарга-Стросса) → БПГН
Биохимические исследования крови	тромбоцитопения	системные заболевания
	↑ мочевины ↑ креатинина изменения K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , PO_4^{3-} , Cl^- , HCO_3^-	снижение функции почек

Биохимические исследования крови	гипопротеинемия, гипоальбуминемия	нефротический синдром, цирроз печени
	гиперпротеинемия	миеломная болезнь и др. парапротеинемии
	↑ мочевиная кислота	синдром лизиса опухоли, подагра
	↑ ЛДГ	ГУС, гемолитические анемии
Биохимический анализ мочи	↑ креатинкиназы	травмы и метаболические болезни
	Na ⁺ , креатинин в моче для расчета экскретируемой фракции Na (FENa)	преренальное и ренальное ОНИ
Специфические иммунологические исследования крови	↑ АНА, антитела к двуспиральной ДНК	СКВ
	↑ p-АНЦА	системные васкулиты: микроскопический полиангиит
	↑ c-АНЦА	системные васкулиты: гранулематоз Вегенера, синдром Чарга-Стросса
	наличие анти-ГБМ-антител	анти-ГБМ-нефрит (синдром Гудпасчера)
	↑ титр АСЛ-О	Постстрептококковый ГН
	наличие Криоглобулинов	Криоглобулинемия (эссенциальная или при разных заболеваниях)
	наличие антифосфолипидных антител (антикардиолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт)	АФС-синдром
	↓ С3, ↓ С4, ↓ СН50	СКВ, инфекционный эндокардит, шунт-нефрит
	↓ С3, ↓ СН50	постстрептококковый ГН
	↓ С4, ↓ СН50	эссенциальная смешанная криоглобулинемия
↓ С3, ↓ СН50	С3-гломерулопатия	
Иммунофиксация белков крови и мочи	↑ Прокальцитонина	сепсис
	↑ анти-PHLAR2	идиопатическая мембранозная нефропатия
	↑ легкие (каппа, лямбда), тяжелые цепи иммуноглобулинов ↑ парапротеины Бенс-Джонса	плазмноклеточные дискразии, миеломная болезнь, амилоидоз
Онкомаркеры	↑ СА 15-3; СА 19-9; СА 72-4; СА 125; РЭА; АФП; Cyfra 21-1; NSE RackPack; белок S 100, ПСА	паранеопластическая нефропатия

3) Дифференциальный диагноз:

Дифференциации требуют заболевания, которые протекают с выраженным отечным синдромом: НС, цирроз печени, застойная хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

Признак	Нефротический синдром	Цирроз печени	Застойная ХСН
Начало заболевания	С появления отеков на лице, на ногах (дни, недели). Может принимать волнообразное течение с эпизодами спонтанного схождения отеков	С постепенного появления асцита	Постепенное нарастание отеков на нижних конечностях (месяцы, годы)
Жалобы	Появление отеков	Увеличение объема живота, кровоточивость десен	Одышка, утомляемость

Анамнез	Может быть связь с переохлаждением, приемом НПВП, героина, пенициллина, препаратов золота, висмута, вакцинацией. При вторичном НС – системные заболевания	Наличие вирусного гепатита – В, С, злоупотребление алкоголем	Длительная АГ, ИБС, перенесенный ИМ, ОНМК
Отеки	Мягкие, от минимальных до анасарки, легко перемещающиеся в зависимости от положения тела	Преимущественно асцит	Плотные, на нижних конечностях с трофическими изменениями кожи
Артериальное давление	N (50%), иногда гипотония	Нормальное или склонность к гипотонии	Чаще повышенное, реже гипотония
Наследственность	Не отягощена	Не отягощена	Отягощена по АГ, СД, ожирению. Случаи внезапной смерти в семье
Протеинурия	Более 3,5 г/сут.	Не характерна или минимальная	От минимальной до нефротического уровня
Гиперазотемия	Транзиторная на фоне активности НС, нарастает в зависимости от срока давности болезни	При развитии гепаторенального синдрома, чаще при преренальной ОПП	Зависит от срока давности болезни и момента диагностики. Может быть исходная ХБП (гипертоническая/диабетическая нефропатия)
Биохимический анализ крови	Гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия	Гипопротеинемия, гипоальбуминемия. Возможны гиперферментемия (АЛТ, АСТ, ГГТП), гипербилирубинемия	Возможна гиперхолестеринемия
Общий анализ крови	Ускоренное СОЭ, при аутоиммунных заболеваниях может быть анемия, тромбоцитопения, лейкопения	Тромбоцитопения	Сгущение крови: повышение гематокрита, снижение СОЭ
Коагулограмма	Может быть склонность к гиперкоагуляции	Гипокоагуляция (снижение ПТИ)	Не изменена или склонность к гиперкоагуляции
ЭхоКГ	Не характерны изменения	Не характерны изменения	Снижение ФВ <60%, диастолическая дисфункция, признаки ГЛЖ
ЭКГ	Не характерны изменения	Не характерны изменения	Признаки ГЛЖ

4) Тактика лечения:

- достижение полной или частичной ремиссии;
- ликвидация экстраренальных симптомов (АГ, отеки) и осложнений (электролитные нарушения, инфекции, нефротический криз);
- замедление прогрессирования ХБП и отдаление ее терминальной стадии (диализ, трансплантация почки).

Немедикаментозное лечение:

Режим:

Немедикаментозное лечение:

- режим III;
- постельный при тяжелом состоянии пациента и наличии осложнений;
- дозированная физическая активность по 30 минут 5 раз в неделю;
- отказ от курения;
- отказ от алкоголя.

Диета:

- сбалансированная, адекватное введение белка (1,5–2 г/кг), калораж по возрасту;
- при наличии отеков и АГ – ограничение употребления натрия хлорида (поваренной соли) <1–2 г/сут;
- мониторинг уровня протеинурии по тест-полоскам 1 раз в 1–2 недели, регулярное измерение АД;
- при нарастании протеинурии (рецидиве) определение протеин/креатининового коэффициента (для расчета суточной протеинурии) и коррекция иммуносупрессивной терапии;
- при резистентности к проводимой иммуносупрессивной терапии проведение повторной биопсии почки в условиях стационара.

Медикаментозное лечение:

При наличии персистирующей гломерулярной гематурии без/с протеинурией до 1 г/сут. показана

нефропротективная терапия в виде антигипертензивных препаратов из группы иАПФ или БРА [1] [УД – А].

Патогенетическая терапия хронического гломерулонефрита (нефротический синдром, хронический нефритический синдром) отличается в зависимости от морфологического варианта гломерулонефрита, поэтому правомочна только после проведения биопсии почки, верификации морфологического диагноза и должна продолжаться в амбулаторных условиях.

Терапия незначительных гломерулярных нарушений. Этот морфологический вариант (гломерулонефрит с минимальными изменениями – ГНМИ) встречается в 10–20% биопсии при НС у взрослых, тогда как у детей является причиной НС в 80% случаев. Поэтому, если в детской практике проведение биопсии почки требуется лишь при стероид-резистентности, тогда как у взрослых проведение биопсии почки требуется уже в дебюте НС.

Лечение дебюта. Метилпреднизолон 0,6–0,8 мг/кг/сут. или преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут. (максимальные суточные дозы 64 и 80 мг, соответственно) в течение 6–8 недель (предпочтительнее длительное назначение до 12–16 недель) в виде однократного приема в утреннее время, после приема завтрака (Уровень 1В). По достижении полной или частичной ремиссии – снижение дозы преднизолона на 5 мг каждые 3–4 дня до достижения дозы преднизолона 20–30 мг/сут. Последующие 2–3 месяца прием преднизолона в альтернирующем режиме, т.е. через день с постепенным снижением дозы по 5 мг каждые 1–2 недели, до достижения 10 мг (Уровень 2В). Последующее снижение дозы по 2,5 мг каждые 1–2 недели при альтернирующей схеме приема до полной отмены [4–6].

Более быстрое снижение дозы преднизолона возможно при появлении нежелательных явлений стероидной терапии.

Пациенты, не достигшие полной или частичной ремиссии после приема полной дозы в течение 16 недель, определяются как стероид-резистентные и требуют комбинированной терапии циклоспорином А и минимальной дозой преднизолона 0,15–0,2 мг/кг/сут. [5, 7–9] [УД – А].

Лечение рецидива. У 50–75% пациентов, ответивших на стероидную терапию, встречаются рецидивы. При рецидиве назначается Преднизолон в дозе 60 максимум 80 мг/сут. в течение 4-х недель с последующим снижением по 5 мг каждые 3–5 дней до полной отмены в течение 1–2 мес. [7, 8].

При частых (3 и более в течение 1 года) рецидивах или стероид-зависимой (рецидив на фоне приема стероидов) форме используется комбинированная терапия: низкие дозы преднизолона 0,15–0,20 мг/кг/сут. + один из следующих групп препаратов: алкилирующие агенты (циклофосфамид), антиметаболиты (микофеноловая кислота, мофетила микрофенолат), ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин А или Такролимус) [10]

[УД – А].

Циклофосфамид 2 мг/кг/сут., внутрь в течение 8–12 нед., под контролем числа лейкоцитов (не менее $3 \times 10^9/\text{л}$) + профилактика геморрагического цистита (месна) [10, 11].

Циклоспорин А микроэмульсионная форма в дозе 3 мг/кг/сут., внутрь в 2 приема, не микроэмульсионная форма в дозе 4–5 мг/кг/сут., внутрь в 2 приема, при целевой С0 концентрации 100–200 нг/мл в течение 18–24 месяцев и более (Уровень 2В) [8–11]. Микофеноловая кислота, внутрь в дозе 540–720 мг × 2 раза или мофетила микрофенолат внутрь в дозе 750–1000 мг × 2 раза в день в течение 6–26 месяцев [8]. Ритуксимаб – химерическое моноклональное антитело, используется для лечения различных морфологических вариантов НС. Рекомендуются лишь при отсутствии эффекта от вышеприведенной терапии. Назначается в дозе 375 мг/м² поверхности тела, 1 раз в неделю, всего №4, внутривенно, капельно после премедикации [УД – В].

При стероид-резистентности рекомендуется проведение повторной биопсии (так как не исключается трансформация в ФСГС).

При персистирующем НС несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию должны назначаться иАПФ или БРА, диуретики (петлевые + тиазидоподобные + антагонисты альдостерона), статины, антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины) для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Лечение очаговых и сегментарных гломерулярных повреждений (ФСГС). ФСГС бывает первичным и вторичным. Поэтому необходимо внимательно собрать анамнез и провести дополнительные исследования для поиска/исключения ФСГС, ассоциированного с ВГ-В, С, с ВИЧ и другими состояниями.

При установлении ФСГС в иммуносупрессивной терапии не нуждаются (Уровень 2В):

- пациенты с диагностированной ФСГС, нормальной функцией почек и протеинурией менее 3,0 г/сут. (существует возможность спонтанной ремиссии);
- пациенты со сниженной функцией почек и с протеинурией менее 3,0 г/сут. (не исключается, что эти пациенты к моменту диагностики ФСГС имеют снижение уровня протеинурии по сравнению с предыдущим недиагностированным периодом) [12].

Пациентам без противопоказаний к стероидной терапии назначается Метилпреднизолон или Преднизолон (Уровень 1А) в дозе 1 мг/кг/сут. (максимум 80 мг/сут.), внутрь. Длительность приема и начало снижения дозы зависят от скорости достижения полной или частичной ремиссии. Пациентам с сопутствующими заболеваниями (тяжелый остеопороз, диабет, ожирение) инициальную терапию мы рекомендуем начинать с комбинации (Уровень 2В) низкой дозы Преднизолона (0,15–0,20 мг/кг/сут., максимум 15 мг/сут.) + Циклоспорин (2–4 мг/кг/сут.,

разделенных на 2 приема) или Такролимус (4 мг/сут., внутрь, разделенных на 2 приема). Целевой уровень концентрации С0 циклоспорина в сыворотке крови 100–175 нг/мл, такролимуса 4–7 нг/мл [13–15].

При СКФ <40 мл/мин. применение ингибиторов кальциневрина не рекомендуется по причине их нефротоксичности.

Для всех пациентов с ФСГС рекомендуется назначение нефропротективной терапии иАПФ или БРА (Уровень 1В).

Пациентам с НС и ХБП рекомендуется назначение статинов (Уровень 2В). Пациентов, получающих терапию циклоспорином и статинами, необходимо мониторировать на предмет рабдомиолиза (при взаимодействии циклоспорина и статинов) [16–18].

Лечение диффузного мембранозного гломерулонефрита. Мембранозная нефропатия (МН) является наиболее частой причиной НС у взрослых и может выявляться в 30–50% биопсированных случаев. Причиной вторичной МН могут быть инфекции (ВГ-В, С, опухолевые заболевания, в частности неходжкинские лимфомы и др., лекарства, системные заболевания). Поэтому прежде чем приступить к патогенетической терапии, необходимо провести дополнительные исследования для поиска/исключения вышеназванных причин вторичной МН. В течение МН может наблюдаться спонтанная полная ремиссия протеинурии в 5–30% случаев в течение 5 лет [18–19], частичная ремиссия – в 25–40% в течение 5 лет [16]. Терминальная стадия ХБП у нелеченных пациентов отмечается в 14% в течение 5 лет, 35% в течение 10 лет и 41% в течение 15 лет [20].

Поэтому иммуносупрессивную терапию необходимо начинать лишь в случаях необъяснимых причин повышения креатинина сыворотки крови, суточной протеинурии >4 г/сут.

Иммуносупрессивная терапия включает чередование кортикостероидов (преднизолон 0,5 мг/кг/сут. или метилпреднизолон 0,4 мг/кг/сут.) в месяцы 1, 3, 5, начиная с пульс-терапии в начале каждого месяца + циклофосфамид в дозе 2–2,5 мг/кг/сут., внутрь, в месяцы 2, 4, 6. Альтернативой являются ингибиторы кальциневрина (циклоспорин или такролимус, дозировки как и при ФСГС) в сочетании с минимальной дозой преднизолона (метилпреднизолона). ЦФ предпочтителен в случаях снижения СКФ <30%, в других ситуациях предпочтительно начинать с ингибиторов кальциневрина (циклоспорина, как наиболее изученного препарата при МН, по сравнению с такролимусом). Длительность лечения ИКН составляет 18–24 и более месяцев.

При отсутствии эффекта возможно применение ритуксимаба в аналогичной дозе и длительности, как и при ГНМИ.

В качестве неиммуносупрессивной терапии следует применять иАПФ, БРА, статины, диурети-

ки (петлевые, тиазидоподобные, антагонисты альдостерона в маленькой дозе 12,5–25 мг/сут.), препараты для профилактики тромбоэмболических осложнений (НМГ в профилактической или терапевтической дозе).

Лечение диффузного мезангиального пролиферативного гломерулонефрита. Первая линия терапии включает нефропротективную терапию иАПФ или БРА, статины при повышении ЛПНП [УД – А]. Лечение Ig-A-нефропатии иммуносупрессантами проводится в случае протеинурии >1,0 г/сут., повышения креатинина крови и морфологических признаках активности (пролиферативные и некротизирующие изменения клубочков) при биопсии [24–29]. Иммуносупрессивная терапия, монотерапия кортикостероидами, а при быстро прогрессирующем течении и находке полулуний при нефробиопсии требуется проведение комбинированной иммуносупрессивной терапии кортикостероидами в дебюте в виде пульс-терапии 15 мг/кг веса в/в капельно №3, затем внутрь в дозе 1 мг/кг/сут. 60 дней, затем 0,6 мг/кг/сут. 60 дней, затем 0,3 мг/кг/сут. 60 дней + циклофосфамид 0,5 мг/м², в/в капельно ежемесячно в течение 6 месяцев. Во второй линии вместо циклофосфамида возможно применение микофеноловой кислоты или микофенолата мофетил (не забывать тератогенное действие и при планировании беременности отказаться от данной группы препаратов) [30–31].

Лечение диффузного мезангиокапиллярного гломерулонефрита (мембранопротективный гломерулонефрит – МПГН). Лечение первичного заболевания (гепатиты В и С). При МПГН 1 типа используют длительное лечение преднизолоном в альтернирующем режиме (30–60 мг/м²/48 час.). В некоторых исследованиях показана эффективность лечения микофенолатом мофетил [34–46].

Лечение отеков. Диуретики назначают при значительных отеках (назначение кортикостероидов обычно приводит к восстановлению диуреза на 5–10 день). Диуретики не назначают при рвоте, диарее, гиповолемии.

При длительно сохраняющихся отеках назначают фуросемид 1–3 мг/кг/сут. внутривенно 3 раза в день через равные промежутки времени или фуросемид 1–3 мг/кг/сут. внутривенно 3 раза в день. Для пациентов с рефрактерными отеками используется комбинация петлевых и тиазидоподобных диуретиков и/или калийсберегающих диуретиков (Спиронолактон), в тяжелых случаях – комбинация диуретиков и альбумина [17] [УД – А].

Другие медикаменты:

- антациды или блокаторы протонной помпы при появлении гастроинтестинальных симптомов;
- карбонат кальция (250–500 мг/сут.) длительно необходим, если терапия преднизолоном продолжается более 3 месяцев [УД – В] [15].

■ обычно нет необходимости коррекции гиперлипидемии у стероидчувствительных пациентов, так как она купируется после наступления ремиссии.

* при возникновении инфекционных осложнений, лечение проводится согласно рекомендациям соответствующих клинических протоколов диагностики и лечения.

При наличии *varicella zoster* однократное введение иммуноглобулина 400 мг/кг, внутривенно ацикловир (1500 мг/м²/сут.) 3 дня или внутрь 80 мг/кг/сут. 7–10 дней [16].

Тромбозы, имеется риск венозных, редко артериальных тромбозов. Применяются низкомолекулярные гепарины подкожно в течение длительного времени [17].

Артериальная гипертензия: иАПФ, блокаторы кальциевых каналов, β-блокаторы [18].

Гиповолемический шок бывает при назначении диуретиков, особенно когда имеется септицемия, диарея, рвота. Гиповолемический шок можно предположить при наличии разной интенсивности болей в животе, гипотензии, тахикардии, ознобе, в крови повышены уровни гематокрита, мочевины и мочевой кислоты. Восстанавливается путем срочных инфузий физиологических растворов из расчета 15–20 мл/кг 20–30 мин, можно повторно. Инфузия 10% раствора альбумина (10 мл/кг) или 20% раствора (0,5–1 г/кг) при отсутствии эффекта после двух болюсов физ. раствора.

Побочные эффекты кортикостероидов: повышенный аппетит, задержка роста, риск инфекций, гипертензия, деминерализация костей, повышение глюкозы крови, катаракта.

Перечень основных лекарственных средств:

Нефропротективная терапия – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Лизиноприл	5–10 мг	1–2 раза
Рамиприл	5–10 мг	1–2 раза
Фозиноприл	5–10 мг	1–2 раза
Периндоприл	2,5–5 мг	1–2 раза

Нефропротективная терапия – блокаторы ренин-ангиотензина II

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Лозартан	50–100 мг	1–2 раза
Валсартан	80–160 мг	1–2 раза
Кандесартан	8–16 мг	1–2 раза

Иммуносупрессивная терапия

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Метилпреднизолон	0,6–0,8 мг/кг/сут.	Утром в течение 6–8 недель
Преднизолон	0,5–1 мг/кг/сут.	Утром в течение 6–8 недель
Циклоспорином А	3 мг/кг/сут.	2 раза в день
Циклофосфамид	2–2,5 мг/кг/сут.	1 раз в день
Мофетила микофенолат	750–1000 мг	2 раза в день
Микофеноловая кислота	540–720 мг	

Диуретики

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Петлевые: фуросемид торасемид	1–3 мг/кг/сут. 5–10 мг	1 раз 1 раз
Тиазидоподобные: гипотиазид индапамид	25–100 мг 1,25–5 мг	1 раз 1 раз
Антагонисты: альдостерона спиронолактон	12,5–25 мг/сут.	1 раз

Антикоагулянты

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Гепарин натрия	2500–5000 МЕ	1–2 раза в день
Надропарин кальция	1000–5000 МЕ	1–2 раза в день
Эноксапарин натрия	1000–5000 МЕ	1–2 раза в день

Статины

Препараты	Разовая доза	Кратность введения
Розувастатин	10–20 мг	1 раз в день
Симвастатин	10–20 мг	1 раз в день
Аторвастатин	10–20 мг	1 раз в день

Перечень дополнительных лекарственных средств:

- ритуксимаб – доза 375 мг/м² поверхности тела, 1 раз в неделю, всего №4, внутривенно;
- альбумин 10% 200 мл, 20% 100 мл по потребности;
- антациды: Омепразол (Эзомепразол) 20 мг 2 раза в день;
- карбонат кальция 250–500 мг/сут.

5) **Показания для консультации специалистов:**

- онколога – при подозрении на паранеопластическую нефропатию;
- фтизиатра – при подозрении на специфический процесс;
- ревматолога – при подозрении на системное заболевание;
- окулиста – для осмотра глазного дна;
- хирурга – при нефротических кризах для исключения острой хирургической патологии;
- гепатолога – при HBV-, HCV-ассоциированных гломерулонефритах;
- невролога – при подозрении на нейролюпус, системный васкулит;
- гематолога – при подозрении на миеломную болезнь, болезнь легких цепей;
- инфекциониста – при длительной лихорадке, инфекциях.

6) **Профилактические мероприятия:**

Мониторинг состояния пациента: индивидуальная карта наблюдения пациента.

7) **Индикаторы эффективности лечения:**

- достижение полной/частичной ремиссии нефротического синдрома (купирование/уменьшение отеков, уменьшение протеинурии до 0,5 г/сутки вплоть до исчезновения протеинурии);
- замедление прогрессирования хронической болезни почек (стабильный уровень креатинина);
- отсутствие инфекционных и тромботических осложнений;

- уменьшение/отмена преднизолона.

12. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

10.1 Плановая госпитализация:

- дебют НС – для поиска возможных причин НС и верификации морфологического варианта поражения почек с последующим подбором этиотропной/патогенетической терапии;
- резистентность к стандартной иммуносупрессивной терапии.

10.2 Экстренная госпитализация:

- рецидив НС – для лечения рецидива и коррекции иммуносупрессивной терапии;
- осложнения – нефротический криз, инфекционные, тромботические, прогрессирующая почечная недостаточность;
- быстрое прогрессирование почечной недостаточности согласно критериям острого почечного повреждения.

13. Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи:

1) **Диагностические мероприятия:** оценка состояния с физикальным обследованием – измерение АД, ЧСС, аускультация.

2) **Медикаментозное лечение:**

Медикаментозное лечение, оказываемое на этапе скорой неотложной помощи (смотреть клинические протоколы по соответствующим нозологиям):

- лечение острой сердечной недостаточности (отек легких);
- купирование гипертонического, нефротического криза;
- диуретики при наличии перегрузки жидкостью.

14. Диагностика и лечение на стационарном уровне:

1) **Диагностические критерии на стационарном уровне:** смотрите пункт 9, подпункт 1.

2) Диагностический алгоритм:

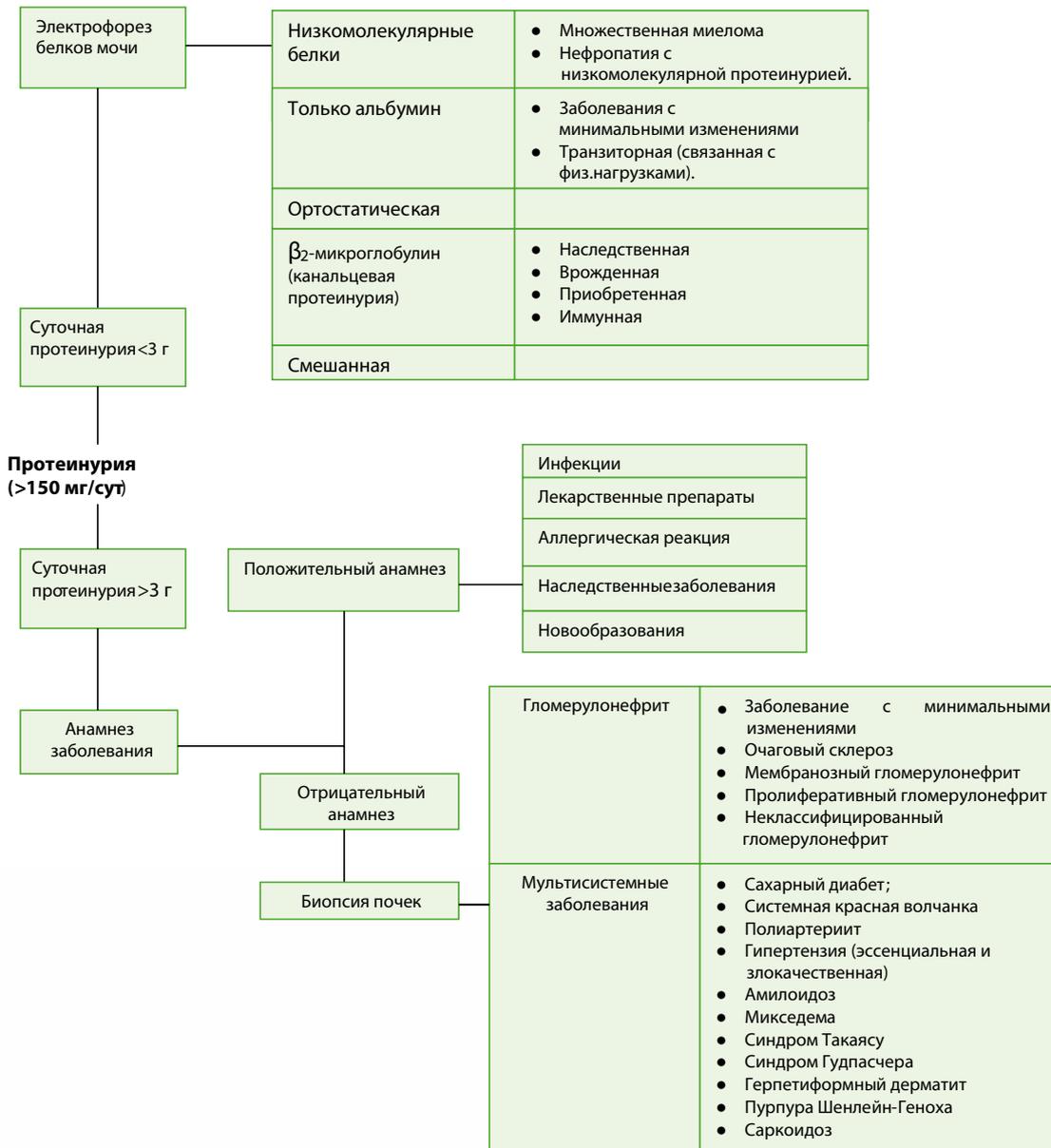


Схема 3.

3) Перечень основных диагностических мероприятий

- биопсия почки;
- морфологическая диагностика биоптата ткани почки:
 - а) световая микроскопия: гистохимия с окраской PAS, по Массону трихром, серебрение по Джонсу, Конго-красный на амилоид;
 - б) иммуногистохимия с набором реагентов первичных антител и вторичных антител, меченных пероксидазой хрена (CD);
 - в) иммунофлуоресценция с набором реагентов первичных антител, меченных флюорохромом;
- общий анализ крови – до и после биопсии почки;
- общий анализ мочи – до и после биопсии почки;
- суточная протеинурия или протеин/креатининовый, альбумин/креатининовый коэффициенты;
- УЗИ почек – после биопсии;

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- коагулограмма.
- электронная микроскопия биоптата ткани почки;
- криоглобулины в сыворотке крови;
- иммунологические методы исследования сыворотки крови: АСЛ-О, комплементы C3, C4, C50; ANA, anti-ds-DNA, p-, c-ANCA, С3-нефритический фактор, АТ к фосфолипидам, АТ к кардиолипину, анти-ГБМ-антитела, антитела к PLAR2;
- Д-димер;
- электрофорез белков мочи: альфа-2-макроглобулин, IgG, трансферрин, альбумин, альфа-1-микроглобулин, ретинол-связывающий протеин, бета-2-микроглобулин;
- иммунофиксация белков крови на парапротеины: М-градиент, IgG, IgA, IgM, каппа, ламбда;
- иммунофиксация белков мочи на парапротеины: Бенс-Джонса, IgG, IgA, IgM, каппа, ламбда;

- стеральная пункция;
- колоноскопия;
- ФГДС;
- рентген плоских костей черепа;
- КТ, МРТ брюшного, грудного сегментов, органов малого таза;
- УЗИ органов брюшной полости;
- УЗИ сосудов почек;
- аудиограмма;
- онкомаркеры: СА 15-3; СА 19-9; СА 72-4; СА 125; РЭА; АФП; Cyfra 21-1; NSE RackPack; белок S 100, ПСА;
- ПЦР на HBV, HCV, вирус Эпштейн-Барра, ЦМВ, парвовирус-В19;
- посев материала (моча, спинномозговая жидкость, мокрота) на микобактерии туберкулеза;
- ИФА антитела на гельминты и паразиты;
- токсикологические исследования: висмут, литий, параметадон, наркотические вещества (героин) в крови и моче.

5) **Тактика лечения:** смотрите пункт 9, подпункт 4.

Немедикаментозное лечение: смотрите пункт 9, подпункт 4.

Медикаментозное лечение: смотрите пункт 9, подпункт 4.

Другие виды лечения:

Гемодиализ, изолированная ультрафильтрация показаны при почечной недостаточности острого периода с развитием симптомов:

- гиперкалиемия >6,5 ммоль/л;
- гипергидратация резистентная к диуретической терапии и риском развития отека легких;
- метаболический ацидоз, рН<7,2;
- анурия более 1 суток;
- уремия (мочевина >30 ммоль/л) до выхода из критического состояния пациента.

Плазмаферез при ГУС, ТМА, системных васкулитах с повышением креатинина сыворотки крови >500 мкмоль/л, при криоглобулинемии, множественной миеломе, синдроме Гудпасчера – через день в течение 2-х недель непрерывным методом, с заменой 100% плазмы альбумином 10%.

6) **Показания для консультации специалистов:** смотрите пункт 9, подпункт 5.

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

- нефротический криз;
- острая сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность;
- острый ДВС синдром и другие виды коагулопатии при нефротическом синдроме;
- прогрессирующая острая почечная недостаточность на фоне нефротического синдрома;
- тяжесть состояния (олигоурия, азотемия, отеки);
- осложненная экстраренальная патология (гипертензивный криз, острое нарушение мозгового кровообращения, острая сердечная и/или печеночная недостаточность, сепсис и т.д.).

8) **Индикаторы эффективности лечения:** смотрите пункт 9, подпункт 7.

15. **Медицинская реабилитация:** нет.

16. **Паллиативная помощь:** нет.

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

АГ – артериальная гипертензия
 АНА – антинуклеарные антитела
 АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
 БКК – блокаторы кальциевых каналов
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
 иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ИГХ – иммуногистохимия
 ИКН – ингибиторы кальцинейрина
 ИФ – иммунофлюоресценция
 МКБ – международная классификация болезней
 МН – мембранозная нефропатия
 МНО – международное нормализованное отношение
 МПГН – мембранопротрофирующий гломерулонефрит
 НМГ – низкомолекулярные гепарины
 НС – нефротический синдром
 ОПП – острое почечное повреждение
 ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс
 ПТИ – протромбиновый индекс
 РКИ – рандомизированные клинические исследования
 СД – сахарный диабет
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЭКГ – электрокардиограмма
 ЭМ – электронная микроскопия

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

1) Туребеков Думан Кажыбаевич – доктор медицинских наук, доцент, врач-нефролог первой категории, заведующий отделением нефрологии и терапии ГКП на ПХВ «Городская больница №1» акимата, г. Астана, главный нефролог управления здравоохранения г. Астана;

2) Гайпов Абдужаппар Эркинович – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, врач-нефролог первой категории, руководитель отдела экстракорпоральной гемокоррекции АО «Национальный научный медицинский центр», генеральный секретарь РОО «Общество нефрологов, врачей диализа и трансплантологов»;

3) Худайбергенова Махира Сейдуалиевна – главный эксперт по клинической фармакологии АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии».

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

20. **Список рецензентов:** Сейсембеков Тельман Зейнулович – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2, АО «Медицинский университет Астана».

21. **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

Рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) по лечению и последующему наблюдению за мужчинами с симптомами нижних мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Matthias Oelke¹, Alexander Bachmann², Orelie Descazeaud³, Mark Emberton⁴, Stavros Gravas⁵, Martin C. Michel⁶, James N'Dow⁷, Jorgen Nordling⁸, Jean J. De la Rosette⁹

¹ Department of Urology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

² Department of Urology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

³ Department of Urology, Dupuytren Hospital, University of Limoges, Limoges, France

⁴ Division of Surgical and Interventional Science, University College London, London, UK

⁵ Department of Urology, University of Thessaly, Larissa, Greece

⁶ Department of Pharmacology, Johannes-Gutenberg-University, Mainz, Germany

⁷ Academic Urology Unit, University of Aberdeen, Aberdeen, UK

⁸ Department of Urology, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Herlev, Denmark

⁹ Department of Urology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

Руководство

Ключевые слова: ингибиторы 5 α -редуктазы, антагонисты α -адренергических рецепторов, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, биполярная трансуретральная резекция предстательной железы, инъекции ботулинового токсина, Десмопрессин, инъекции этанола, лазерная простатэктомия, симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей, антагонисты мускариновых рецепторов, открытая простатэктомия, ингибиторы фосфодиэстеразы, простатический стент, трансуретральное рассечение предстательной железы, трансуретральная резекция предстательной железы, трансуретральная микроволновая терапия, трансуретральная игольчатая абляция.

Цель: представить краткий обзор рекомендаций Европейской ассоциации урологов (EAU) 2013 г. по лечению и последующему наблюдению за мужчинами с симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей/симптомами нарушенного мочеиспускания (СНМП).

Сбор данных: мы провели поиск литературных источников в компьютерных базах данных с целью найти соответствующие статьи, опубликованные в период с 1966 г. по 31.10.2012. Для определения уровня доказательности каждой статьи и для присвоения класса рекомендаций для каждого режима терапии использовали Оксфордскую систему классификации (2001).

Обобщение данных: для мужчин с легкими симптомами подходит выжидательная тактика. Всем мужчинам с беспокоящими их СНМП необходимо предложить ре-

комендации по изменению образа жизни до проведения терапии или одновременно с проведением терапии. Мужчинам с беспокоящими их умеренными или тяжелыми СНМП быстро помогают α_1 -блокаторы. Для мужчин с увеличенной предстательной железой, особенно при ее объеме >40 мл, эффективны ингибиторы 5 α -редуктазы (5-ARI), которые постепенно уменьшают СНМП и вероятность задержки мочи или необходимость хирургического вмешательства. Для пациентов, у которых преобладают симптомы со стороны мочевого пузыря, следует рассмотреть вариант терапии антимиускариновыми препаратами. Ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа тадалафил может быстро уменьшить СНМП, причем его эффективность сравнима с α_1 -блокаторами; кроме того, тадалафил улучшает эректильную функцию. У мужчин с ноктурией по причине ночной полиурии можно применять Десмопрессин. Терапия аллокаторами и 5-ARI (у мужчин с увеличенной предстательной железой) или антимиускариновыми препаратами (с устойчивыми симптомами накопления) сочетает положительные эффекты обоих классов препаратов и обеспечивает большую эффективность. Хирургическое лечение назначают мужчинам с абсолютными показаниями или резистентными к терапии СНМП на фоне доброкачественной обструкции предстательной железы. В настоящее время стандартом терапии для мужчин с объемом предстательной железы 30–80 мл является трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРП), тогда как открытая операция или трансуретральная энуклеация гольмиевым лазером подходит для мужчин с предстательной железой >80 мл. Альтерна-

тива монополярной ТУРП включает биполярную ТУРП и трансуретральное рассечение предстательной железы (для желез <30 мл), а также лазерную терапию. Трансуретральная микроволновая терапия и трансуретральная иглочатая абляция представляют собой эффективные виды терапии с минимальной инвазивностью, для которых частота проведения повторных процедур выше, чем для ТУРП. Простатические стенты являются альтернативой катетеризации для мужчин, которым противопоказано оперативное лечение. Инъекции этанола или ботулинового токсина в предстательную железу пока являются экспериментальными видами терапии.

Выводы: настоящее руководство, ориентированное на симптомы, дает практические указания по лечению мужчин с СНМП. Полная версия доступна онлайн (www.uroweb.org/gls/pdf/12_Male_CHMP_RUS).

Примечания: 1. Адаптировано сотрудниками кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. 2. Статья доступна на веб-сайте www.sciencedirect.com. Домашняя страница журнала: www.europeanurology.com.

Введение

Появление симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей (СНМП) у мужчин традиционно считают связанным с увеличением предстательной железы. В процессе задействованы один или все из перечисленных далее механизмов: определяемая гистологически доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), доброкачественное увеличение предстательной железы (ВРЕ) или доброкачественная обструкция предстательной железы (ВРО). Однако в течение последнего десятилетия причинная связь между предстательной железой и патогенезом СНМП оказалась под вопросом [1]. Несмотря на то что увеличенная предстательная железа может повлиять на возникновение СНМП у части мужчин старше 40 лет, другие факторы не менее важны. На рисунке 1 указаны многие причины СНМП. У любого человека с жалобами на СНМП зачастую имеется несколько таких факторов. Многофакторный подход к этиологии СНМП заставил многих специалистов рассматривать весь мочевой тракт как единый функциональный отдел. Этот более широкий комплексный подход к патогенезу СНМП привел к изменению названия руководства (чтобы отразить изменение во взглядах) с «Руководства EAU (Европейской ассоциации урологов) по лечению СНМП, указывающим на ВРО (ДГПЖ)» [2] на более современное и точное название «Рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU) по лечению и последующему наблюдению за мужчинами с симптомами нижних мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы».

Так как пациенты обращаются к врачу с жалобами на СНМП, а не на подлежащие причины, связанные с предстательной железой, такие как ДГПЖ, данное обновленное руководство было написано с ориентацией на мужчин, которые жалуются на различные симптомы, связанные с наполнением мочевого пузыря,

опорожнением, и/или симптомы после опорожнения. Рекомендации в руководстве основаны на наиболее достоверных данных. Такие рекомендации применимы к мужчинам ≥ 40 лет, которые обращаются за профессиональной помощью при различных формах не нейрогенных доброкачественных СНМП, например, СНМП/ВРО, гиперактивность детрузора/гиперактивность мочевого пузыря (ГАМП) или ночная полиурия. Указания EAU по лечению СНМП на фоне неврологических заболеваний [3], недержания мочи [4], урогенитальных инфекций [5], камней в мочеточнике [6] или злокачественных заболеваний нижних мочевыводящих путей [7] опубликованы в других документах.

Сбор данных

Рекомендации в данном руководстве основаны на результатах поиска в литературных источниках с использованием статей на английском языке, опубликованных в базах данных PubMed/Medline, Web of Science и Cochrane, за период с 1966 г. по 31.10.2012, включая следующие термины для поиска: *симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, гиперактивность детрузора, гиперактивность мочевого пузыря, nocturia и ночная полиурия* в сочетании с различными режимами терапии, – и следующие ограничения поиска: *человек, взрослые мужчины, обзор, рандомизированные клинические исследования, клинические исследования и мета-анализ* (табл. 1). Каждая отобранная статья анализировалась отдельно с классификацией и присвоением уровня обоснованности (LE) в соответствии с системой классификации, модифицированной на основе классификации Оксфордского центра доказательной медицины в 2001 г. (табл. 2а) [8]. Подразделы для различных типов консервативной терапии, лекарственной и хирургической терапии представлены в виде однородного списка: 1) механизм действия; 2) доступные препараты с таблицей основных фармакокинетических характеристик (для данной статьи они представлены в таблице 3), 3) эффективность с таблицей исследований с самым большим LE; 4) переносимость и безопасность; 5) практические аспекты и 6) рекомендации, полученные из соответствующих статей с использованием рекомендаций (GR) в соответствии с системой классификации Оксфордского центра доказательной медицины (табл. 2б) [8]. Полный анализ литературных источников со всеми таблицами, рекомендациями и выводами представлен онлайн на домашней странице EAU (www.uroweb.org/gls/pdf/12_Male_CHMP.pdf); в данной статье представлен краткий обзор таких анализов и список всех LE и GR для проанализированных видов терапии в одной таблице (табл. 4).

В группу специалистов, составивших руководство, входили урологи, фармаколог, а также эпидемиолог и специалист по статистике, которые работали над указаниями в течение 6 лет. Руководство написано в первую очередь для урологов, но его также могут исполь-

зывать терапевты, пациенты или другие заинтересованные лица. Рабочая группа намеревается обновлять содержание и рекомендации в соответствии с приведенной структурой и системой классификации каждые 2 года.

Руководство Европейской ассоциации урологов (EAU) по не нейрогенным СНМП у мужчин в основном касается СНМП на фоне доброкачественного увеличения предстательной железы (ВРЕ) или доброкачественной обструкции предстательной железы (ВРО), гиперактивности детрузора или гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП), а также ноктурии по причине ночной полиурии. Другие причины СНМП у мужчин описаны в отдельном руководстве EAU [3–7].

Обобщение данных

3.1. Консервативная тактика

Многих мужчин с СНМП симптомы беспокоят недостаточно, чтобы начать лекарственную терапию или провести хирургическую операцию. Для большинства

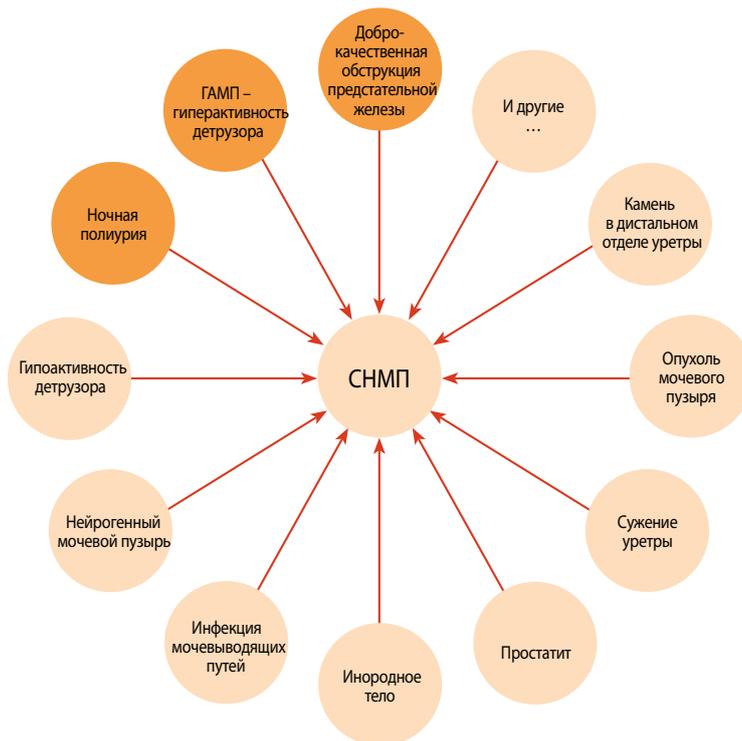


Рисунок 1. Многофакторная этиология симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей (СНМП)

Таблица 1. Методология поиска литературных источников

Базы данных:	PubMed/Medline (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) Web of Science (http://apps.webofknowledge.com) Cochrane (http://www.cochrane.org/)
Язык:	Английский
Поиск:	С 01.02.2012 по октябрь 2012

Таблица 2(а). Уровень обоснованности и (б) класс рекомендаций, модифицированные на основе классификации Оксфордского центра доказательной медицины [8]

а	
Уровень обоснованности	Тип обоснования
1a	Доказательства, полученные в мета-анализе рандомизированных исследований
1b	Доказательства, полученные хотя бы в 1 рандомизированном исследовании
2a	Доказательства, полученные в 1 контролируемом исследовании с надлежащим дизайном без рандомизации
2b	Доказательства, полученные хотя бы в 1 «квазиэкспериментальном» исследовании другого типа с надлежащим дизайном
3	Доказательства, полученные в неэкспериментальных исследованиях с надлежащим дизайном, таких как сравнительные или корреляционные исследования и описания клинических серий
4	Доказательства, полученные из отчетов или решений экспертных комиссий или из опыта соответствующих признанных специалистов
б	
Класс	Рекомендация
A	На основании клинических исследований надлежащего качества и стабильности, в которых изучали особые рекомендации, включая хотя бы 1 рандомизированное исследование
B	На основании клинических исследований, проведенных надлежащим образом, но без включения рандомизированных клинических исследований
C	Рекомендация, несмотря на отсутствие непосредственно применимых результатов клинических исследований надлежащего качества

таких мужчин подходит консервативный метод, известный как тактика выжидания (WW). Для всех мужчин с СНМП перед началом любой терапии необходимо провести обследование. Целью такого обследования является определение степени тяжести СНМП и выявление мужчин с т.н. неосложненными СНМП, которые не представляют угрозы для продолжительности жизни, от мужчин с менее частым проявлением осложненных СНМП, которые могут влиять на продолжительность жизни. Мужчинам с легкими или умеренными неосложненными СНМП, которых не беспокоят симптомы, подходит динамическое наблюдение. Такой метод обычно включает следующие составляющие: обучение, убеждение, рекомендации по образу жизни и периодический мониторинг [9–12], которые в свою очередь включают:

- снижение употребления жидкости в определенные моменты времени, чтобы уменьшить частоту мочеиспускания в неподходящих ситуациях (например, ночью или в общественных местах);
- избегание или снижение потребления кофеина или алкоголя, которые могут оказывать диуретическое и раздражающее действие, увеличивая, таким образом, экскрецию жидкости и частоту и степень неотложности мочеиспускания, а также ноктурию;
- применение техники расслабления и двойного мочеиспускания;
- массажирование уретры для предотвращения подтекания после окончания мочеиспускания;
- отвлекающие методы, такие как сдавливание полового члена, дыхательные упражнения, надавливание в области промежности и психологические приемы, чтобы отвлечь мысли от мочевого пузыря и туалета, могут помочь контролировать симптомы наполнения;
- тренировка мочевого пузыря, которая поощряет мужчин сдерживаться при сенсорных позывах для увеличения емкости мочевого пузыря и времени между мочеиспусканиями;
- пересмотр принимаемых лекарственных препаратов и оптимизация времени приема или замещение одних препаратов другими, которые оказывают меньшее воздействие на мочевыделительную систему. В особенности данные рекомендации касаются диуретиков;
- предоставление необходимой помощи при снижении подвижности или нарушении психического статуса;
- терапия запоров.

3.2. Лекарственная терапия

3.2.1. Антагонисты α_1 -адренергических рецепторов (α_1 -блокаторы)

3.2.1.1. Механизм действия. Сокращение предстательной железы у человека опос-

редовано в основном, если не исключительно, α_{1A} -адренергическими рецепторами [13]. α_1 -адренергические рецепторы в кровеносных сосудах, других непростатических гладкомышечных клетках и центральной нервной системе считаются медиаторами нежелательных явлений при терапии α_1 -блокаторами, причем, по-видимому, в их развитии участвуют все 3 подтипа рецепторов (α_{1A} , α_{1B} и α_{1D}). В данной концепции предпочтение отдается α_{1A} -селективным блокаторам.

3.2.1.2. Доступные препараты. В настоящее время широко применяются 5 типов α_1 -блокаторов: альфузозин, доксазозин, силодозин, тамсулозин и теразозин (табл. 3). В некоторых странах также доступны индорамин и нафтопидил, но они не рассматриваются в данном руководстве.

3.2.1.3. Эффективность. Непрямые сравнения между α_1 -блокаторами и ограниченные прямые сравнения показывают, что все α_1 -блокаторы обладают сходной эффективностью в надлежащих дозах [14]. Несмотря на то что для полного проявления таких улучшений необходимо несколько недель, препараты демонстрировали значительно большую эффективность по сравнению с плацебо уже в течение нескольких часов или нескольких дней после начала терапии. α_1 -блокаторы обладают сходной эффективностью, которая выражается в процентном улучшении балла по Международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы (IPSS), у пациентов с легкими, умеренными или тяжелыми СНМП [15]. В ходе контролируемых исследований было показано, что обычно α_1 -блокаторы снижают балл IPSS после вводного режима с применением плацебо приблизительно на 30–40% и увеличивают максимальную скорость потока мочи (Q_{max}) примерно на 20–25%. В ходе открытых исследований (без вводного периода) было зарегистрировано улучшение балла IPSS до 50% и увеличение Q_{max} до 40%. α_1 -блокаторы способны уменьшать как симптомы накопления, так и симптомы опорожнения. Размер предстательной железы не влиял на эффективность α_1 -блокаторов в исследованиях с периодом последующего наблюдения <1 года, однако в долгосрочных исследованиях эффективность была выше у пациентов с небольшой предстательной железой (<40 мл) по сравнению с пациентами с большим размером железы [16–19]. Эффективность α_1 -блокаторов сходна во всех возрастных группах [15]. α_1 -блокаторы не уменьшают размер предстательной железы и не предотвращают острую задержку мочи в ходе долгосрочных исследований [16–18, 20], поэтому некоторым пациентам требуется хирургическое лечение. Тем не менее снижение балла IPSS и улучшение Q_{max} при терапии α_1 -блокаторами поддерживаются по крайней мере в течение 4 лет.

Таблица 3. Основные фармакокинетические характеристики и стандартные дозы лекарственных препаратов, зарегистрированных в Европе для терапии симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей

Препарат, класс	t_{max} , ч.	$t_{1/2}$, ч.	Рекомендованная суточная доза
Агонисты α_1-адренергических признаков или симптомов ДГПЖ рецепторов (для терапии)			
Альфузозин НВ	1,5	4–6	3×2,5 мг
Альфузозин ЗВ	3	8	2×5 мг
Альфузозин XL	9	11	1×10 мг
Доксазозин НВ	2–3	20	1×2–8 мг
Доксазозин GITS	8–12	20	1×4–8 мг
Силодозин	2,5	11–18	1×4–8 мг
Тамсулозин МВ	6	10–13	1×0,4 мг
Тамсулозин ОСАС	4–6	14–15	1×0,4 мг
Теразозин	1–2	8–14	1×5–10 мг
Ингибиторы 5α-редуктазы (для терапии доброкачественного увеличения предстательной железы на фоне ДГПЖ)			
Дутастерид	1–3	3–5 нед.	1×0,5 мг
Финастерид	2	6–8	1×5 мг
Антимускариновые препараты (для терапии ГАМП/симптомов наполнения)			
Дарифенацин	7	12	1×7,5–15 мг
Фезотеродин	5	7	1×4–8 мг
Оксибутинин НВ	0,5–1	2–4	3–4×2,5–5 мг
Оксибутинин ПВ	5	16	2–3×5 мг
Пропиверин	2,5	13	2–3×15 мг
Пропиверин ПВ	10	20	1×30 мг
Солифенацин	3–8	45–68	1×5–10 мг
Толтеродин НВ	1–3	2–10	2×1–2 мг
Толтеродин ПВ	4	6–10	1×4 мг
Троспий НВ	5	18	2×20 мг
Троспий ПВ	5	36	1×60 мг
Аналоги вазопрессина (для терапии ночной полиурии)			
Десмопрессин в таблетках	1–2	3	1×0,1–0,4 мг перорально перед сном
Десмопрессин, лиофилизат для перорального приема (рассасывание)	0,5–2	2,8	1×60–240 мкг* под язык перед сном
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (для терапии признаков или симптомов ДГПЖ с эректильной дисфункцией или без эректильной дисфункции)			
Тадалафил	2 (0,5–12)	17,5	1×5 мг

Примечание. ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ПВ – пролонгированное высвобождение; GITS – гастроинтестинальная терапевтическая система; НВ – немедленное высвобождение; СНМП – симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей; МВ – модифицированное высвобождение; ГАМП – гиперактивный мочевой пузырь; ОСАС – система контролируемой абсорбции при пероральном приеме; ЗВ – замедленное высвобождение; t_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме; $t_{1/2}$ – период полувыведения.

* Эквивалентно 0,1–0,4 мг при дозировании в таблетках.

Таблица 4. Уровень обоснованности и класс рекомендаций для различных видов терапии симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей у мужчин и последующего наблюдения

	LE	GR
Консервативная терапия: тактика выжидания		
Мужчинам с легкими симптомами подходит тактика выжидания	1b	A
Мужчинам с СНМП всегда следует давать рекомендации по образу жизни до начала терапии или одновременно с терапией	1b	A
Лекарственная терапия		
1. Мужчинам с умеренными или тяжелыми СНМП можно предложить терапию α -блокаторами	1a	A
2. Мужчинам с умеренными или тяжелыми СНМП и увеличенной предстательной железой (>40 мл) можно предложить терапию ингибиторами 5 α -редуктазы. Ингибиторы 5 α -редуктазы могут предотвратить прогрессирование заболевания до острой задержки мочи и необходимости оперативного вмешательства	1b	A
3. У мужчин с умеренными или тяжелыми СНМП и преимущественным проявлением симптомов накопления можно применять антагонисты мускариновых рецепторов	1b	B
У мужчин с ИВО – с осторожностью	4	C
4. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа снижают умеренные или тяжелые СНМП (накопления и опорожнения) у мужчин с эректильной дисфункцией или без эректильной дисфункции. В Европе для терапии мужчин с СНМП зарегистрирован только тадалафил (5 мг один раз в сутки)	1b	A
5. Для терапии ноктурии на фоне ночной полиурии можно применять аналоги вазопрессина	1b	A
6. Мужчинам с беспокоящими их умеренными или тяжелыми СНМП, увеличенной предстательной железой и снижением Q_{max} (мужчины, у которых вероятно прогрессирование заболевания) можно предложить сочетанную терапию α_1 -блокатором и ингибитором 5 α -редуктазы	1b	A
7. У пациентов с беспокоящими умеренными или тяжелыми СНМП можно применять сочетанную терапию α_1 -блокатором и антагонистом мускариновых рецепторов, если при монотерапии любым из препаратов облегчение симптомов наполнения является недостаточным	1b	B
При назначении сочетанной терапии мужчинам с ИВО следует проявлять осторожность	2b	B
Хирургическое лечение		
1. В настоящее время стандартной хирургической процедурой для мужчин с размером предстательной железы 30–80 мл и беспокоящими умеренными или тяжелыми СНМП на фоне ДГПЖ является М-ТУРП. М-ТУРП обеспечивает субъективное и объективное улучшение, которое превосходит улучшение при лекарственных или минимально инвазивных методах терапии	1a	A
Частота осложнений при М-ТУРП выше, чем при применении медицинских препаратов или других минимально инвазивных процедур	1a	A
При В-ТУРП результаты в краткосрочной и среднесрочной перспективе сравнимы с результатами при М-ТУРП	1a	A
В-ТУРП обладает более благоприятным профилем периоперационной безопасности по сравнению с М-ТУРП	1a	A
Предпочтительной терапией для мужчин с размером предстательной железы <30 мл без средней доли и с беспокоящими умеренными или тяжелыми СНМП на фоне ДГПЖ является ТУИП	1a	A
2. Предпочтительной терапией для мужчин с размером предстательной железы >80 мл и с беспокоящими умеренными или тяжелыми СНМП на фоне ДГПЖ, которым требуется хирургическое лечение, является открытая простатэктомия или энуклеация гольмиевым лазером	1b	A
Открытая простатэктомия является наиболее инвазивным хирургическим методом со значительной частотой осложнений	1b	A
3. При применении ТУМТ и ТУИА улучшение симптомов сравнимо с улучшением при ТУРП, но данные методы ассоциируются с более низкой частотой осложнений и меньшим улучшением характеристик скорости мочеиспускания	1a	A
Продолжительность эффекта выше при ТУРП, частота повторной терапии для которой ниже, чем для ТУМТ или ТУИА	1a	A

4. HoLEP и вапоризация предстательной железы лазером с длиной волны 532 нм являются альтернативами ТУРП для мужчин с умеренными или тяжелыми СНМП на фоне ДГПЖ, которые ведут к немедленному объективному и субъективному улучшению по сравнению с ТУРП	1a	A
Среднесрочные функциональные результаты при вапоризации предстательной железы лазером с длиной волны 532 нм сравнимы с ТУРП	1b	A
Долгосрочные функциональные результаты при HoLEP сравнимы с ТУРП/открытой простатэктомией	1b	A
Операции с диодным лазером приводят к краткосрочному объективному и субъективному улучшению	3	C
ThuVaRP является альтернативной ТУРП при небольшом и среднем размере предстательной железы	1b	A
ThuVER приводит к краткосрочному объективному и субъективному улучшению	3	C
Диодные и тулиевые лазеры считаются безопасными с точки зрения интраоперационной безопасности и гемостатических свойств	3	C
С точки зрения интраоперационной безопасности вапоризация лазером с длиной волны 532 нм превосходит ТУРП	1b	A
Для пациентов, получающих антикоагулянты, или для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений следует рассмотреть вапоризацию лазером с длиной волны 532 нм	3	B
5. Простатические стенты являются альтернативой катетеризации у мужчин, которым противопоказано хирургическое лечение	3	C
6. Инъекции этанола в предстательную железу для мужчин с умеренными или тяжелыми СНМП на фоне ДГПЖ пока являются экспериментальной терапией и должны применяться только в рамках клинических исследований	3	C
7. Инъекции ВТХ в предстательную железу для мужчин с беспокоящими их умеренными или тяжелыми СНМП на фоне ДГПЖ или мужчин с задержкой мочи пока являются экспериментальной терапией и должны применяться только в рамках клинических исследований	3	C
Последующее наблюдение		
Последующее наблюдение для всех консервативных, медикаментозных или оперативных видов терапии основано на эмпирических данных или теоретических соображениях, а не на научно обоснованных исследованиях	3–4	C

Примечание. ИВО – инфравезикальная обструкция; ВРО – доброкачественная обструкция предстательной железы; В-ТУРП – биполярная трансуретральная резекция предстательной железы; ВТХ – ботулиновый токсин; GR – класс рекомендаций; HoLEP – энуклеация гольмиевым лазером; LE – уровень обоснованности; СНМП – симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей; М-ТУРП – монополярная трансуретральная резекция предстательной железы; Q_{max} – максимальная скорость потока; ThuVER – вапоэнуклеация лазером на основе тулия-иттрия-алюминия-граната; ТУИП – трансуретральное рассечение предстательной железы; ТУМТ – трансуретральная микроволновая терапия; ТУИА – трансуретральная игольчатая абляция; ТУРП – трансуретральная резекция предстательной железы.

3.2.1.4. *Переносимость и безопасность.* На профиль переносимости определенных препаратов могут оказывать влияние распределение в тканях нижних мочевыводящих путей, селективность подтипа и фармакокинетический профиль определенных веществ. Наиболее частыми нежелательными явлениями при терапии α_1 -блокаторами являются астения, головокружение и (ортостатическая) гипотензия. В частности, пациенты с сопутствующим сердечно-сосудистым заболеванием и/или получающие препараты, которые оказывают влияние на сосуды, могут быть склонны к вазодилатации, опосредованной α_1 -блокаторами [21]. Напротив, частота гипотензии при применении α_{1A} -селективного блокатора силодозина сравнима с частотой при применении плацебо. Интраоперационный «синдром дряблой радужки» был открыт только в 2005 г. в контексте хирургического лечения катаракты [22]; при применении тамсулозина его риск наиболее высок. Согласно результатам систематиче-

ского обзора, α_1 -блокаторы не оказывают нежелательного влияния на либидо. Они оказывают небольшой положительный эффект в отношении эректильной функции, но иногда вызывают изменения эякуляции (т.е. снижение объема или отсутствие семенной жидкости при оргазме) [23]. При применении силодозина частота нарушений эякуляции наиболее высока; однако считается, что эффективность терапии СНМП увеличивается у пациентов с нарушенной эякуляцией [24].

3.2.15. *Практические рекомендации.* α_1 -блокаторы часто считаются терапией первой линии для мужчин с СНМП ввиду быстрого проявления эффекта, высокой эффективности, а также низкой частоты и степени тяжести нежелательных явлений. Перед операцией по поводу катаракты офтальмологу необходимо сообщить о предыдущей терапии α_1 -блокаторами.

3.2.2. *Ингибиторы 5 α -редуктазы*

3.2.2.1. *Механизм действия.* Ингибиторы

5 α -редуктазы (5-ARI) блокируют превращение тестостерона в дигидротестостерон в клетках стромы предстательной железы за счет ингибирования фермента 5 α -редуктазы и инициации апоптоза в эпителиальных клетках предстательной железы, что приводит к уменьшению размера предстательной железы примерно на 18–28% и снижению концентрации циркулирующего простатспецифического антигена (ПСА) на 50% через 6–12 мес. терапии [25, 26].

3.2.2.2. Доступные препараты. Для применения в клинической практике доступны дутастерид и финастерид (табл. 3). Финастерид ингибирует только 5 α -редуктазу 2-го типа, тогда как дутастерид ингибирует 5 α -редуктазу 1-го и 2-го типа с аналогичной эффективностью (двойной 5-ARI). Однако клиническая польза двойного ингибирования пока не ясна.

3.2.2.3. Эффективность. Клиническая эффективность по сравнению с плацебо наблюдается при минимальной продолжительности терапии ≥ 6 –12 мес. Через 2–4 года терапии 5-ARI снижают СНМП (IPSS) на 15–30%, снижают объем предстательной железы на 18–28% и увеличивают Q_{\max} на 1,5–2,0 мл/с. у пациентов с СНМП на фоне ДГПЖ. В ходе непрямого сравнения отдельных исследований и одного прямого сравнительного исследования было показано, что дутастерид и финастерид обладают сходной эффективностью при терапии СНМП [26, 27]. Снижение симптомов зависит от исходного размера предстательной железы и может не отличаться по эффективности от плацебо у пациентов с предстательной железой < 40 мл [28]. В сравнительных исследованиях с применением α_1 -блокаторов и в ходе проведенного недавно мета-анализа было показано, что 5-ARI снижают СНМП медленнее и что финастерид менее эффективен, чем доксазозин или теразозин, но обладает одинаковой эффективностью с тамсулозином [20, 29–31]. Долгосрочное исследование с применением дутастерида у мужчин с проявлением симптомов, объемом предстательной железы > 30 мл и повышенным риском прогрессирования заболевания показало, что дутастерид снижает СНМП у данных пациентов не менее эффективно, чем α_1 -блокатор тамсулозин [17, 18, 32]. Чем больше исходный объем предстательной железы (или концентрация ПСА в сыворотке), тем быстрее и заметнее проявляется преимущество дутастерида в отношении снижения симптомов. 5-ARI, но не α_1 -блокаторы, снижают долгосрочный риск (> 1 года) острой задержки мочи или необходимости хирургического лечения [20, 33, 34]. В ходе исследования долгосрочной эффективности и безопасности препарата Проскар через 4 года терапии финастеридом относительный риск острой задержки мочи (ОЗМ) снижался на 57%, а риск хирургического вмешательства – на 55% по сравнению с плацебо [34]. В исследовании лекарственной терапии симптомов со стороны предстательной железы (MTOPS) в группе финастерида было зарегистрировано значимое снижение риска ОЗМ и хирургического вмешательства по сравнению с плацебо (68 и 64% соответственно) [20]. Данные объединенного анализа рандомизированных исследований и последующего наблюдения в течение 2 лет показали, что терапия финастеридом

значимо снижала частоту ОЗМ на 57%, а хирургического вмешательства – на 34% по сравнению с плацебо у пациентов с умеренной симптоматической ДГПЖ [35].

Кроме того, дутастерид продемонстрировал эффективность в отношении снижения риска ОЗМ и хирургического вмешательства по поводу ДГПЖ. Объединенные данные исследований 3-й фазы показали снижение относительного риска ОЗМ (57%) и хирургического вмешательства (48%) по сравнению с плацебо через 2 года [36]. Кроме того, такое снижение сохранялось до 4 лет в ходе открытой фазы исследования [37].

3.2.2.4. Переносимость и безопасность. Наиболее значимые нежелательные эффекты связаны с половой функцией и включают снижение либидо, эректильную дисфункцию и, реже, нарушения эякуляции [18, 20]. Частота сексуальной дисфункции и других нежелательных явлений является низкой и уменьшается с увеличением продолжительности исследования. Гинекомастия (увеличение молочной железы, сопровождающееся болезненностью груди или сосков) развивается примерно у 1–2% пациентов.

Согласно данным 2 важных исследований химиопрофилактики рака предстательной железы (исследование профилактики рака предстательной железы PCPT и исследование снижения частоты выявления рака предстательной железы при применении дутастерида REDUCE), в группах приема 5-ARI наблюдается более высокая частота низкодифференцированного рака по сравнению с группами плацебо [38, 39]. Несмотря на отсутствие доказательств причинной связи между применением 5-ARI и низкодифференцированным раком предстательной железы у мужчин, получающих 5-ARI, необходимо регулярно контролировать ПСА. Необходимо оценивать любое подтвержденное увеличение ПСА в течение терапии 5-ARI.

3.2.2.5. Практические рекомендации. Терапию 5-ARI следует рекомендовать только мужчинам с беспокоящими их умеренными или тяжелыми СНМП и увеличенной предстательной железой (объем предстательной железы > 40 мл) или повышенной концентрацией ПСА ($> 1,4$ нг/мл). Из-за медленного проявления эффекта 5-ARI подходят только для долгосрочной терапии.

3.2.3. Антагонисты мускариновых рецепторов

3.2.3.1. Механизм действия. Мускариновые рецепторы экспрессируются с высокой плотностью на гладкомышечных клетках детрузора и других типах клеток, таких как эпителиальные клетки слюнных желез и предстательной железы, уротелиальные клетки мочевого пузыря или нервные клетки периферической или центральной нервной системы. Ингибирование мускариновых рецепторов снижает сокращения гладкомышечной клетки и порог чувствительности мочевого пузыря. Антимускариновые эффекты могут также вызываться или модулироваться уротелием и/или центральной нервной системой.

3.2.3.2. Доступные препараты. Для терапии ГАМП/симптомов наполнения у мужчин и женщин зарегистрированы следующие антагонисты мускариновых рецепторов: дарифенацин, фезотеродин, оксibuтинин, пропиверин, солифенацин, толтеродин и тропсия хлорид (табл. 3).

3.2.3.3. *Эффективность.* Антагонисты мускариновых рецепторов ранее тестировали в основном у женщин, т.к. считалось, что СНМП у женщин вызваны нарушениями со стороны мочевого пузыря и, следовательно, их необходимо лечить специфическими для мочевого пузыря препаратами. Было проведено 4 ретроспективных анализа (2 анализа с толтероидом продленного высвобождения, 1 анализ с солифенацином 5 мг и 1 анализ с фезотероидом 4 и 8 мг) данных из крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по терапии ГАМП у женщин и мужчин без предполагаемой инфравезикальной обструкции (ИВО); анализ касался только группы мужчин [40–43]. Было показано, что толтеродин может значительно снижать императивное недержание мочи, частоту мочеиспускания в дневное время или за 24 ч., а также мочеиспускание, связанное с неотложными позывами, и улучшать мнение пациента о терапии по сравнению с плацебо. Солифенацин значительно улучшал средний балл Опросника представлений пациента о функции мочевого пузыря, средний балл по ГАМП-q и общее представление о проблемах со стороны мочевого пузыря, а фезотеродин значительно увеличивал медиану процентного улучшения частоты мочеиспускания, эпизодов неотложных позывов и императивного недержания мочи (UUI), тогда как в значительно большем проценте случаев наблюдался ответ на терапию в отличие от плацебо. В ходе открытых исследований с применением толтероидина частота мочеиспускания в дневное время, ноктурии, императивного недержания и балл IPSS значительно снижались через 12–25 нед., по сравнению с исходными значениями [44, 45].

В ходе нескольких исследований изучали эффективность монотерапии антимускариновыми препаратами у мужчин с симптомами ИВО и ГАМП с неудовлетворительными результатами. В исследовании «Применение толтероидина и тамсулозина у мужчин с СНМП, включая ГАМП: оценка эффективности и безопасности» у пациентов, которые получали толтеродин в качестве монотерапии, наблюдалось значимое улучшение только в отношении императивного недержания, но не было показано какого-либо значимого улучшения в отношении неотложных позывов, балла IPSS (общего или по подшкале наполнения) и общего процента пациентов, которые сообщали о преимуществе терапии, по сравнению с плацебо [46]. Дальнейший анализ показал, что мужчины с концентрацией ПСА <1,3 нг/мл (меньший размер предстательной железы) могут получить пользу при применении антимускариновых препаратов [47]. В двух других исследованиях [44, 48] был зарегистрирован положительный эффект антимускариновых препаратов у пациентов с ГАМП и сопутствующей ИВО. В небольшом рандомизированном исследовании без плацебо у пациентов в группе пропиверина гидрохлорида наблюдалось улучшение частоты мочеиспускания и эпизодов неотложных позывов по сравнению с исходным уровнем [48]. В открытом исследовании толтеродин снижал среднюю частоту мочеиспусканий за 24 ч. и ноктурии, а балл Индекса симптомов Американской ассоциации урологов значительно улучшался [44].

3.2.3.4. *Переносимость и безопасность.* Антагонисты мускариновых рецепторов обычно хорошо переносятся. По сравнению с плацебо чаще наблюдаются следующие связанные с препаратом нежелательные явления: сухость во рту ($\leq 16\%$), запор ($\leq 4\%$), затруднения при мочеиспускании ($\leq 2\%$), назофарингит ($\leq 3\%$) и головокружение ($\leq 5\%$). Увеличение объема остаточной мочи (PVR) у мужчин без ИВО является минимальным и не отличается значимо от плацебо (0–5 мл по сравнению с изменением от -3,6 до 0 мл). Частота задержки мочи у мужчин без ВРО была сравнима с частотой при приеме плацебо в исследованиях толтероидина (0–1,3% по сравнению с 0–1,4%). Краткосрочная терапия антимускариновыми препаратами (толтеродин) у мужчин с ИВО считается безопасной [49].

3.2.3.5. *Практические рекомендации.* Несмотря на то что не все антимускариновые препараты были протестированы у пожилых мужчин с СНМП и симптомами ГАМП, велика вероятность, что все они будут иметь сходную эффективность и вызывать аналогичные нежелательные явления. Данных по долгосрочным исследованиям эффективности антагонистов мускариновых рецепторов у мужчин с СНМП пока нет; таким образом, эти препараты следует назначать с осторожностью, рекомендована регулярная оценка IPSS и объема остаточной мочи (PVR).

3.2.4. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

3.2.4.1. *Механизм действия.* Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5) увеличивают концентрацию и продлевают период активности внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата, снижая, таким образом, тонус гладкой мускулатуры детрузора, предстательной железы и уретры. Доминирующими ферментами в нижних мочевыводящих путях являются ФДЭ4 и ФДЭ5 [50]. Кроме того, оксид азота и ФДЭ5 могут также принимать участие в цикле мочеиспускания, ингибируя рефлекторные пути в спинном мозге и передачу нервного импульса в уретре, предстательной железе или мочевом пузыре [51]. Кроме того, была предложена гипотеза о том, что ингибиторы ФДЭ5 увеличивают кровоснабжение и насыщение кислородом в нижних мочевыводящих путях, но точный механизм действия ингибиторов ФДЭ5 пока не выяснен.

3.2.4.2. *Доступные препараты.* Несмотря на то, что 3 селективных пероральных ингибитора ФДЭ5 (силденафил, тадалафил и варденафил) были зарегистрированы в Европе для терапии эректильной дисфункции и прошли клинические исследования с участием мужчин с СНМП, только тадалафил (5 мг один раз в сутки) зарегистрирован для применения у мужчин с СНМП в Европе (табл. 3).

3.2.4.3. *Эффективность.* За последние несколько лет были опубликованы результаты рандомизированных клинических исследований эффективности всех 3 доступных ингибиторов ФДЭ5 для перорального приема. Проведенный недавно мета-анализ (3214 мужчин с медианой последующего наблюдения 12 нед.) показал, что монотерапия ингибитором ФДЭ5 приводила к значимому улучшению балла Международного индекса эректиль-

ной функции (ПЕФ) (+5,5) и IPSS (-2,8), но не улучшала значимо Q_{max} (0,00) по сравнению с плацебо [52].

Для тадалафила в дозировке 5 мг было показано, что он значимо снижает IPSS после вводного периода на 22–37% (4,7–6,6 балла IPSS; баллы IPSS по сравнению с плацебо: 2,1–4,4) [53, 54]. Значимое снижение СНМП (IPSS) при приеме тадалафила было отмечено уже через 1 нед. терапии. В последних рандомизированных исследованиях, которые не включены в упомянутый выше мета-анализ, впервые наблюдалось статистически значимое увеличение Q_{max} при приеме тадалафила по сравнению с плацебо (+2,4 мл/с) [54]. Тадалафил не оказывал значимого влияния на PVR.

Кроме того, исследовали комбинацию α -блокаторов и ингибиторов ФДЭ5. Мета-анализ 5 рандомизированных исследований с ограниченным числом пациентов и коротким периодом последующего наблюдения, в которых изучали комбинацию α -блокаторов и ингибиторов ФДЭ5 (2 исследования с тадалафилом 20 мг, 2 исследования с силденафилом 25 мг и 1 исследование с варденафилом 20 мг), по сравнению с монотерапией блокаторами α_1 -адренергических рецепторов, показал, что данная комбинация значимо улучшала Q_{max} (+1,5 мл/с), IPSS (-1,8) и ПЕФ (+3,6) по сравнению с монотерапией α -блокаторами [52]. Однако, т.к. зарегистрирован только тадалафил 5 мг, данные по комбинации ингибиторов ФДЭ5 и других препаратов для терапии СНМП считаются недостаточными.

3.2.4.4. Переносимость и безопасность. Ингибиторы ФДЭ5 чаще всего вызывают головную боль, боль в спине, головокружение и диспепсию. Ингибиторы ФДЭ5 противопоказаны пациентам, которые получают нитраты, активаторы калиевых каналов, никорандил или α_1 -блокаторы, доксазозин или теразозин. Кроме того, они противопоказаны пациентам с нестабильной стенокардией, пациентам, которые недавно перенесли инфаркт миокарда (<3 мес. назад) или инсульт (<6 мес. назад), пациентам с миокардиальной недостаточностью (стадия >2 по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), гипотензией, плохим контролем артериального давления, значительной печеночной или почечной недостаточностью или если при предыдущем применении ингибиторов ФДЭ5 наблюдалась передняя ишемическая оптическая нейропатия с внезапной потерей зрения.

3.2.4.5. Практические соображения. На сегодняшний день только тадалафил 5 мг для приема один раз в сутки был официально зарегистрирован для терапии СНМП у мужчин с эректильной дисфункцией или без эректильной дисфункции. Таким образом, в клинической практике для терапии мужчин с СНМП следует применять только тадалафил. Мета-анализ эффективности ингибиторов ФДЭ5 показал, что у более молодых мужчин с низким индексом массы тела и более тяжелыми СНМП наблюдается наибольшая польза при применении ингибиторов ФДЭ5 [52]. Опыт долгосрочного применения тадалафила у пациентов с СНМП ограничен одним исследованием, следовательно, оценить эффективность или переносимость препарата в течение периода более 1 года невозможно. В настоящий момент информация об

уменьшении размера предстательной железы ограничена и нет данных по замедлению прогрессирования заболелания.

3.2.5. Растительные препараты: фитотерапия

Растительные препараты получают из корней, семян, пыльцы, коры или плодов одного растения (монопредпараты); другие препараты сочетают в себе экстракты 2 или более растений в одной таблетке (комбинированные препараты). Наиболее широко применяются следующие растения: *Cucurbita pepo* (семена тыквы), *Hypoxis rooperi* (зелень африканского картофеля), *Pygeum africanum* (кора африканской сливы), *Secale cereale* (пыльца ржи), *Serenoa repens* (синонимы: *Sabal serrulata*; ягоды карликовой пальмы, пальма сереноа) и *Urtica dioica* (корни крапивы двудомной).

Разные производители используют различные методы экстракции, придают активным компонентам различные качественные и количественные характеристики или сочетают 2 или более растительных компонента в одной таблетке. Экстракты одного растения, производимые разными компаниями, не обязательно обладают идентичными биологическими или клиническими эффектами; следовательно, эффекты одного бренда нельзя распространить на другие препараты [55]. Кроме того, даже 2 разные серии одного производителя могут содержать разную концентрацию активных ингредиентов и оказывать различные биологические эффекты [56]. Таким образом, фармакокинетические свойства различных растительных экстрактов могут значительно отличаться.

Имеющиеся результаты мета-анализа Cochrane показывают, что (1) у мужчин, принимавших *Pygeum africanum*, вероятность улучшения симптомов была в 2 раза выше (однако в проанализированных исследованиях не использовали валидизированные опросники, например, IPSS), (2) у мужчин, принимавших *Secale cereale*, вероятность улучшения при приеме препарата была в 2 раза выше по сравнению с плацебо, (3) эффективность *Serenoa repens* не превышала эффективность плацебо, финастерида или тамсулозина согласно улучшению балла IPSS (сходное улучшение балла IPSS в исследованиях с финастеридом или тамсулозином можно интерпретировать как эквивалентность терапии) [57–59].

Комиссия, работавшая над руководством, не может дать определенных рекомендаций по фитотерапии для лечения СНМП у мужчин по причине гетерогенности данных препаратов, недостаточной нормативно-правовой базой и значительных методологических проблем, которые связаны с опубликованными исследованиями и мета-анализом.

3.2.6. Аналог вазопрессина: Десмопрессин

3.2.6.1. Механизм действия. Антидиуретический гормон аргинин-вазопрессин (AVP) играет ключевую роль в поддержании водного гомеостаза организма и контроле продукции мочи за счет связывания с рецептором V2 в почечных собирательных канальцах. AVP увеличивает реабсорбцию воды, а также осмоляльность мочи и снижает экскрецию воды, а также общий объем мочи. AVP можно применять для измерения объема экскретуемой мочи; однако AVP также проявляет сосудосу-

живающие/гипертензивные эффекты, опосредованные рецептором V1, и имеет очень короткий период полувыведения в сыворотке, что делает данный гормон непригодным для терапии ноктурии/ночной полиурии.

3.2.6.2. Доступные препараты. Десмопрессин является синтетическим аналогом AVP с высоким сродством к рецептору V2 и антидиуретическими свойствами, но не обладает значимым сродством к рецептору V1 и гипертензивными эффектами. Десмопрессин был одобрен в большинстве европейских стран для терапии ноктурии на фоне ночной полиурии у взрослых пациентов (табл. 3). Клинические эффекты, а именно снижение объема мочи и увеличение осмоляльности мочи, продолжают приблизительно 8–12 ч. [60].

3.2.6.3. Эффективность. В ходе базовых клинических исследований Десмопрессин значительно снижал диурез в ночное время приблизительно на 0,6–0,8 мл/мин. (-40%), снижал число мочеиспусканий за ночь приблизительно на 0,8–1,3 (-40%) и увеличивал время до первого мочеиспускания ночью примерно на 1,6–2,1 ч. Десмопрессин значительно снижал объем выделяемой мочи в ночное время и процент объема мочи, экскретируемого ночью [61–63].

Мета-анализ доступных РКИ показал, что Десмопрессин значительно снижал общее число ночных мочеиспусканий и увеличивал время спокойного сна по сравнению с плацебо. Однако данные РКИ проводились на гетерогенной популяции с различными дозировками [64].

3.2.6.4. Переносимость и безопасность. Наиболее частыми нежелательными явлениями в краткосрочных (<3 нед.) и долгосрочных (12 мес.) исследованиях были: головная боль, тошнота, диарея, боль в животе, головокружение, сухость во рту и гипонатриемия (концентрация натрия в сыворотке <130 ммоль/л). В долгосрочном исследовании наблюдались периферические отеки (2%) и гипертензия (5%) [63].

Гипонатриемия любой степени тяжести, не обязательно ассоциированная с симптомами, наблюдается у 5–7,6% пациентов вскоре после начала терапии [65, 66]. Риск развития гипонатриемии значительно ниже у мужчин и значительно повышается с возрастом, при низкой концентрации натрия в сыворотке на исходном уровне и при большем объеме мочи за 24 ч. на исходном уровне, скорректированном по массе тела [65]. Риск гипонатриемии у пациентов <65 лет составляет <1%, тогда как риск у пациентов старшего возраста увеличивается до 8% при нормальной концентрации натрия и до 75% у пациентов с низкой концентрацией натрия на исходном уровне [65]. Опубликованный недавно дополнительный анализ показывает, что прием Десмопрессина перорально в дозе 50–100 мкг (рассасывание) у мужчин является безопасным [67].

3.2.6.5. Практические соображения. Десмопрессин назначают пациентам с ноктурией на фоне ночной полиурии, препарат следует принимать 1 раз в сутки перед сном. Так как оптимальная доза для разных пациентов различна, терапию Десмопрессином следует начинать в низкой дозе (0,1 мг/сут.) и постепенно увеличивать ее каждую неделю до достижения максимальной эффек-

тивности. Максимальная рекомендованная пероральная суточная доза составляет 0,4 мг/сут. Пациентам следует избегать употребления жидкости по крайней мере в течение 1 ч. перед приемом Десмопрессина и в течение 8 ч. после дозирования. Следует проводить мониторинг концентрации натрия в сыворотке в 3-й и 7-й дни после начала терапии и затем на регулярной основе.

3.2.7. Сочетанная терапия

3.2.7.1. α_1 -блокаторы в сочетании с ингибиторами 5 α -редуктазы. Применение α_1 -блокатора в сочетании с 5-ARI направлено на сочетание различных эффектов обоих классов препаратов в отношении улучшения симптомов и предотвращения прогрессирования заболевания. Были получены результаты анализа данных за 4 года из исследования MTOPS, а также результаты за 2 и 4 года из исследований сочетанной терапии аводартом и тамсулозином (CombAT) [17, 18, 20]. В последнем исследовании принимали участие только пожилые мужчины с увеличенной предстательной железой и более высокими концентрациями ПСА в сыворотке, а, следовательно, исследование представляет мужчин с более высоким риском прогрессирования заболевания. В отличие от более ранних исследований с последующим наблюдением лишь в течение 6–12 мес., долгосрочные данные показали, что сочетанная терапия превосходит монотерапию в отношении снижения симптомов и улучшения Q_{max} [17, 18, 20]. В исследовании MTOPS было обнаружено, что риск долгосрочного клинического прогрессирования (в основном согласно увеличению IPSS) снижался на 66% при сочетанной терапии (по сравнению с плацебо) и еще больше при монотерапии финастеридом или доксазозином (34 и 39% соответственно) [20]. Кроме того, финастерид в качестве монотерапии или в сочетании с другими препаратами, но не доксазозин, значительно снижали риск ОЗМ и необходимость операции по поводу ДГПЖ в 4-летнем исследовании. В исследовании CombAT сочетанная терапия снижала риск ОЗМ на 67,8%, риск связанной с ДГПЖ хирургической операции на 70,6% и риск ухудшения симптомов на 41,3%, по сравнению с тамсулозином через 4 года [18].

Отмену α_1 -блокатора через 6–9 мес. сочетанной терапии исследовали в ходе РКИ и в ходе открытого многоцентрового исследования [68, 69]. Однако основным ограничением данных исследований являлась небольшая продолжительность последующего наблюдения после отмены терапии.

При сочетанной терапии наблюдались нежелательные явления, характерные для обоих классов препаратов [17, 18, 20]. α_1 -блокаторы в сочетании с 5-ARI следует назначать главным образом мужчинам с умеренными или тяжелыми СНМП, для которых существует риск прогрессирования заболевания (например, больший объем предстательной железы, более высокая концентрация ПСА, пожилой возраст), или если пациент согласен на долгосрочную терапию (>12 мес.).

3.2.7.2. α_1 -блокаторы в сочетании с антагонистами мускариновых рецепторов. Терапия α_1 -блокатором в сочетании с антагонистом мускаринового рецептора направлена на ингибирование как α_1 -адренергических

рецепторов, так и M_2 - и M_3 -рецепторов в нижних мочевыводящих путях и, таким образом, использует действие обоих классов препаратов для достижения синергического эффекта.

В ходе нескольких РКИ [70–75] и проспективных исследований оценивали эффективность сочетанной терапии α_1 -блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов как в качестве исходной терапии у мужчин с ГАМП и предполагаемой ВРО, так и в качестве дальнейшей терапии у мужчин с устойчивыми симптомами наполнения, несмотря на терапию α_1 -блокатором. Сочетанная терапия была более эффективной в отношении снижения частоты мочеиспусканий, ноктурии или балла IPSS по сравнению с монотерапией α_1 -блокаторами или плацебо. Сочетанная терапия значительно снижала число эпизодов ургентного недержания мочи и неотложных позывов, а также повышала качество жизни (QoL) [75]. Устойчивые СНМП при терапии α_1 -блокатором могут значительно снижаться при дополнительном применении антагониста мускариновых рецепторов, особенно при гиперактивности детрузора. Два систематических обзора (статистический анализ не приведен) исследований эффективности и безопасности антиму斯卡риновых препаратов (включая толтеродин, оксibuтинин, пропиперин, солифенацин, тропий и фезотеродин) для терапии СНМП, включая ГАМП у мужчин, подтвердили, что сочетанная терапия предлагает значительную пользу для данной популяции мужчин [76, 77].

При комбинированной терапии α_1 -блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов наблюдались нежелательные явления, характерные для обоих классов препаратов. Некоторые побочные эффекты (например, сухость во рту или отсутствие эякуляции) могут наблюдаться с повышенной частотой и не могут объясняться простым сложением частоты, характерной для обоих препаратов. В сочетанных исследованиях α_1 -блокаторов и антиму斯卡риновых препаратов, в которых измеряли PVR, было показано увеличение (но не значимое с клинической точки зрения) PVR, а риск ОЗМ был низким [76, 77]. В проведенном недавно РКИ изучали безопасность в отношении максимального давления детрузора и Q_{max} для сочетанной терапии солифенацином (6 и 9 мг) и тамсулозином у мужчин с СНМП и ИВО по сравнению с плацебо [78]. В конце терапии основные уродинамические показатели при сочетанном применении препаратов были не хуже, чем при приеме плацебо; Q_{max} увеличивалась по сравнению с плацебо [78].

Увеличение эффективности и качества жизни у пациентов, получающих терапию α_1 -блокаторами и антагонистами мускариновых рецепторов, скорее всего, объясняется классовыми эффектами. В исследованиях в качестве конечных точек использовали в основном симптомы наполнения, исследования имели короткую продолжительность и включали только мужчин с низким объемом остаточной мочи на исходном уровне. Таким образом, при сочетанной терапии рекомендовано измерение остаточной мочи для оценки увеличения ее объема или риска задержки мочи.

3.3. Хирургическое лечение

3.3.1. Трансуретральная резекция и трансуретральное рассечение предстательной железы

3.3.1.1. *Механизм действия.* Трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРП) направлена на резекцию ткани в переходной зоне предстательной железы для терапии СНМП на фоне ВРО. ТУРП пока считается стандартной хирургической процедурой для терапии СНМП на фоне ВРО при размере предстательной железы <80 мл. Трансуретральное рассечение предстательной железы (ТУИП) снижает ВРО за счет рассечения ткани простаты в зоне шейки мочевого пузыря без удаления тканей.

3.3.1.2. *Эффективность.* В 1999 г. был проведен мета-анализ 29 РКИ, который выявил среднее снижение СНМП на 70,6% и среднее увеличение Q_{max} на 125% после ТУРП [79]. Согласно проведенному недавно анализу 20 современных РКИ, результаты которых были опубликованы в период с 2005 по 2009 г., а максимальная продолжительность последующего наблюдения в которых составляла 5 лет, ТУРП приводила к значительному улучшению средней Q_{max} (+162%) и значимому снижению среднего балла IPSS (-70%), среднего балла качества жизни (-69%) и среднего объема остаточной мочи (-77%) [80]. Кроме того, ТУРП обеспечивает продолжительный клинический результат. В одном исследовании со средней продолжительностью периода последующего наблюдения 13 лет наблюдалось значимое и устойчивое снижение большинства симптомов и улучшение уродинамических параметров после ТУРП; субъективные и объективные неудачи были связаны скорее с гипоактивностью детрузора, чем с повторным развитием ВРО [81].

Мета-анализ 10 краткосрочных и долгосрочных РКИ, в которых сравнивали ТУРП и ТУИП, показал сходное улучшение СНМП и менее выраженное, но незначимое улучшение Q_{max} у пациентов после ТУИП с небольшим размером предстательной железы, но без увеличения средней доли предстательной железы [82].

Мета-анализ 6 исследований показал, что необходимость повторной операции наблюдается чаще после ТУИП (18,4%), чем после ТУРП (7,2%) (относительный риск 2,40) [82].

3.3.1.3. *Переносимость и безопасность.* Периоперационные осложнения включают смертность в течение первых 30 дней (0,1% после ТУРП), синдром водной интоксикации (<1,1% после ТУРП и 0% после ТУИП) и переливание крови (8,6% после ТУРП и незначительная частота после ТУИП) [79]. Сходные результаты по осложнениям ТУРП были выявлены в ходе анализа современных РКИ, в которых ТУРП применяли в качестве терапии сравнения: кровотечение с необходимостью переливания крови 2% (диапазон 0–9%), синдром водной интоксикации 0,8% (диапазон 0–5%), ОЗМ (диапазон 0–13,3%), задержка свертывания 4,9% (диапазон 0–39%) и инфекция мочевыводящих путей (ИМП) 4,1% (диапазон 0–22%) [80].

Долгосрочные осложнения включают недержание мочи (от 1,8% после ТУИП до 2,2% после ТУРП), задержку мочи и ИМП, стеноз шейки мочевого пузыря (4,7%

после ТУРП), сужение уретры (3,8% после ТУРП и 4,1% после ТУИП), ретроградную эякуляцию (65,4% после ТУРП и 18,2% после ТУИП) и эректильную дисфункцию (6,5% после ТУРП) [79].

3.3.1.4. Практические соображения. ТУРП и ТУИП эффективны в качестве первичной терапии у мужчин с умеренными или тяжелыми СНМП на фоне ВРО. Выбор между ТУРП и ТУИП должен основываться в первую очередь на объеме предстательной железы: при объеме предстательной железы <30 мл пациентам подходит ТУИП, при объеме предстательной железы 30–80 мл пациентам подходит ТУРП. Перед проведением ТУРП или ТУИП необходимо вылечить ИМП [83]. Исследования оптимального порогового значения не проводились, но частота осложнений возрастает с увеличением размера простаты [84]. Верхняя граница зависит от опыта хирурга, и чаще всего рекомендуется ограничение 80 мл.

3.3.2. Модификации трансуретральной резекции предстательной железы: биполярная резекция предстательной железы

3.3.2.1. Механизм действия. Биполярная ТУРП (В-ТУРП) не имеет основного недостатка монополярной ТУРП (М-ТУРП), т.е. позволяет проводить операцию с использованием физиологического раствора (NaCl 0,9%). В отличие от систем М-ТУРП в системах В-ТУРП энергия не проходит через тело пациента, чтобы достичь кожного электрода. Биполярная схема замыкается в месте резекции между активным и пассивным электродом, связанными с одним креплением на ректоскопе [85].

3.3.2.2. Эффективность и безопасность. В-ТУРП является наиболее активно и тщательно исследованной альтернативой М-ТУРП. Мета-анализ на основе 17 РКИ [86] показал, что нет клинически значимой разницы в краткосрочной (до 12 мес.) эффективности, частоте сужения уретры и сужения шейки мочевого пузыря, но В-ТУРП предпочтительнее благодаря более благоприятному профилю периоперационной безопасности (устранение ТУРП-синдрома; меньшее кровотечение, т.е. меньше задержка свертывания и частота переливания крови; короче продолжительность инфузии, катетеризации и, возможно, времени госпитализации) [86]. Два последующих мета-анализа на основе РКИ подтверждают такие выводы [80, 87], которые, несмотря на относительно низкое качество исследования, кажутся вполне надежными и на данный момент отражают наиболее достоверные данные. Современное обновление [88] мета-анализа выявило 16 дополнительных РКИ, результаты которых были опубликованы в течение последних 3 лет (33 РКИ; 3601 рандомизированный пациент). Обновление объединенных результатов еще не готово, но ни одно из РКИ в отдельности не поддерживает М-ТУРП [88]. Частота среднесрочных, краткосрочных и периоперационных осложнений не отличалась значительно между группами [89–91]. Влияние на общую половую функцию, эффективность и все остальные дополнительные показатели было сравнимо на протяжении последующего наблюдения [89–91]. В 7 РКИ, результа-

ты которых опубликованы на сегодняшний день, продолжительность последующего наблюдения составляла >12 мес. (диапазон 18–60 мес.), и не было показано различий по IPSS и Q_{\max} между В-ТУРП и М-ТУРП при промежуточной оценке [90, 92–97].

3.3.2.3. Практические соображения. В-ТУРП является привлекательной альтернативой М-ТУРП для пациентов с умеренными или тяжелыми СНМП на фоне ВРО, эффективность двух видов терапии является сходной, а периоперационные осложнения ниже для В-ТУРП [86]. Продолжительность улучшений при В-ТУРП была зарегистрирована в некоторых РКИ с продолжительностью последующего наблюдения >12 мес. Промежуточные результаты (до 5 лет) по безопасности/эффективности В-ТУРП сравнимы с результатами для М-ТУРП. На данный момент выбор В-ТУРП должен быть основан на наличии оборудования для проведения биполярной операции, опыте хирурга и предпочтении пациента.

3.3.3. Открытая простатэктомия

3.3.3.1. Механизм действия. Открытая простатэктомия является наиболее старым методом хирургического лечения умеренных и тяжелых СНМП на фоне ВРО. Удаление ткани предстательной железы устраняет ВРО и за счет этого уменьшает СНМП.

3.3.3.2. Эффективность. Открытая простатэктомия приводит к снижению СНМП на 63–86% (12,5–23,3 балла IPSS), улучшению балла IPSS-QoL на 60–87%, среднему увеличению Q_{\max} на 375% (диапазон: 88–677%; в абсолютных величинах +16,5–20,2 мл/с.) и снижению объема остаточной мочи на 86–98% [98, 99]. Эффективность сохраняется после долгосрочного наблюдения >5 лет.

3.3.3.3. Переносимость и безопасность. Периоперационные осложнения включают смертность (<0,25% в современных обзорах) и переливание крови (7–14%) [98, 99]. Долгосрочные осложнения включают недержание мочи ($\leq 10\%$) и стеноз шейки мочевого пузыря или стриктуру уретры (приблизительно 6%) [98, 100].

3.3.3.4. Практические соображения. Открытая простатэктомия является наиболее инвазивным, но и наиболее эффективным и надежным методом терапии СНМП/DPO. Только для гольмиевой энуклеации показаны аналогичные результаты, но с меньшей частотой осложнений [98, 100]. В отсутствие оборудования для эндоурологических операций и гольмиевого лазера открытая простатэктомия является предпочтительной хирургической процедурой для мужчин с объемом предстательной железы >80 мл с абсолютными показаниями к операции или с умеренными/тяжелыми СНМП на фоне ВРО, для которых неэффективна лекарственная терапия.

3.3.4. Трансуретральная микроволновая терапия

3.3.4.1. Механизм действия. Микроволновая термотерапия действует за счет микроволнового излучения через интрауретральную антенну для теплового воздействия на предстательную железу, которое приводит к разрушению тканей, апоптозу и денервации α -рецепторов, снижая таким образом ВРО и СНМП.

3.3.4.2. Эффективность. Хотя в 1 РКИ были получены сравнимые клинические результаты через 5 лет после трансуретральной микроволновой терапии (ТУМТ) или ТУРП [101], систематический обзор выявил, что ТУМТ немного менее эффективна, чем ТУРП, в отношении снижения СНМП [102]. Объединенный общий балл симптомов для ТУМТ снижался на 65% через 12 мес., по сравнению с 77% для ТУРП, что составляет взвешенную среднюю разность -1,0 в пользу ТУРП. При ТУРП наблюдалось большее улучшение Q_{\max} (119%), чем при ТУМТ (70%) с взвешенной средней разностью 5,08 мл/с в пользу ТУРП [102]. Кроме того, ТУМТ ассоциировалась с увеличением риска повторной терапии по поводу симптомов ДППЖ. После ТУМТ также улучшался балл симптомов IPSS (взвешенная средняя разность -4,20) и максимальная скорость потока (2,30 мл/с.) согласно 1 по сравнению с α -блокаторами [102].

3.3.4.3. Переносимость и безопасность. Терапия хорошо переносится, хотя у большинства пациентов наблюдается дискомфорт в области промежности и неотложные позывы к мочеиспусканию, и им требуется прием обезболивающих препаратов перед терапией или в течение терапии. В систематическом обзоре Cochrane для РКИ, которые сравнивали ТУРП и ТУМТ, было показано, что время катетеризации, частота дизурии/неотложных позывов и задержки мочи были значительно ниже при ТУРП, тогда как частота госпитализации, гематурии, задержки свертывания, переливаний, синдрома водной интоксикации и сужения уретры была значительно ниже при ТУМТ [102]. Частота сексуальной дисфункции и необходимости повторной терапии при сужении уретры или шейки мочевого пузыря была выше после ТУРП, чем после ТУМТ.

3.3.4.4. Практические соображения. Перед ТУМТ необходимо провести цистоскопию, чтобы определить наличие средней доли предстательной железы или недостаточность длины предстательной части уретры. Благодаря низкой пери- и послеоперационной частоте осложнений и отсутствию необходимости в анестезии ТУМТ является настоящей амбулаторной процедурой и представляет альтернативу для пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями и для пациентов, для которых анестезия представляет риск и которым не подходит инвазивная терапия [103]. Независимые показатели исходного уровня, прогнозирующие неблагоприятный исход, включают небольшой размер предстательной железы, умеренную или тяжелую ИВО и низкую энергию воздействия в течение процедуры [104]. Прогностические факторы для отдельных устройств не всегда можно применить для аппаратов других производителей.

3.3.5. Трансуретральная игольчатая абляция предстательной железы

3.3.5.1. Механизм действия. Аппарат для трансуретральной игольчатой абляции (ТУИА) воздействует низкими радиочастотами на предстательную железу через иглы, введенные в паренхиму предстательной железы через уретру. Энергия вызывает коагуляционный

некроз в переходной зоне предстательной железы, что приводит к уменьшению объема предстательной железы и снижению/разрешению ВРО.

3.3.5.2. Эффективность. Мета-анализ 2 рандомизированных исследований, 2 нерандомизированных протоколов и 10 исследований с 1-й группой, проведенных с использованием ТУИА, показал, что через 1 год после процедуры наблюдалось 50%-ное снижение среднего балла IPSS и 70%-ное улучшение Q_{\max} по сравнению с исходным уровнем [105]. Более новый мета-анализ 35 исследований (9 сравнительных, 26 несравнительных) подтвердил данные результаты [106]. ТУИА значительно улучшала балл IPSS и Q_{\max} по сравнению с исходным уровнем, но по сравнению с ТУРП такое улучшение через 12 мес. было значимо ниже. Средняя разница между ТУРП и ТУИА составила -4,72 и 5,9 мл/с для балла IPSS и Q_{\max} соответственно [106].

Частота необходимости повторной терапии для ТУИА выше, чем для ТУРП (отношение шансов (OR): 7,44 (2,47–22,43)). Общая частота повторной терапии после ТУИА составила 19,1% (95% доверительный интервал (ДИ): 18,7–39,7) согласно результатам 17 несравнительных исследований [106].

3.3.5.3. Переносимость и безопасность. Послеоперационная задержка мочи со средней продолжительностью 1–3 дня наблюдается у 13–42% пациентов; через 1 нед. у 90–95% пациентов не требуется катетеризация [107]. Симптомы наполнения мочевого пузыря часто наблюдаются в течение первых 4–6 нед. после операции [108]. ТУИА ассоциируется с меньшим числом нежелательных явлений по сравнению с ТУРП, включая легкую гематурию, инфекции мочевыводящих путей, стенозы, недержание мочи, эректильную дисфункцию и нарушения эякуляции (OR: 0,14; 95% ДИ: 0,05–0,41) [106].

3.3.5.4. Практические соображения. Процедуру ТУИА можно проводить как однодневное вмешательство под местной анестезией или с использованием седативных препаратов. ТУИА не подходит при размере предстательной железы >75 мл или изолированной обструкции шейки мочевого пузыря. Так как ТУИА не может эффективно воздействовать на среднюю долю предстательной железы, не ясно, приносит ли процедура пользу мужчинам с большой средней долей.

3.4. Выбор пациентов

Выбор терапии зависит от результатов обследования, способности терапии изменить такие результаты, предпочтения терапии конкретным пациентом, а также от ожиданий, касающихся скорости проявления эффекта, эффективности, побочных эффектов, качества жизни и прогрессирования заболевания (табл. 5). Следует отметить, что варианты терапии можно сочетать для обеспечения различных эффектов.

Изменения образа жизни в сочетании с лекарственной терапией или без приема препаратов обычно являются предпочтительной терапией. На рисунке 2 приведена схема, которая иллюстрирует выбор терапии в соответствии с положениями доказательной медицины и профилями пациентов.

Таблица 5. Скорость проявления эффекта и влияние на основные параметры консервативной, лекарственной или хирургической терапии симптомов нижних мочевыводящих путей у мужчин*

Терапия	Скорость проявления эффекта	СНМП (IPSS)	Урофлоуметрия (Q_{max})	Размер предстательной железы	Объем остаточной мочи	Прогрессирование заболевания	
Консервативная и лекарственная терапия							
Выжидательная тактика, изменение образа жизни	Месяцы	+	-	-	-	?	
Антагонисты α_1 -адренергических рецепторов	Дни	++	++	-	-/+	+++	
Ингибиторы 5 α -редуктазы	Месяцы	+	++	От + до ++	-	+++	
Антагонисты мускариновых рецепторов	Недели	++	-	-	+	?	
Ингибиторы ФДЭ5 (тадалафил)	Дни	++	-/+	-	-/+	?	
Антагонисты α_1 -адренергических рецепторов плюс ингибиторы 5 α -редуктазы	Дни	++	++	От + до ++	-/+	+++	
Антагонисты α_1 -адренергических рецепторов плюс антагонисты мускариновых рецепторов	Дни	++	++	-			?
Хирургическое лечение	После удаления катетера						
ТУРП-ТУИП	Часы	++++	++++	+++	++++	++++	
Открытая простатэктомия	Часы	++++	++++	++++	++++	++++	
ТУМТ	Недели	+++	+++	++	++	+++	
ТУИА	Недели	+++	+++	++	+	++	
HoLEP/HoLRP	Часы	++++	++++	++++	++++	++++	
КТР/зеленый лазер	Дни	+++	+++	+++	+++	+++	
Диодный лазер	Часы	+++	+++	+++	+++	+++	
Тулиевый лазер: ThuVaP, ThuVaRP и ThuVEP	Часы	+++	+++	+++	+++	+++	
Простатические стенты	Часы	++	++	-	+++	?	

Примечание. ВТХ – ботулиновый токсин; HoLEP – энуклеация предстательной железы гольмиевым лазером; HoLRP – резекция предстательной железы гольмиевым лазером; IPSS – Международная шкала оценки симптомов заболеваний предстательной железы; КТР – вапоризация зеленым лазером на основе калия-титанила-фосфата; СНМП – симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей; ингибитор ФДЭ5 – ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа; ПСА – простатспецифический антиген; PVR – объем остаточной мочи; Q_{max} – максимальная скорость потока; ThuVaP – вапоризация предстательной железы лазером на основе тулия-иттрия-алюминия-граната (Tm:YAG); ThuVaRP – вапоризация Tm:YAG; ThuVER – вапоэнуклеация Tm:YAG; ТУМТ – трансуретральная микроволновая терапия; ТУИА – трансуретральная иголячатая абляция; ТУИП – тарнсуретральное рассечение предстательной железы; ТУРП – трансуретральная резекция предстательной железы.

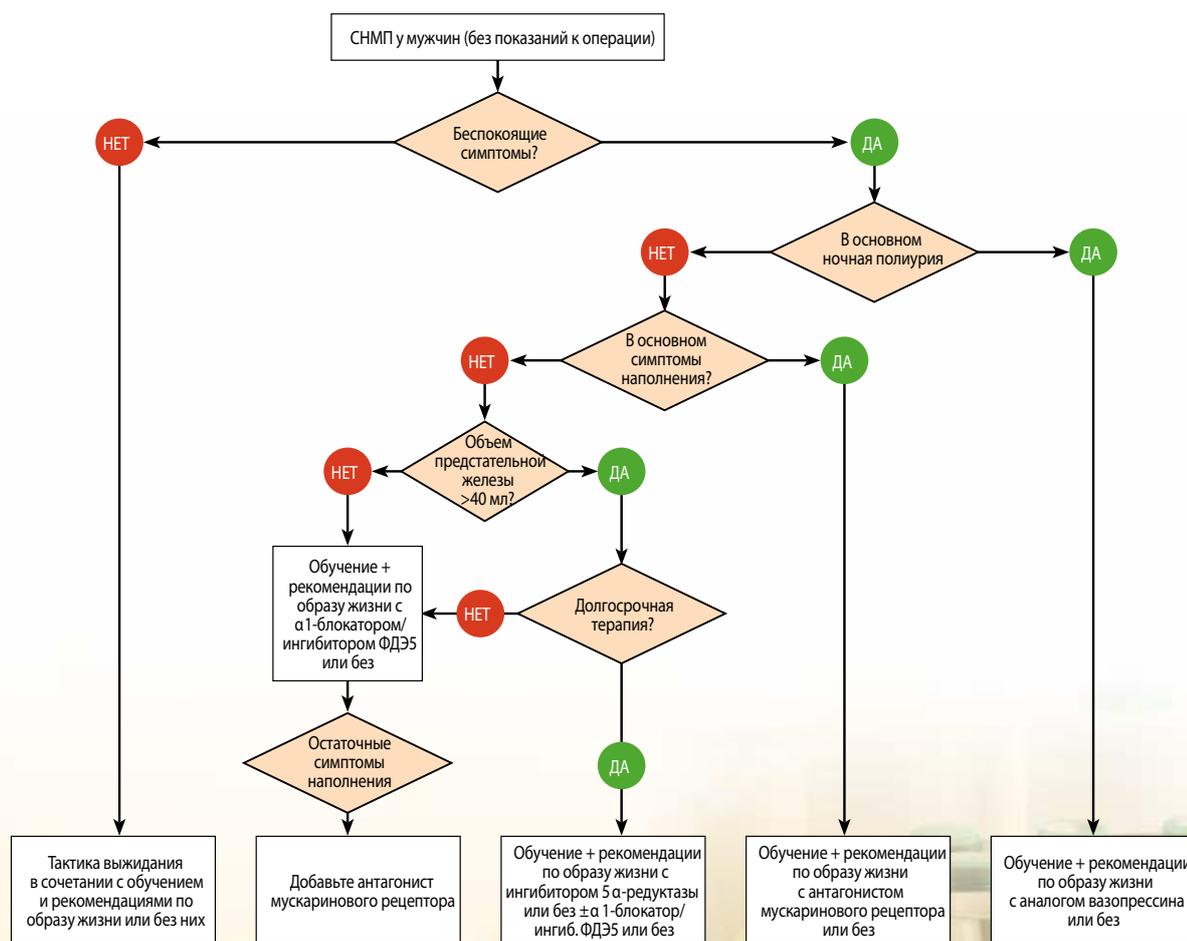
– Нет влияния. + – Легкое влияние. ++ – Умеренное влияние. +++ – Сильное влияние. ++++ – Очень сильное влияние. ? – Неизвестно.
* Следует отметить, что в исследованиях лекарственной терапии обычно используют данные после вводной фазы в качестве исходного уровня, тогда как при инвазивной терапии этого нет.

Хирургическое лечение обычно требуется, только если у пациента наблюдается рецидивирующая или рефрактерная задержка мочи, недержание мочи вследствие переполнения мочевого пузыря, рецидивирующие ИМП, камни или дивертикулы в мочевом пузыре, резистентная к терапии макроскопическая гематурия на фоне ДГПЖ или расширение верхних мочевыводящих путей на фоне ДГПЖ, сопровождающиеся или не сопровождающиеся почечной недостаточностью (абсолютные показания к операции, необходимость хирургического вмешательства). Кроме того, хирургическое лечение обычно требуется пациентам в случае недостаточного облегчения СНМП или уменьшения объема остаточной мочи после консервативной или лекарственной терапии (от-

носительные показания к операции). Выбор хирургического метода зависит от размера предстательной железы, сопутствующих заболеваний пациента, способности перенести анестезию, предпочтений пациента, готовности переносить связанные с операцией побочные эффекты, наличия хирургического оборудования в клинике и опыта хирурга в данной области. Алгоритм выбора хирургического метода лечения показан на рисунке 3.

3.5. Последующее наблюдение

Пациентов, которые выбирают динамическое наблюдение, необходимо обследовать через 6 мес., а затем повторять обследования ежегодно при условии отсутствия ухудшения симптомов или развития абсолютных показаний к хирургическому лечению.



Решение о терапии зависит от результатов первичного обследования (0). Отсутствие («Нет») или наличие («Да») заболевания указаны кружками (o). Следует отметить, что предпочтения пациента могут привести к изменению решения о терапии. ФДЭ5 = фосфодиэстераза 5-го типа

Рисунок 2. Алгоритм терапии симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП) у мужчин с помощью лекарственных и/или консервативных методов

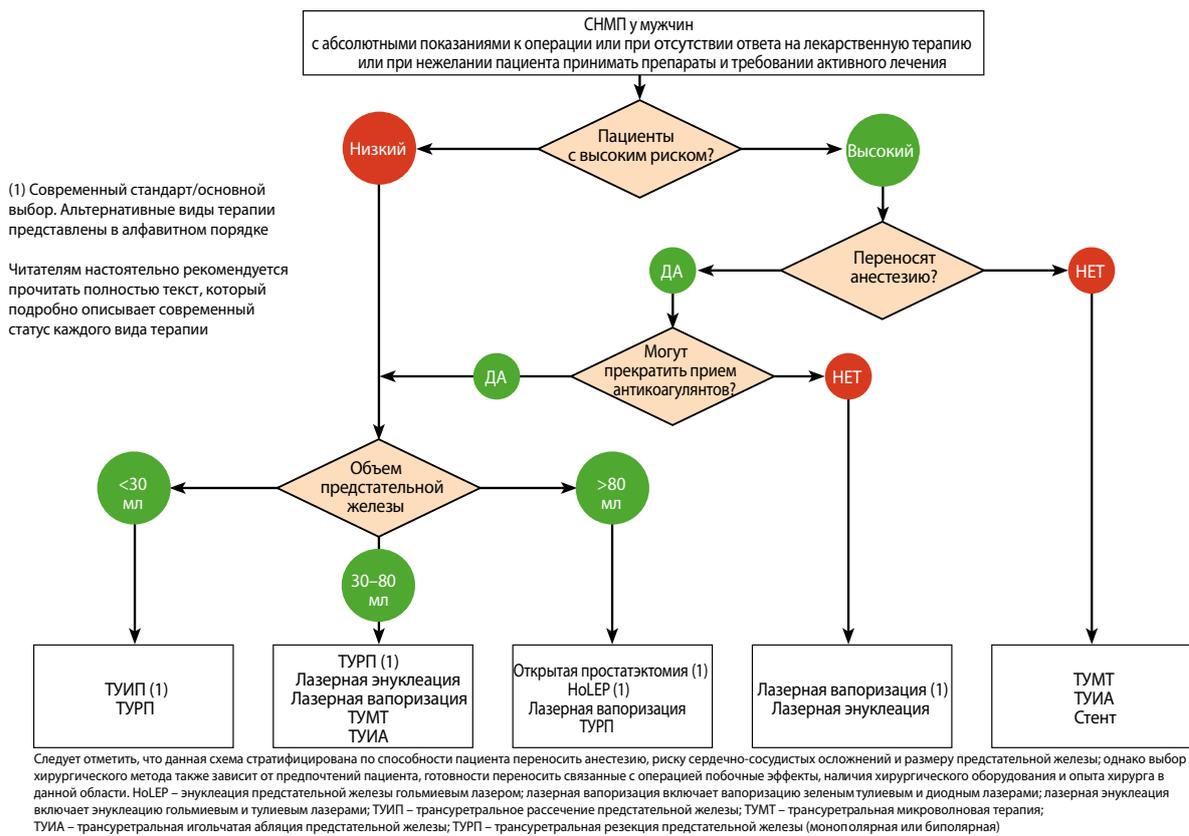


Рисунок 3. Алгоритм терапии беспокоящих симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей (СНМП), рефрактерных к консервативному/лекарственному лечению, или при абсолютных показаниях к операции (например, при задержке мочи, рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей, камнях или дивертикулах в мочевом пузыре, резистентной к терапии макроскопической гематурии или расширении верхних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной обструкции предстательной железы (ДГПЖ), сопровождающейся или не сопровождающейся почечной недостаточностью)

Пациентов, которые получают α_1 -блокаторы, антагонисты мускариновых рецепторов или сочетанную терапию α_1 -блокаторами и 5-ARI или антагонистами мускариновых рецепторов, необходимо обследовать через 4–6 нед. после начала приема препаратов для определения ответа на терапию. Если у пациента наблюдается облегчение симптомов при отсутствии беспокоящих нежелательных явлений, лекарственную терапию можно продолжать. Пациентов необходимо снова обследовать через 6 мес. и далее ежегодно при условии отсутствия ухудшения симптомов или развития абсолютных показаний к хирургическому лечению.

Пациентов, которые получают 5-ARI, необходимо обследовать через 12 нед. – 6 мес. для определения ответа на терапию и нежелательных явлений. Мужчин, принимающих 5-ARI, необходимо регулярно обследовать с помощью серийных анализов ПСА, если ожидаемая продолжительность жизни составляет >10 лет, а диагноз рака предстательной железы может изменить подход к терапии. Через 6 мес. необходимо определить

новый исходный уровень ПСА, следует регистрировать только подтвержденное увеличение концентрации ПСА в течение терапии 5-ARI.

У пациентов, получающих Десмопрессин, следует измерять концентрацию натрия в крови в 3-й и 7-й дни, а также через 1 мес. и далее каждые 3 мес. при условии, что концентрация натрия остается в пределах нормы. После увеличения дозы препарата следует начать график обследований заново.

Пациентов после операции на предстательной железе необходимо обследовать через 4–6 нед. после удаления катетера для оценки ответа на терапию и нежелательных явлений. Если у пациента наблюдается облегчение симптомов и отсутствуют нежелательные явления, проведения дальнейших обследований не требуется.

Выводы

Данное ориентированное на симптомы руководство дает практические указания по терапии мужчин с СНМП. Полная версия доступна онлайн (www.uroweb.org/gls/pdf/12_Male_CHMP.pdf).

Полный список литературы вы можете запросить в редакции. Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет. Урология», 2014 г., стр. 3–17.

Результаты 12-летнего исследования эффективности витапроста у больных хроническим простатитом



В.Н. Ткачук – д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор,
И.Н. Ткачук – к.м.н., доцент, С.Ю. Боровец – д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России,
г. Санкт-Петербург

Под наблюдением находилось 830 больных хроническим простатитом, которые получали витапрост в свечах или таблетках в 2004–2016 гг. Были изучены не только непосредственные, но и отдаленные результаты лечения. Оказалось, что витапрост значительно улучшает внутриорганный кровоток в предстательной железе и снижает выраженность симптомов заболевания, а в отдаленном периоде уменьшает вероятность обострения хронического простатита в течение 3–5 лет.

Ключевые слова: хронический простатит, международная шкала симптомов заболевания, внутриорганный кровоток, клеточный иммунитет, спермограмма, эректильная дисфункция.

DOI: 10.17816/uroved645-9

V.N. Tkachuk – D.M.Sc., Professor, honoured science worker of Russian Federation, I.N. Tkachuk – C.M.Sc., associate professor, S.Yu. Borovets – D.M.Sc., Professor

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg

The results of 12-year study of the efficacy of vitaprost in patients with chronic prostatitis

We observed 830 patients with chronic prostatitis who got vitaprost suppositories or tablets in the 2004–2016. We studied immediate and long-term outcomes. It turned out that vitaprost significantly improves blood flow in the prostate and reduces the severity of symptoms and in the long-term reduces the likelihood of exacerbation of chronic prostatitis in next 3–5 years.

Keywords: chronic prostatitis, an international range of symptoms, intraorganic blood flow, cell-mediated immunity, semen, erectile dysfunction.

Введение

Хронический простатит (ХП), известный в медицине с 1850 года, в настоящее время остается весьма распространенным, недостаточно изученным и плохо поддающимся лечению заболеванием [1–4]. Большинство урологов мира полагают, что хроническим простатитом страдают 35–40% мужчин трудоспособного возраста [2, 4]. У большинства больных ХП сопровождается выраженным болевым синдромом, расстройствами акта мочеиспускания, нарушениями половой функции, что существенно снижает качество их жизни [1, 5–7].

Ведущими патогенетическими факторами возникновения и развития ХП являются расстройства микроциркуляции в предстательной железе и тесно с ними связанные нарушения иммунитета [2]. Однако проблема лечения больных ХП в настоящее время еще далека от разрешения. Общеизвестно, что терапия больных ХП должна быть комплексной и направленной на все звенья этиологии и патогенеза болезни [1, 8–11]. Она имеет определенные особенности в зависимости от возраста пациента, наличия и характера клинических проявлений заболевания, особенностей течения болезни, стадии и

фазы активности воспалительного процесса в предстательной железе, степени вовлечения в патологический процесс близлежащих органов, состояния иммунитета и других факторов.

Предложено много схем и методов лечения больных хроническим простатитом. А.В. Сивков и соавт. [10] привели данные о том, что в настоящее время для лечения больных ХП могут быть использованы 17 групп лекарственных препаратов: антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, миорелаксанты и спазмолитики, α_1 -адреноблокаторы, биорегуляторные пептиды, комплексы

витаминов, растительные экстракты, модуляторы и стимуляторы иммунитета, антидепрессанты, анальгетики, энзимы и др.

В последние 25 лет в клинической практике для лечения различных урологических заболеваний широко применяются биорегуляторные пептиды, выделенные из предстательной железы животных [12–15]. Наибольший опыт применения простатических пептидов накоплен при патогенетическом лечении ХП [2, 16–22]. Сначала в течение ряда лет для лечения больных ХП применяли простатилен, однако в последние годы стали широко назначать новый отечественный препарат этого ряда витапрост.

Известны следующие формы витапроста:

1) витапрост в форме суппозиторий (доза по экстракту простаты сампрост – 50 мг);

2) витапрост форте в форме суппозиторий (доза по экстракту простаты сампрост – 100 мг);

3) витапрост в форме таблеток (доза по экстракту простаты сампрост – 100 мг);

4) витапрост плюс в форме суппозиторий (доза по экстракту простаты сампрост – 100 мг в сочетании с ломефлоксацином гидрохлоридом в дозе 400 мг).

Лекарственные препараты из предстательной железы оказывают органотропное действие, т.е. влияют на процессы дифференцировки в популяции клеток, из которых они были выделены. Кроме того, они обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим факторами, влияют на показатели гемостаза, усиливают синтез антигистаминовых и антисеротиновых антител и улучшают микроциркуляцию в пораженном органе.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением с 2004 г. находилось 830 больных хроническим простатитом, которые получали витапрост. 607 больных хроническим абактериальным простатитом получали витапрост в свечах и в таблетках, в том числе 398 больных получали препарат в свечах, доза по сампросту составляла 50 мг; 120 больных получали витапрост в свечах, доза по сампросту составляла 100 мг, а 89 больных получали витапрост в таблетках. Длительность лечения составляла 30 дней. Для профилактики обострений ХАП 66 больных после проведенного лечения получали профилактические курсы, для чего 2 раза в год в течение 3 лет они получали в течение 30 дней витапрост в таблетках. 149 больных хроническим бактериальным простатитом получали витапрост плюс в свечах по 1 ректальному суппозиторию 1 раз в сутки. Длительность лечения составила 30 дней.

У всех больных были изучены следующие показатели:

- влияние терапии витапростом на симптоматику заболевания и качество жизни по шкале NIH-CPSI;
- состояние микроциркуляции в предстательной железе на фоне лечения;
- изменение эхоструктуры предстательной железы по данным УЗИ;
- влияние терапии витапростом на состояние гемокоагуляции и иммунитета;
- влияние терапии витапростом на изменения спермограммы и половую функцию;
- отдаленные результаты лечения.

Результаты

Динамика симптомов ХАП у 607 больных на фоне лечения витапростом отражена в табл. 1. Симптоматика заболевания по Международной шкале NIH-CPSI при завершении лечения улучшилась у 592 (97,5%) из 607 больных. Если общий показатель симптомов до лечения составил $36,48 \pm 1,64$ балла, то к концу лечения снизился до $8,45 \pm 0,90$ ($p < 0,001$), через 2 года после завершения лечения был равным $5,30 \pm 0,41$, а через 5 лет – $3,11 \pm 0,33$ балла. После завершения лечения у больных этой группы улучшились показатели кровотока в предстательной железе (табл. 2), при этом пиковая систолическая скорость кровотока к концу лечения возросла с $8,67 \pm 0,46$ см/с до $14,21 \pm 0,71$ см/с. У больных после лечения улучшались показатели спермограммы (табл. 3). На эректильную дисфункцию до лечения предъявляли жалобы 66,3% больных ХАП, а после лечения – 29,7%.

Обострение ХАП в течение 3 лет после завершения основного курса лечения было выявлено у 12 (18,2%) из 66 больных, получающих профилактические курсы витапроста 2 раза в год, но у 22 (55%) из 40 больных контрольной группы, не получающих витапрост для профилактики обострений заболевания.

Мы наблюдали 149 больных хроническим бактериальным простатитом, которые для лечения заболевания получали витапрост плюс в виде суппозиторий 1 раз в сутки в течение 30 дней. Каждая свеча содержала 100 мг экстракта простаты и 400 мг ломефлоксацина гидрохлорида. У всех больных до лечения в эякуляте были выявлены микроорганизмы в концентрации 10^3 и более КОЕ/мл, в том числе *E. coli* – у 92 (61,7%) боль-

Таблица 1. Динамика симптомов ХАП на фоне лечения витапростом по Международной шкале NIH-CPSI ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	После лечения	Через 2 года	Через 5 лет
Общий показатель	$36,48 \pm 3,64$	$8,45 \pm 0,90$	$5,30 \pm 0,41$	$3,11 \pm 0,33$
Боль	$12,88 \pm 0,71$	$2,98 \pm 0,63$	$1,05 \pm 0,13$	$0,8 \pm 0,11$
Дизурия	$13,06 \pm 0,82$	$2,31 \pm 0,51$	$2,07 \pm 0,32$	$1,36 \pm 0,21$
Качество жизни	$10,54 \pm 0,34$	$3,16 \pm 0,41$	$2,18 \pm 0,31$	$1,67 \pm 0,43$

Таблица 2. Показатели кровотока в предстательной железе у больных ХАП на фоне лечения витапростом

Показатели	До лечения	После лечения
Пиковая систолическая скорость кровотока (см/с)	8,67±0,46	14,21±0,71
Диастолическая скорость кровотока (см/с)	2,47±0,33	3,72±0,29
Линейная скорость кровотока в венах (см/с)	3,21±0,44	4,79±0,31
Индекс эффективности микроциркуляции (усл. ед.)	0,62±0,04	0,91±0,05

Таблица 3. Параметры спермограммы у больных ХАП на фоне лечения витапростом

Показатели	До лечения	После лечения
Нарушение подвижности сперматозоидов (%)	37,8	18,4
Объем эякулята (мл)	3,2±0,8	4,8±1,0
Вязкость эякулята (мм)	17,1±1,1	13,6±1,4
Сроки разжижения эякулята (мин.)	27,9±5,5	16,4±2,9
Уровень лимонной кислоты в эякуляте (ммоль/л)	18,8±2,0	26,3±1,2

ных, *E. faecalis* – у 16 (10,7%) больных, *S. haemolyticus* – у 31 (20,8%) больного, *P. mirabilis* – у 10 (6,7%) больных. Эрадикация микроорганизмов после лечения витапростом плюс была достигнута у 130 (87,2%) из 149 больных этой группы.

Выводы

Витапрост является эффективным и патогенетически обоснованным

лекарственным средством для лечения больных хроническим простатитом. Этот препарат оказывает выраженное положительное действие на основные симптомы хронического простатита, значительно уменьшая болевой синдром, расстройство акта мочеиспускания и улучшая половую функцию у больных. Витапрост восстанавливает микроциркуляцию в предстательной железе.

Под влиянием витапроста улучшается подвижность сперматозоидов у больных хроническим простатитом, что имеет существенное значение для повышения фертильности этих больных. При проведении профилактических курсов витапрост более чем в два раза уменьшает вероятность обострения хронического простатита. ■

Список литературы

1. Ткачук В.Н. Хронический простатит. – М.: Медицина для всех, 2006. – 112 с. [Tkachuk V.N. Khronicheskii prostatit. – Moscow: Meditsina dlya vseh; 2006. – 112 p. (In Russ.)].
2. Ткачук В.Н., Ткачук И.Н. Эффективность витапроста у больных хроническим простатитом // Урология. – 2012. – №4. – С. 88–91. [Tkachuk V.N., Tkachuk I.N. Effektivnost' vitaprosta u bol'nykh khronicheskim prostatitom. Urologiya. – 2012; (4): 88–91. (In Russ.)].
3. Лоран О.Б., Сегал А.С. Хронический простатит. В кн.: X Российский съезд урологов: Материалы. – М.: 2002. – С. 209–222. [Loran O.B., Segal A.S. Khronicheskii prostatit. In: Kh Rossiiskii s'ezd urologov: Materialy. Moscow; 2002: 209–222. (In Russ.)].
4. Collins M., Stafford R., Barry M. Symptoms and chronic prostatitis: results of a national survey of physician visits. J. Urol. – 1998; 159 (5): 270–280.
5. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Ахвледиани Н.Д. Хронический простатит и сексуальные нарушения. В кн.: Пленум правления Российского об-ва урологов: Материалы. – М.; 2004. – С. 169–177. [Alyayev Y.G., Vinarov A.Z., Akhvlediani N.D. Khronicheskii prostatit i seksual'nye narusheniya. In: Plenum pravleniya Rossiiskogo ob-va urologov (Conference proceedigs): Materialy. Mocsow; 2004: 169–177. (In Russ.)].
6. Schaeffer A., Stern I. Chronic prostatitis. Clin. Evid. – 2002; 70: 788–795.
7. Сегал А.С., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю. Качество жизни болеющих хроническим простатитом. В кн.: Пленум правления Российского об-ва урологов: Материалы. – М.; 2004. – С. 12–17. [Segal A.S., Loran O.B., Pushkar' D.Yu. Kachestvo zhizni boleyushchikh khronicheskim prostatitom. In: Plenum pravleniya Rossiiskogo ob-va urologov: (Conference proceedigs) Materialy. Moscow; 2004: 12–17. (In Russ.)].
8. Пушкарь Д.Ю. Лечение хронического бактериального простатита. В кн.: Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. – М.; 2004. – С. 289–314. [Pushkar' D.Yu. Lechenie khronicheskogo bakterial'nogo prostatita. In: Plenum pravleniya Rossiiskogo obshchestva urologov: Materialy. Moscow; 2004: 289–314. (In Russ.)].

9. Nickel J. Prostatitis: management strategies. *Urol. Clin. N. Am.* 1999; 26: 737–751. doi: 10.1016/S0094-0143(05)70215-9.
10. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Егоров А.А. Терапия хронического абактериального простатита. В кн.: Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. – М.; 2004. – С. 216–230. [Sivkov A.V., Oshchepkov V.N., Egorov A.A. Terapiya khronicheskogo abakterial'nogo prostatita. In: Plenum pravleniya Rossiiskogo obshchestva urologov: (Conference proceedings) Materialy. Moscow; 2004: 216–230. (In Russ.)].
11. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Алленов С.Н. и др. Комплексная медикаментозная терапия хронического простатита // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 25. – № 249. – С. 1675–1678. [Alyayev Y.G., Grigoryan V.A., Allenov S.N., et al. Kompleksnaya medikamentoznaya terapiya khronicheskogo prostatita. *Russkii meditsinskii zhurnal.* – 2005; 25 (249): 1675–1678. (In Russ.)].
12. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В., Хавинсон В.Х. Введение в биорегулирующую терапию при урологических болезнях. – СПб., изд-во Наука, 1996. – 93 с. [Al'-Shukri S.Kh., Gorbachev A.G., Kuz'min I.V., Khavinson V. Kh. Vvedenie v bioreguliruyushchuyu terapiyu pri urologicheskikh boleznyakh. Saint Petersburg: izd-vo Nauka; 1996: 93. (In Russ.)].
13. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В. Биорегулирующая терапия больных хроническим пиелонефритом // Урология. – 1997. – №4. – С. 6–8. [Al'-Shukri S.Kh., Gorbachev A.G., Kuz'min I.V. Bioreguliruyushchaya terapiya bol'nykh khronicheskim pielonefritom. *Urologiya.* – 1997; (4): 6–8. (In Russ.)].
14. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В. и др. Влияние простатилена на расстройства мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Урология. – 2005. – №5. – С. 25–27. [Al'-Shukri S.Kh., Gorbachev A.G., Kuz'min I.V., et al. Prostatilen effects on voiding disorders in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urologiya.* – 2005; (5): 25–26. (In Russ.)].
15. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Лукина Е.Е. Применение комплекса пептидов предстательной железы упрост у больных с нарушением оттока мочи из мочевого пузыря // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – №3. – С. 80–84. [Al'-Shukri S.Kh., Kuzmin I.V., Lukina E.E. Uroprost Peptide Complex in Treatment of Patients with Voiding Disturbances. *Experimental and Clinical Urology.* – 2010; (3): 80–84. (In Russ.)].
16. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Хавинсон В.Х. Применение простатилена при лечении больных хроническим простатитом // Урология и нефрология. – 1991. – №6. – С. 40–43. [Tkachuk V.N., Gorbachev A.G., Khavinson V.Kh. Primenenie prostatilena pri lechenii bol'nykh khronicheskim prostatitom. *Urologiya i nefrologiya.* – 1991; (6): 40–43. (In Russ.)].
17. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Лотцан-Медведев А.К. Оценка эффективности витапрост у больных хроническим абактериальным простатитом // Урология. – 2006. – №2. – С. 71–75. [Tkachuk V.N., Al'-Shukri S.Kh., Lottsan-Medvedev A.K. Otsenka effektivnosti vitaprosta u bol'nykh khronicheskim abakterial'nym prostatitom. *Urologiya.* – 2006; (2): 71–75. (In Russ.)].
18. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Лотцан-Медведев А.К., Корниенко В.И. Применение нового цитомедина – витапрост у больных хроническим абактериальным простатитом. В кн.: Актуальные вопросы урологии (под ред. В.Н. Ткачука). – СПб., 2007. – С. 151–160. [Tkachuk V.N., Al'-Shukri S.Kh., Lottsan-Medvedev A.K., Kornienko V.I. Primenenie novogo tsitomedina – vitaprosta u bol'nykh khronicheskim abakterial'nym prostatitom. In: Aktual'nye voprosy urologii (Ed by V.N. Tkachuka). – SPb.; 2007: 151–160. (In Russ.)].
19. Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Мазо Е.Б. и др. Витапрост плюс в лечении хронического бактериального простатита // Урология. – 2009. – №3. – С. 54–61. [Lopatkin N.A., Kamalov A.A., Mazo E.B., et al. Vitaprost plus v lechenii khronicheskogo bakterial'nogo prostatita. *Urologiya.* – 2009; (3): 54–61. (In Russ.)].
20. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Ткачук И.Н. Витапрост плюс в лечении больных хроническим бактериальным простатитом // Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. – М., 2009. – С. 156–158. [Tkachuk V.N., Al'-Shukri S.Kh., Tkachuk I.N. Vitaprost plus v lechenii bol'nykh khronicheskim bakterial'nym prostatitom. Plenum pravleniya Rossiiskogo obshchestva urologov: (Conference proceedings) Materialy. Moscow; 2009: 156–158. (In Russ.)].
21. Ткачук В.Н. Эффективность витапрост при лечении больных хроническим простатитом. Второй съезд урологов Республики Беларусь: Материалы. – Минск, 2013. – С. 154–156. [Tkachuk V.N. Effektivnost' vitaprosta pri lechenii bol'nykh khronicheskim prostatitom. (Conference proceedings) Vtoroi s'ezd urologov Respubliki Belarus': Materialy. Minsk; 2013: 154–156. (In Russ.)].
22. Ткачук В.Н. Эффективность витапрост у больных хроническим простатитом // Вестник Российского общества урологов. – 2015. – №1. – С. 18–19. [Tkachuk V.N. Effektivnost' vitaprosta u bol'nykh khronicheskim prostatitom. *Vestnik Rossiyskogo obshchestva urologov.* – 2015; (1): 18–19. (In Russ.)].

Впервые опубликовано в журнале «Урологические ведомости», Т. 6, №4, 2016 г., стр. 5–9.

Инфекции мочевых путей в амбулаторной практике акушера–гинеколога



Т.Д. Алиева – доцент, А.Б. Джексенбиева – ассистент
Казахский Медицинский Университет Непрерывного Образования, г. Алматы

Авторами проведено обследование 44 беременных женщин в условиях ПМСП г. Алматы с явлениями цистита и оценено влияние фитотерапии на основные клинико–лабораторные показатели. Применение растительного лекарственного препарата Цистон в комплексной терапии заболеваний мочевых путей во время беременности свидетельствует о хорошей переносимости препарата и отсутствии данных о риске для матери или плода. Побочного действия препарата не обнаружено, не выявлены признаки фетотоксического действия Цистона, что делает возможным применение его на всех сроках беременности.

Инфекции мочевых путей (ИМП) у беременных являются наиболее частым экстрагенитальным осложнением, их частота имеет тенденцию к росту. Воспаление мочевого пузыря во время беременности является распространенной проблемой. Это связано, прежде всего, с тем, что по мере увеличения матки начинает препятствовать оттоку мочи. Кроме того, иммунная система женщины на фоне беременности несколько ослаблена, что также является благотворной почвой для развития различного рода недомоганий [1, 12, 14, 15, 18].

Причиной цистита может быть множество факторов – инфекция, аллергия, камни и другие инородные тела, травма, аутоиммунные заболевания, рак мочевого пузыря, лучевая терапия и лекарственные вещества, особенно противоопухолевые химиотерапевтические средства. Однако чаще всего причиной цистита во время беременности бывает инфекция, в большинстве случаев бактериальная, но иногда вирусная или грибковая [2–5].

Более того, наличие бактериурии у матери значительно повышает риск преждевременных родов, пре-

эклампсии, гипертензии, анемии и послеродового эндометрита [18]. Известно, что адекватная антимикробная терапия ИМП у беременных позволяет предупредить >75% всех случаев острого пиелонефрита и, тем самым, снизить риск перинатальной смертности [20, 21].

Актуальность проблемы эффективной терапии цистита у беременных обусловлена не только влиянием на состояние беременной, течение беременности и родов, но и на отдаленные последствия, оказываемые на плод и новорожденного. Инфекции мочевых путей (ИМП) у матери могут осложняться задержкой внутриутробного развития у плода, недоношенностью, развитием врожденных аномалий и, как следствие, увеличением риска перинатальной смертности [16, 17, 19].

Как сами инфекции мочевой системы, так и препараты, применяемые для их лечения, оказывают отрицательное влияние на организм матери и на развивающийся плод. Поэтому знание локализации инфекции, тяжести и стадии воспалительного процесса крайне важно для построения оптимальной тактики

лечения этой категории больных [10, 11].

Препараты растительного происхождения давно применяются при лечении заболеваний почек и мочевыводящих путей, ввиду того, что оказывают комплексное противовоспалительное, диуретическое, регулирующее обмен веществ воздействие. Фитотерапевтические препараты малотоксичны и оказывают мягкое постепенное действие на организм, что особенно важно при проведении длительных курсов лечения хронических рецидивирующих заболеваний [3, 6, 7, 12–14].

В урологической практике длительное время с достаточно хорошим терапевтическим эффектом используется комбинированный растительный препарат Цистон от производителя Himalaya, представляющий собой смесь из более 10 экстрактов таких растений, как двуплодный стебельковый, камнеломка язычковая, марена сердцелистная, сыть пленчатая, соломоцвет шероховатый, оносма прицветковая и вернония пепельная.

Этот препарат оказывает диуретическое, спазмолитическое, литолитическое, противомикробное

и противовоспалительное действие, регулирует кристалло-коллоидный баланс, снижает концентрацию в моче элементов, способствующих образованию камней (щавелевая кислота, кальций, гидроксипролин). Повышает уровень элементов, которые ингибируют процесс образования камней (натрий, магний, калий). Стимулируя диурез и расслабляя гладкую мускулатуру мочевого тракта, Цистон способствует выведению оксалатных и фосфатных солей, мочевой кислоты и мелких камней из мочевыводящих путей [3, 8, 9].

Цель данного исследования – оценить эффективность и безопасность лечения с включением в стандартную терапию пациенток с циститом инфекционной природы фитопрепарата Цистон.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в 2 этапа: на 1-ом этапе изучали эффективность лечения цистита инфекционной природы у беременных Цистоном в острый период, на 2-ом – влияние терапии Цистоном на частоту обострений инфекционного процесса в МВП.

Первичной конечной точкой исследования была оценка быстроты уменьшения выраженности симптомов, нормализация показателей общего анализа мочи и крови, а также снижение бактериурии и общей продолжительности лечения.

Вторичной конечной точкой являлась оценка нежелательных реакций в период исследования, а также частота возникновения рецидива в течение 6 месяцев после окончания лечения.

Нами проведен анализ результатов амбулаторного наблюдения и лечения 44 пациенток со сроком гестации от 10 до 20 недель, предъявляющих жалобы на жжение и боли при мочеиспускании, а также учащенное мочеиспускание. Для однородности групп отобрали данные лиц, проживающих в городе, в приблизительно одинаковых условиях. Начальный курс лечения назначали совместно с терапевтом.

В зависимости от проведенного комплексного лечения женщины

были разделены на 2 группы. В группе сравнения вошли 14 беременных женщин с различным сроком беременности, предъявляющие жалобы на жжение и боли при мочеиспускании и учащенное мочеиспускание. Средний возраст женщин составил $26,3 \pm 3,6$ лет. Эта группа женщин получала антибактериальную терапию согласно клиническому протоколу ведения беременных женщин с инфекциями мочеполовой системы (амоксциллин/клавуланат в течение 3 дней, флюконазол 150 мг однократно, препараты нитрофуранового ряда до 4 недель).

Основную группу составили 30 беременных женщин с различным сроком беременности с жалобами на жжение и боли при мочеиспускании, а также учащенное мочеиспускание. Средний возраст женщин составил $28,2 \pm 5,8$ лет (от 20 до 31 года). Им проводилась также антибактериальная терапия, при этом вместо препарата нитрофуранового ряда пациентки получали препарат растительного происхождения Цистон (по 2 таблетки 3 раза в день в течение месяца). Основными критериями эффективности препарата считали его действие на нормализацию показателей общего анализа мочи и крови, а также снижение бактериурии, симптоматическое улучшение и частоту рецидивов, течение беременности и родов.

Исследование и наблюдение за женщинами продолжалось в течение полугода, так как, согласно определению, рецидивирующим заболеванием считают цистит с двумя и более обострениями в течение 6-ти месяцев или тремя и более – в течение года; таким образом, 6 месяцев – достаточный срок для определения противорецидивной эффективности метода лечения. При возникновении рецидива пациентки сразу обращались в клинику. Все больные, в том числе и те, у которых какого-либо обострения не было, прошли контрольное обследование через 6 месяцев: общий анализ мочи, посев мочи на микрофлору.

У всех женщин определяли общий анализ крови; общий анализ мочи, её микроскопическое исследование, трехстаканная проба и бактериологическое исследование мочи с

идентификацией вида возбудителя и его чувствительности к антибактериальным препаратам, суточный диурез, проба Нечипоренко.

Всем пациенткам проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Указанные исследования повторяли через месяц.

Состояние плода оценивали на основании динамической ультразвуковой биометрии, доплерометрического исследования кровотока в сосудах матки, плаценты и пуповины и кардиотахографического исследования (КТГ).

Критерии включения пациенток в исследование: в исследование включили 44 беременных с диагнозом цистит, обратившихся в ПМСП г. Алматы. Информированное согласие было получено от всех пациентов.

Критерии исключения пациенток из исследования: в исследование не были включены пациентки с наличием осложнений основного заболевания (сильные боли, гематурия, обструкция), требующих срочного хирургического вмешательства; пациентки с уточненной мочекаменной болезнью; а также пациентки, отказавшиеся от подписания формы информированного согласия.

До начала лечения все пациенты получали устные и письменные рекомендации по соблюдению режима дня, питания, приема препаратов и ведению дневников диуреза, а также срокам обращения для осмотра и обследования.

Для сравнения исходных данных по возрасту, уровню лейкоцитов и бактерий в моче основной группы и группы сравнения проводили статистический анализ с использованием непарного t-критерия и предположением как равенства, так и неравенства дисперсий с помощью парного t-критерия с предположением как равенства, так и неравенства дисперсий.

Результаты исследования

Среди 697 наблюдающихся женщин в одной из женских консультаций г. Алматы по поводу беременности и родов у 48,7% выявлены различные клинически значимые формы ИМП. Среди них бессимптомная бактериурия выявлена у 24,8%, инфекция почек – у 13,3%, мо-

ЦИСТОН

**ВРЕМЯ
РАЗРУШАТЬ
КАМНИ**



ПОКАЗАНИЯ

- мочекаменная болезнь, профилактика рецидивов камнеобразования
- цистит, неспецифический уретрит, пиелит
- инфекции мочевыводящих путей во время беременности
- острые случаи недержания мочи у женщин
- подагра

**Комбинированный растительный препарат,
ПОДАВЛЯЕТ ОБРАЗОВАНИЕ КАМНЕЙ, СПОСОБСТВУЕТ ИХ РАЗРУШЕНИЮ
и выведению в измельченном виде**

Способ применения и дозы

При мочекаменной болезни. Взрослые и дети с 11 лет: по 2 таблетки 2-3 раза в день. Дети: с 6 – 11 лет по 1 таб. 3 раза в день. *При цистите, неспецифическом уретрите, пиелите.* Взрослые и дети с 12 лет: по 2 таблетки 3 раза в день от 7 дней до ликвидации воспалительного процесса. Дети: с 6 до 11 лет по 1 таб. 3 раза в день от 7 дней до ликвидации воспалительного процесса. *При цистите у беременных.* По 2 таблетки 3 раза в день. *При подагре.* По 2 таб. 3 раза в день от 1 до 2-х месяцев.

Побочные действия: возможны аллергические реакции (кожная сыпь, зуд).

Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; детский возраст до 6 лет.

Особые указания

Нежелательно применение Цистона при угрозе обструкции мочеточников вследствие большого размера конкремента. Применение препарата при мочекаменной болезни не зависит от состава камней и pH мочи.

Форма выпуска и упаковка

По 100 таблеток в пластиковом флаконе.

Условия отпуска из аптек – без рецепта.

Спрашивайте в аптеках Вашего города!

TOO Transatlantic Almaty

Алматы, ул. Джангельдина 31, офис 200
Тел. +7 (272) 278-59-99/94 www.transatlantic.ru

чевого пузыря – у 9,7% и инфекция уретры – у 0,7% (рис. 1).

В структуре соматических заболеваний до беременности среди пациенток, вошедших в настоящее исследование (табл. 1), следует отметить хроническую железодефицитную анемию (27,3%), артериальную гипертензию различного генеза (11,4%), ожирение (18,2%), заболевания желудочно-кишечного тракта (15,9%), варикозную болезнь (6,8%).

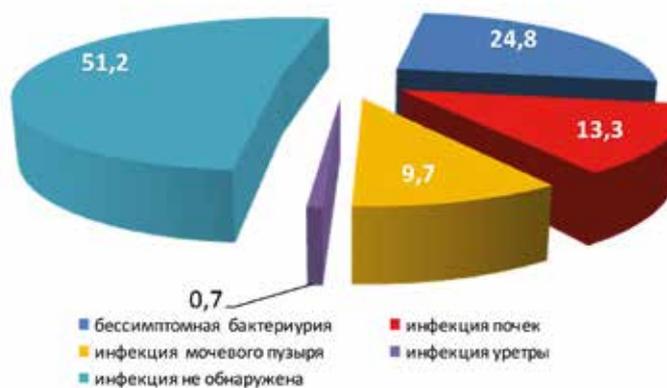
Среди обследованных женщин 19 (43,2%) беременных имели в анамнезе различные инфекции мочевыделительных путей. Так, хронический пиелонефрит был у 14 (31,8%), хронический цистит – у 5 (11,4%).

Гинекологические заболевания воспалительного генеза отмечены у 20,5% женщин, 13,2% пациенток в прошлом обследовались и лечились по поводу бесплодия. У 4,6% женщин в анамнезе выявлено привычное невынашивание.

У большинства пациенток до наступления беременности имелись инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) (40,9%), кандидозный вагинит (18,2%) и бактериальный вагиноз (11,4%). Искусственные аборт по желанию женщины или по медицинским и социальным показаниям в различные сроки были у 52,2%.

Данная беременность у большинства женщин протекала с ос-

Рисунок 1. Частота различных клинически значимых форм ИМП среди беременных



ложнениями. В 10 случаях (22,7%) выявлены отеки различной степени выраженности. Преэклампсия легкой степени установлена у 2 (4,6%). Тяжелых форм преэклампсии в обследованной группе не было. В 11,4% случаев было диагностировано умеренное многоводие и синдром задержки развития плода.

У 5 женщин (11,4%) на протяжении беременности отмечалась длительная бессимптомная бактериурия. У 22 (50,0%) пациенток периодически отмечалась незначительная протеинурия (среднее количество белка в моче $0,58 \pm 0,21$ г/л). Бактериурия в количестве 10^5 КОЕ и выше наблюдалась у 25 (56,8%), лейкоцитурия – у 18 женщин (40,9%). У 6 женщин (13,6%) с хроническим пиелонефритом во время беременности

обострения инфекционного процесса не было.

Основными проявлениями острого цистита у всех обследованных беременных женщин явились частое, малыми порциями, болезненное, с ощущением рези и жжения при мочеиспускании. Часто пациентки отмечали императивные позывы на мочеиспускание, иногда повторяющиеся в течение каждые 15–20 минут. Среди них 59,0% указывали на дискомфорт или боль внизу живота, 4,5% женщин отмечали повышение температуры тела до субфебрильных цифр.

Анализ показал, что при остром цистите клинические симптомы заболевания сохранялись в течение 6–7 дней, отмечалось ограничение обычной активности на 2–3 дня, при

Таблица 1. Структура заболеваемости среди обследованных женщин

Заболеваемость	Обследованные беременные n=44	
	абсол. число	%
Хроническая железодефицитная анемия	12	27,3
Артериальная гипертензия различного генеза	5	11,4
Ожирение	8	18,2
Заболевания желудочно-кишечного тракта	7	15,9
Варикозная болезнь	3	6,8
Поражения центральной нервной системы травматического характера	1	2,3
Хронический пиелонефрит	14	31,8
Хронический цистит	5	11,4
Гинекологические заболевания воспалительного генеза	9	20,5
Бесплодие	6	13,6
Привычное невынашивание	2	4,6
ИППП	18	40,9
Кандидозный вагинит	8	18,2
Бактериальный вагиноз	5	11,4
Искусственные аборты по желанию женщины или по медицинским и социальным показаниям в различные сроки	23	52,2

этом женщины не могли посещать работу или учебные заведения 1–2 дня.

При лабораторном исследовании мочи у беременных с циститом обнаруживалось значительное повышение количества лейкоцитов в 1 мл ($12,6 \pm 0,8$). Также диагностировалась «ложная» протеинурия и бактериурия. При этом микроскопическое исследование окрашенной по Грамму мочи позволило определить лишь бактериурию, превышающую 10^5 КОЕ/мл (колониеобразующих единиц).

На фоне выраженных клинических проявлений цистита у 36,4% беременных выявлялась бактериурия 10^2 КОЕ/мл, а у остальных беременных бактериальное число превышало 10^6 КОЕ/мл. В связи с чем, безусловно, чрезвычайно важен был посев мочи с культуральным определением микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам.

Мы изучили микробный спектр у всех обследованных беременных острым циститом (табл. 2). Было установлено, что наиболее частым возбудителем острого неосложненного цистита являлись *E. coli* (77,2%), *Enterococcus faecalis* (9,0%) и *Proteus mirabilis* (4,54%). В единичных случаях были выделены *S. epidermidis*, *Enterococcus sp.*, *Staph. Saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*. Все выделенные штаммы были чувствительны к амоксицилину/клавуланату и цефазолину. По данным литературы считается, что в амбулаторной практике кишечная палочка является основным и единственным возбудителем острого цистита более чем у 80% больных [3].

Всем беременным с ИМП после обследования была назначена соответствующая комплексная терапия согласно клиническому протоколу ведения беременных женщин с ИМП в нашей стране. Как правило, назначались препараты из категории А и В, чаще цефалоспорины. Другие antimicrobные средства, разрешенные для применения во время беременности, использовались редко, что было обусловлено спектром чувствительности микрофлоры или непереносимостью препаратов. На этом фоне 30 женщинам (основная группа наблюдения) обязательно назначался Цистон в стандартной дозировке. Нами учитывались особенности данного многокомпонентного препарата, которые могли благоприятно влиять с учетом основного диагноза и беременности. Препарат оказывает антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное действие на мочевыделительную систему на разных

Таблица 2. Этиологическая структура возбудителей острого цистита

Возбудитель	Обследованные беременные n=44	
	абсол. число	%
<i>E. coli</i>	34	77,2
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	9,0
<i>Proteus mirabilis</i>	2	4,54
<i>S. epidermidis</i>	1	2,27
<i>Enterococcus sp.</i>	1	2,27
<i>Staph. saprophyticus</i>	1	2,27
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2,27
Vcero	44	100,0

Таблица 3. Средние сроки купирования клинических симптомов

Клинические симптомы	Средние сроки купирования (дни)	
	основная группа n=30	группа сравнения n=14
Поллакиурия	$7,7 \pm 0,3$	$12,7 \pm 0,9$
Общетоксические симптомы	$9,8 \pm 0,6$	$13,4 \pm 1,0$
Нормализация показателей функционального состояния мочевыводящих путей	$8,3 \pm 0,8$	$16,3 \pm 0,2$

уровнях. Кроме того, по данным литературы, доказан умеренный диуретический эффект и потенцирующее действие Цистона на фоне приема антибиотиков [3, 11]. Случаев индивидуальной непереносимости препарата или появления аллергических реакций у обследованных женщин не было.

В результате проводимой терапии нормализация лабораторных показателей мочи наступила у 100% беременных обеих групп (табл. 3).

Однако, средние сроки купирования клинических симптомов (поллакиурия – учащенного мочеиспускания, соответственно $7,7 \pm 0,3$ и $12,7 \pm 0,9$ дней, общетоксических симптомов – $9,8 \pm 0,6$ и $13,4 \pm 1,0$ дней), а также нормализация показателей функционального состояния мочевыводящих путей (соответственно $8,3 \pm 0,8$ и $16,3 \pm 1,2$ дней) у пациенток основной группы наблюдения были достигнуты достоверно раньше, чем в группе сравнения.

На фоне использования Цистона все женщины основной группы отмечали улучшение

общего самочувствия, уменьшение отеков и массы тела (590 ± 60 г за неделю) и увеличение суточного диуреза (с 1170 ± 190 до 1890 ± 184 мл). Эти же показатели в группе сравнения были менее выраженными (табл. 4).

Количество лейкоцитов в 1 мл средней порции мочи после проведенной терапии составило 1000 ± 200 среди женщин основной группы по сравнению с исходными значениями 2650 ± 220 (соответственно, $p < 0,05$), а в группе сравнения лишь 1600 ± 243 .

При повторном обследовании через месяц в основной группе ни в одном случае не было выявлено бактериурии, а в группе сравнения бактериурия сохранялась почти у каждой третьей беременной (27,6%), в связи с чем, им проводился повторный курс лечения, но уже с другим антибиотиком. Последующий микробиологический контроль мочи ни в одном случае не выявил роста микроорганизмов как в основной, так и в группе сравнения.

При использовании Цистона отмечено снижение уров-

ня протеинурии с $0,179 \pm 0,04$ до $0,057 \pm 0,03$ г/л ($p < 0,05$).

В основной группе женщин отмечалось уменьшение выраженности пиелозктазии в среднем с $2,1 \pm 0,7$ до $1,7 \pm 0,5$ см ($p > 0,05$), а также улучшение почечного кровотока с усилением клубочковой фильтрации уже к концу первой недели лечения, тогда как в группе сравнения эти изменения наступали только к концу второй недели.

Среди 44 женщин, вошедших в исследование, у 41 произошли роды в срок, у 3 – преждевременно на 32–33-й и 35–36-й неделе беременности. При этом преждевременные роды наблюдались только в группе сравнения. Показатели роста и массы тела новорожденных соответствовали таковым на момент окончания беременности. Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте после рождения составила 7–10 баллов (лишь в 1 наблюдении – 6 баллов).

Ни в одном случае не отмечены осложнения в раннем неонатальном и послеродовом периодах. Хориоамнионит, гнойно-септические осложнения, бактериурия в послеродовом периоде не выявлены.

При динамическом наблюдении при использовании Цистона не наблюдалось обострения ИМП в течение беременности и сразу после родов в основной группе наблюдения. В группе сравнения обострение ИМП выявлено у 27,6% беременных и в послеродовом периоде у 14,3% пациентов соответственно.

Случаев индивидуальной непереносимости препарата Цистон или появления аллергических реакций у обследованных женщин не было.

Таким образом, анализ проведен-

ного исследования по применению растительного лекарственного препарата Цистон в лечении заболеваний мочевых путей во время беременности свидетельствует о хорошей переносимости препарата и отсутствии данных о риске для матери или плода.

За период настоящего исследования, несмотря на его небольшую продолжительность (6 мес.), рецидивов на фоне лечения Цистоном не наблюдалось, что очень важно для лечения ИМП у беременных. Побочного действия препарата также не обнаружено, не выявлены признаки фетотоксического действия Цистона, что делает возможным применение его на всех сроках беременности.

Гармонично подобранный фитопрепарат, оказывающий мочегонное, спазмолитическое, противовоспалительное и противомикробное действие (Цистон), позволяет снизить частоту рецидивов цистита во время беременности в 3 раза по сравнению со стандартной терапией.

Суммарные эффекты Цистона (улучшение почечного кровотока с усилением клубочковой фильтрации, положительное влияние на уродинамику, антибактериальные и противовоспалительные свойства) в сочетании с высокой степенью безопасности позволяют использовать его у беременных для лечения и профилактики рецидивирования хронических и острых инфекций мочевыделительной системы.

Необходимо подчеркнуть, что Цистон, в лечении ИМП, действует сразу по четырем направлениям:

Уничтожение патогенных микроорганизмов, вызывающих различные

виды воспалительных процессов и заболевание мочевого пузыря и почек. Благодаря воздействию на инфекцию трав, входящих в состав Цистона, этот препарат способен предотвращать развитие микробов и помогает от них избавиться, усиливает степень воздействия антибиотиков.

Для ускорения процесса выведения из организма патологических инфекций и продуктов их жизнедеятельности важно увеличить степень мочеотделения. С этой задачей прекрасно справляется Цистон. Он является очень эффективным мочегонным средством. Растительные вещества, входящие в его состав, способствуют увеличению на треть суточного диуреза (мочеотделения). Благодаря этому ускоряется процесс выведения из больных органов накопленного гноя, слизи и патогенных инфекционных агентов.

Следует отметить, что при употреблении обычных мочегонных средств, пациенты сталкиваются с проблемой излишнего вымывания солей калия из организма. В этих случаях обычно назначают параллельный прием препаратов калия, поскольку они необходимы для нормального функционирования сердца. Применяя Цистон, эта проблема не возникает, поскольку в него уже входят компоненты, содержащие необходимый организму калий. При использовании этого препарата в комплексной терапии, он позволяет сберечь калий, а также дает возможность избежать последствий нарушения электролитного состава внутреннего секрета и мочи из-за роста объема мочеотделения.

Таблица 4. Влияние проведенной терапии на клиничко-лабораторные показатели

Клиничко-лабораторные показатели	До лечения	Основная группа n=30	Группа сравнения n=14
		после лечения	
Снижение массы тела за неделю, г	0	570±36	103±24
Суточный диурез, мл	1170±190	1890±184	1246±84
Количество лейкоцитов в 1 мл средней порции мочи	2650±220	1000±200	1600±243
Протеинурия, г/л	0,179±0,04	0,057±0,03	0,113±0,02
Оксалаты	++	–	+
Бактериурия (%)	100	0	27,6
Пиелозктазия, см	2,1±0,7	1,7±0,5 к концу первой недели	1,8±0,9 к концу второй недели

Комбинированный,
многокомпонентный
растительный препарат

ЦИСТОН СИРОП

Показания

- **цистит, пиелонефрит, уретрит**
(в составе комплексной терапии)
- **дисметаболическая нефропатия**
- **мочекаменная болезнь**
- **профилактика рецидивов камнеобразования**

Применение

Возраст	Цистит, пиелонефрит, уретрит (в составе комплексной терапии)	Дисметаболическая нефропатия	Мочекаменная болезнь
Дети: с 4 до 6 лет	1 ч. л. – 3 р/день 2-3 мес.	1 ч. л. – 2 р/день	1 ч. л. – 2 р/день
Дети: с 6 до 12 лет	2 ч. л. – 3-4 р/день 1 мес.	2 ч. л. – 3 р/день 3 мес.	2 ч. л. – 3 р/день до 3 мес.
Взрослые	2 ч. л. – 3-4 р/день 1 мес.	2 ч. л. – 3 р/день 3 мес.	2 ч. л. – 3 р/день 4-6 мес.

Лекарственные взаимодействия. Применение препарата с антибиотиками способствует повышению эффективности терапии

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; детский возраст до 4 лет.

Побочные действия: возможны аллергические реакции.

Особые указания: Беременность и период лактации. Во время беременности и в период лактации: применение с учетом коэффициента польза-риск.

Условия отпуска из аптек: без рецепта.

Спрашивайте в аптеках Вашего города!



Himalaya
HERBAL HEALTH CARE

Цистон способствует разрушению камней. Многочисленные клинические испытания доказывают высокую активность компонентов препарата по отношению к камням любого химического состава. Он помогает их дробить на микроуровне и постепенно выводить из организма. Более того, Цистон обладает эффектом нормализации состава мочи, что позволяет предупредить образование новых камней в полости мочевого пузыря.

Главное преимущество растительного препарата Цистон – влияет только на возбудителей в мочевом пузыре и мочеточниках, но не убивает полезную микрофлору кишечника.

Применение препарата показано при инфекциях мочевыводящих путей (циститы, пиелонефриты) и не противопоказан у беременных при развитии цистита. Решающим фактором, позволяющим рекомендовать беременным фитотерапию Цистон, является отсутствие (в рекомендуемых дозировках) тератогенного влияния на плод.

В заключение хотелось бы отметить, что цистит при беременности – частое, но небезобидное осложнение, которое требует тщательного обследования и комплексного лечения. Сегодня сохранить беременность, осложненную циститом, удается практически в 90% слу-

чаев, тем не менее, своевременная профилактика, диагностика и лечение позволяют значительно снизить частоту осложнений беременности и улучшить перинатальные исходы [13].

Пристальное внимание за женщинами с данной патологией крайне необходимо, так как дальнейшее более глубокое и детальное изучение этой проблемы позволит оптимизировать лечебную тактику и повысить эффективность профилактики, как основного заболевания, так и осложнений гестационного процесса у этой категории пациенток, а также значительно повысит шанс рождения здорового ребенка. ■

Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Воскобойников В.Б. Острый цистит: этиология, клиника, лечение // *Лечащий врач*. – №1. – 2002.
2. Аполихин О.И., Абдуллин И.И., Хазан П.Л. и др. Профилактика инфекции нижних мочевых путей согласно принципам доказательной медицины. 7 Пленум правления Российского общества урологов. – Краснодар, 2010.
3. Гуменюк Е.Г. Современные подходы к профилактике и лечению инфекций мочевыводящих путей во время беременности // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2005. – Том LIV. – Выпуск 4. – С. 1–4.
4. Диагностика и лечение различных форм цистита у женщин / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Зайцев, Б.Н. Годунов, А.А. Давидьянц. – М., 2002. – 39 с.
5. Елохина Т.Е., Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Пустотина О.А. Новые подходы к профилактике заболеваний мочевыводящих путей у беременных // *Мед. кафедра*. – 2003. – №1. – С. 88–94.
6. Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии. 3-е изд. Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Серова. – М., 2010. – С. 129–35.
7. Медведь В.И., Исламова Е.В. Применение препаратов растительного происхождения при беременности. // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2010. – Т. 9. – №2. – С. 27–29.
8. Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Петрова С.В. Профилактика и лечение осложнений у беременных и родильниц с заболеваниями мочевыводящих путей. *Акушерство и гинекология*. – 2009. – №6. – С. 41–45.
9. Перепанова Т.С. Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. Возможности фитопрепаратов. *РМЖ, Урология*. – Т. 17. – №12. – 2009. – С. 841–845.
10. Петричко М.И., Мартынова М.М. Стандарты диагностики, профилактики и лечения инфекций мочевых путей у беременных // *С. 22–24*.
11. Репина М.А., Крапивина Е.Г., Колчина В.А., Стамбулова О.А. Современные подходы к коррекции нарушений функции почек у беременных. *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2004. – ЛIII (Вып. 2). – С. 48–53.
12. Российские национальные рекомендации. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российское общество урологов. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной терапии. Проблемная комиссия «Инфекция почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» научного совета по «Уронефрологии» РАМН и МЗ СР РФ. – Москва, 2012. – 64 с.
13. Стяжкина С.Н., Черненко М.Л., Кривенко П.А., Гайлямова Л.И. Течение и исходы беременности у женщин с хроническим пиелонефритом // *Современные проблемы науки и образования*. – №1. – 2015.
14. Хилькевич Е.Г. Возможности фитотерапии при инфекции мочевыводящих путей в акушерской практике. // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – №5. – С. 115–119.
15. Чайка В.К., Гребельная Н.В. Современные взгляды на этиологию и патогенез инфекции мочевыводящих путей во время гестации // *Газета «Новости медицины и фармации»*. – 12 (218). – 2007.
16. Черненко М.Л. Течение беременности у женщин с хроническим пиелонефритом / М.Л. Черненко, Т.Н. Стрелкова // *Медицинский альманах*. – 2011. – №6. – С. 80–81.
17. Chambers S.T. Cystitis and urethral syndromes / Chambers S.T. // *Infectious Diseases / Eds. Armstrong D., Cohen J.* – N.-Y.: Saunders Co. – 1999. – Vol. 1. – P. 571–578.
18. Christensen B. Use of antibiotics to treat bacteriuria of pregnancy in the Nordic countries. Which antibiotics are appropriate to treat bacteriuria of pregnancy? / Christensen B. // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2001. – Vol. 17. – P. 283–285.
19. Delzell J.E. Jr. Urinary tract infections during pregnancy / Delzell J.E. Jr., Lefevre M.L. // *Am. Fam. Physician*. – 2000. – Vol. 61. – P. 713–21.
20. Mikhail M.S. Lower urinary tract dysfunction in pregnancy: a review / Mikhail M.S., Anyaegbunam A. // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 1995. – Vol. 50. – P. 675–83.
21. Stamm W.E. Approach to the Patient with Urinary Tract Infections / Stamm W.E., Stapleton A.E. // *Infectious Diseases / Eds. Armstrong D., Cohen J.* – N.-Y.: Saunders Co. – 1999. – Vol. 1. – P. 943–954.

Мочекаменная болезнь: актуальность вопроса и перспективы его развития



С.И. Белай – врач-уролог, М.А. Довбыш – д.м.н., профессор, И.М. Белай – д.м.н., профессор
Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье

Мочекаменная болезнь (МКБ), иначе называемая уролитиаз, является одним из самых распространенных и частых заболеваний в мире (5–10%), встречается чаще всего у пациентов трудоспособного возраста. Понятие «мочекаменная болезнь» подразумевает нарушение обмена веществ, вызванное различными эндогенными и/или экзогенными причинами (включая наследственный характер) и характеризующееся наличием камня(ей) в почках и мочевых путях, которое проявляет склонность к рецидивам и нередко тяжелому упорному течению. В качестве ведущих факторов литогенеза определены: концентрация в моче литогенных ионов; дефицит ингибиторов кристаллизации и агрегации кристаллов; наличие в моче активаторов камнеобразования; локальные изменения в почках. Существует большое количество методов диагностики уролитиаза – лабораторные и инструментальные. Лечение МКБ делится на консервативное и хирургическое. Консервативная терапия подразумевает применение медикаментозных препаратов. В комплексе с медикаментозным лечением применяют также физические методы лечения: диатермические токи, лазеротерапия, вибротерапия, амплипульсные токи и др. Как один из возможных методов лечения используется растворение конкрементов (чрескожное, пероральное). Свое применение нашли хирургические техники лечения больных с МКБ (эндоскопические, открытые операции, дистанционная литотрипсия). Особое внимание уделено рациональной, селективной метафилактике нефролитиаза, основанной на диагностике метаболических нарушений и направленной на нормализацию биохимических показателей в моче. Чрезвычайно важной рекомендацией Европейской Ассоциации Урологов (ЕАУ) является обязательное проведение оценки химического состава камней для профилактики рецидивирования МКБ. Помимо этого, для профилактики рецидивирования рекомендуется метаболическая диагностика с последующей коррекцией выявленных метаболических нарушений.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, камнеобразование, диагностика, лечение.

S.I. Bilai – urologist, M.A. Dovbysh – Doctor of Medical Sciences, Professor, I.M. Bilai – Doctor of Medical Sciences, Professor
Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye

Urolithiasis: urgency of this matter and prospects for its development

Urolithiasis, otherwise known as nephrolithiasis, is one of the most common and frequent diseases in the world (5–10%), it most often occurring in patients of the able-bodied age. The concept of «urolithiasis» implies the metabolic disturbance caused by a variety of endogenous and/or exogenous factors (including heredity) and is characterized by the presence of stone(s) in the kidneys and the urinary tract, which shows the predisposition to relapse and not infrequently persistent heavy course. The leading factors of lithogenesis are: the concentration of lithogenic ions in the urine; deficiency of crystallization and crystals aggregation inhibitors; the presence in the urine of stone formation activators; local changes in the kidneys. There are many methods for diagnosis of urolithiasis – laboratory and instrumental ones. Treatment of urolithiasis is divided into conservative and surgical. Conservative treatment implicates the use of drugs. In combination with medical treatment physical methods of treatment are also used: diathermic currents, laser, vibration therapy, amplipulse and others. As one of the possible methods of treatment the hemolytic dissolution of stones (transdermal, oral) is applied. There are a lot of surgical techniques of urolithiasis patients treatment (endoscopic, open surgery, distant lithotripsy). Particular attention is paid to the rational, selective metaphylaxis of nephrolithiasis, based on the diagnosing of metabolic disturbances and aimed at the normalization of biochemical parameters in the urine. An extremely important recommendation of European Association of Urologists for the prevention of urolithiasis relapse is mandatory assessment of the chemical composition of the stones. Besides, the research of various components of the metabolic processes and diverse biochemical tests with subsequent correction of the revealed metabolic disorders are recommended for the recurrence prevention.

Keywords: urolithiasis, stone formation, diagnosing, treatment.

Мочекаменная болезнь (МКБ), иначе называемая уролитиаз, является одним из самых распространенных и частых заболеваний в мире, развиваясь чаще всего у лиц трудоспособного возраста. По данным ученых разных стран мира, количество больных, страдающих МКБ, различно. Например, российские ученые показали, что количество таких больных составляет 3,5–9,6% населения планеты. Больные уролитиазом составляют 30–40% больных урологического стационара и около 70% поступающих в урологические отделения в экстренном порядке [1]. Шведские ученые установили, что количество больных колеблется от 5 до 10% (в зависимости от географии места жительства), причем в Европе ежегодно заболевают около 2000 человек на 1 млн. жителей (то есть около 0,1–0,4% всего населения) [2]. Есть данные о заболеваемости МКБ в Соединенных Штатах Америки, пик которой пришелся на 1980–1994 гг., что связано с расой, этническим происхождением и регионом проживания [3]. В Великобритании МКБ является серьезной проблемой, на 2010 год количество больных составляло около 1,2% населения, а количество имевших в анамнезе МКБ составило около 720 тысяч человек [4].

Понятие «мочекаменная болезнь» подразумевает нарушение обмена веществ, вызванное различными эндогенными и/или экзогенными причинами (включая наследственный характер) и характеризующееся наличием камня(ей) в почках и мочевых путях, которое проявляет склонность к рецидивам и нередко тяжелому упорному течению. При этом выделяют два типа процессов камнеобразования: а) формального генеза (кристаллизационная и коллоидная теории); б) каузального генеза (влияние экзогенных и эндогенных факторов).

К предрасполагающим факторам развития МКБ можно отнести: а) климатические и географические влияния; б) социально-бытовые условия; в) профессию; г) генетические заболевания (ферменто- и тубулопатии) человека [1]. Высокий риск камнеобразования, согласно рекомендациям ЕАУ по уролитиазу,

имеется при:

1. Общих факторах (наличии МКБ у детей и подростков, семейной наследственной форме уролитиаза, нарушении обмена кальция и образование уратов, образование камней инфекционного происхождения, наличие единственной почки).

2. Болезнях, ассоциированных с камнеобразованием (гиперпаратиреоз, нефрокальциноз, патология ЖКТ (мальабсорбция, болезнь Крона), саркоидоз).

3. Генетически обусловленных нарушениях (цистинурия типов А, В, С; первичная оксалатурия; обменные нарушения 2,8-дигидроксиаденина; ксантинурия; синдром Леша-Нихана и др.).

4. Приеме препаратов, приводящих к камнеобразованию.

5. Аномалиях строения мочевыделительной системы (обструкция мочеточника, лоханочные дивертикулы и кисты, мочепузырно-мочеточниково-почечный рефлюкс, уретероцеле, нейрогенная мочепузырная дисфункция и др.) [5].

В качестве ведущих факторов литогенеза определены: концентрация в моче литогенных ионов; дефицит ингибиторов кристаллизации и агрегации кристаллов; наличие в моче активаторов камнеобразования; локальные изменения в почках. Ведущими этиопатогенетическими факторами признаны:

- перенасыщение мочи камнеобразующими компонентами;
- колебания кислотности мочи и диуреза;
- инфекции мочевыводящих путей;
- анатомические изменения мочевыделительной системы;
- нефроптоз и другие причины, ведущие к нарушению оттока мочи из почек;
- метаболические нарушения (гиперкальциурия, гипероксалурия, гиперурикозурия, гиперцистинурия);
- сосудистые нарушения в почке и в организме в целом;
- длительный прием препаратов, способствующих камнеобразованию (препараты кальция, витамин D, ацетазоламид, триамтерен и др.) [6].

Современная классификация мочекаменной болезни по МКБ-10 представлена ниже:

1. Классификация мочекаменной болезни (N20-23):

- камни почки и мочеточника;
- камни нижних отделов мочевых путей;
- камни путей при других заболеваниях, классифицированных в других рубриках;
- почечная колика.

2. Классификация обменных нарушений в урологии:

- нарушение обмена пуринов и пиримидинов (E79);
- нарушения минерального обмена (E83);
- другие нарушения обмена веществ (E88) [7].

По современным данным, в 9–17% случаев [8] поражение почек (чашечки, лоханки) имеет двусторонний характер, помимо этого камни локализуются в других отделах мочевыделительной системы, например, в мочеточниках, мочевом пузыре и мочеиспускательном канале [9]. Важнейшими симптомами при МКБ являются: болевой синдром, дизурия, гематурия, возможно появление пиурии или лейкоцитурии [6].

Важным аспектом патогенеза МКБ являются биохимические процессы, связанные с нарушением обмена мочевой кислоты, контролируемый на генетическом уровне. Накопление мочевой кислоты в организме возможно при ускоренном включении аммиака в метаболиты для построения пуринового ядра, уменьшении выделения пуринов вследствие усиленной реабсорбции уратов и понижении выделения мочевой кислоты вследствие нарушения функции печени и аккумуляции уратов. При нарушении пуринового обмена возникает гиперпродукция мочевой кислоты, проявляющаяся гиперурикемией и гиперурикурией. При нарушении метаболизма пуринов в почках могут образовываться конкременты, состоящие из мочевой кислоты, солей мочевой кислоты, ксантина [10].

Существует большое количество методов диагностики уролитиаза. Для комплексного обследования в рекомендациях ЕАУ описаны следующие методы диагностики:

1. Лабораторные:

- анализ мочи (эритроциты, лейкоциты, нитриты, кислотность мочи и др.);
 - микроскопия мочи;
 - исследование крови (креатинин, мочевая кислота, ионизированный кальций, натрий, калий, клеточный состав, С-реактивный белок, коагуляционные тесты (Международное Нормализованное Отношение, Частичное Тромбопластиновое Время)).
2. Инструментальные методы:
- рентген-дифракционное исследование;
 - инфракрасная спектроскопия;
 - при изъятии камней из организма – экспертная поляризационная микроскопия с химическим исследованием вышедших из организма камней [5].
 - Для ученых основными методами диагностики, помимо сбора анамнеза, жалоб и физического обследования, являются:
 - ультразвуковое сканирование почек,
 - рентген-исследование (в т.ч. обзорная рентгенография, экскреторная урография, уретеропиелогграфия, пневмопиелогграфия),
 - диагностическая ретроградная эндоскопическая уретеропиелоскопия,
 - ядерно-магнитно-резонансное исследование,
 - компьютерная томография (КТ),
 - радиоизотопное исследование (динамическая нефросцинтиграфия),
 - ангиографическое исследование,
 - лабораторные исследования (развернутый клинический анализ крови; функциональные показатели крови – мочевина, креатинин, клиренс эндогенного креатинина; мочевая кислота и кальций в крови и моче, уровень белка в моче, удельный вес мочи; посев мочи на микрофлору и определение

ее чувствительности к антибиотикам).

Лечение МКБ делится на консервативное и хирургическое. Консервативная терапия подразумевает под собой применение медикаментозных препаратов. К примеру, для расслабления мышц мочевыводящих путей необходимо ингибирование насосов кальциевого канала или блокада альфа-1 рецепторов. В связи с этим применяют такие группы препаратов:

- альфа-блокаторы с уровнем эффективности – 1В (тамсулозин, доксазозин, теразозин, альфузозин, силодозин);
- блокаторы кальциевых каналов (доказан эффект только у нифедипина – 1А).

Препараты группы кортикостероидов совместно с препаратами группы альфа-блокаторов имеют эффект гораздо лучший (1В), нежели при монотерапии альфа-блокаторами, а кортикостероиды при монотерапии являются неэффективными [5].

Относительно этих трех групп препаратов проводились рандомизированные контролируемые исследования – MEDLINE, Pre-MEDLINE, CINAHL, EMBASE, которые показали, что данные препараты являются достаточно эффективными. В зависимости от индивидуального подхода, с их помощью можно даже избежать хирургического вмешательства [11]. В условиях скорой помощи применение тамсулозина совместно с ибупрофеном и оксикодоном оказалось гораздо эффективнее, чем отдельное применение ибупрофена с оксикодоном [12], к тому же это наиболее часто используемый препарат в рандомизированных контролируемых исследованиях, особенно при применении в комбинации с ощелачиванием [5].

В настоящее время преимущество в лечении отдается консервативной терапии, поскольку хирургическое лечение «избавит больного только от камня», а необходимо влияние на все биохимические процессы камнеобразования. В качестве медикаментозной терапии применяют такие препараты: при наличии камня размером до 0,5 см – группа терпенов (цистенал, артемизол, ависан и др.), препараты которой оказывают бак-

териостатическое, спазмолитическое и седативное действие. Применяют также экстракт марены красильной, окисляющей мочу и обладающей диуретическими и спазмолитическими свойствами. Особенно актуальны эти препараты после проведения дистанционной литотрипсии (фрагментации камней) и отсутствии симптомов обструктивного пиелонефрита. Для купирования почечной колики необходимо специфическое лечение, при котором применяют тепловые процедуры, препараты группы анальгетиков и спазмолитиков (диклофенак, баралгин, промедол, платифиллин, папаверин и др.), а также катетеризацию и стентирование мочеточника [9].

При различных видах нарушения обмена веществ имеет значение назначение патогенетического лечения, влияющего на эти процессы:

1. При нарушении пуринового обмена и уратных камнях рекомендуется применение диеты, способствующей снижению уровня мочевой кислоты, медикаментозной терапии: ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол), урикуретики (бензбромарон) и цитратные смеси (блемарен, уралит U).

2. При нарушении щавелевокислого обмена и кальций-оксалатных камнях – также применение диеты с ограниченным введением щавелевой кислоты, медикаменты – витамин В₆, препараты магния.

3. При гиперкальциемии рекомендуется назначение тиазидов (гидрохлортиазид) и дифосфонатов (этидроновая кислота).

4. Лечение фосфатурии предусматривает диету с низким содержанием кальция, применяют дифосфонаты (этидроновая кислота), хлористоводородную кислоту, бензойную кислоту, хлорид аммония.

5. При кристаллурии фосфатов и цистиновых камнях – ежедневно 3 литра жидкости, цитратные смеси – «золотой стандарт» консервативной терапии, обеспечивающий дозозависимое ощелачивание мочи без изменения кислотно-основного баланса крови [10]), спазмолитики и анальгетики по показаниям.

В лечении МКБ применяют фитотерапию: плод можжевельника,

лист толокнянки, траву хвоща полевого, лист ортосифона, настои кукурузных рылец и шиповника и др., в качестве официальных растительных диуретиков используют: уролесан, цистон, леспенефрил, олимонтин и т.д. Эффективное использование данной группы препаратов совместно с физиотерапевтическими процедурами требует применения антибактериальных препаратов – производных нитрофурана, группы пенициллина при кислой реакции мочи, при щелочной и нейтральной – стрептомицина сульфата, эритромицина, неомицина (для профилактики инфекции или лечения «инфекционных» камней) [13] и дезинтоксикационной терапии [9].

При нахождении камней в мочеточниках рекомендован препарат группы блокаторов альфа-1а-адренергических рецепторов – силодозин, который оказался эффективным для «камнеизгоняющей» терапии и играет важную роль в облегчении прохождения дистальных мочеточниковых камней. Это гарантирует проведение дополнительных будущих исследований препарата для осуществления периферического устранения камней [14].

Исследования на лабораторных мышцах показали положительный эффект L-цистина диметил эстер (ЦДМЭ) как ингибитора роста цистиновых камней, что делает жизнеспособной версию о дальнейшем исследовании ЦДМЭ для лечения цистиновой МКБ [15].

С 1980-х годов развивался метод экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии (ЭТВЛ), который достиг высоких результатов, но возможность его применения ограничена размерами, локализацией, массой и составом камней, а также индивидуальными особенностями больного [5, 17, 18]. Также определена высокая эффективность лечения при применении препарата тамсулозина после ЭТВЛ, что позволяет снизить применение анальгетиков после этой процедуры [19].

Свое применение нашли хирургические техники лечения больных с МКБ. Среди хирургических методов лечения особое место занимают эндоурологические техники, напри-

мер, чрескожная нефролитотомия [20], в т.ч. 2-этапная УЗ-доплер-подконтрольная дилатация мочевыводящих трактов [21], уретероскопия [22]. Также применяют открытую и лапароскопическую хирургию, которая больше подходит в некоторых клинических случаях [23]. Уретроскопические операции являются наиболее простыми, действенными и производительными вмешательствами, особенно в амбулаторных условиях, о чем свидетельствуют скандинавские данные пятилетнего эксперимента [24]. В нашей стране используются различные хирургические техники, включая пиелолитотомию, нефролитотомию (в том числе секционную; проведены эксперименты по использованию УЗ-подконтрольной баллонной дилатации при чрескожной нефролитотомии (ЧКНЛ) [24]), уретеролитотомию. Также применяют рентген-эндоскопические методики удаления камней (трансуретральная рентген-эндоскопическая эндохирургия (уретеролитоэкстракция, например, с помощью петли Цейса и корзинки Dormia [8], трансуретральная уретеролитотрипсия и литоэкстракция, перкутанная рентген-эндоскопическая хирургия (нефролитотрипсия (в том числе в позиции на спине [26]) и нефролитоэкстракция)) и дистанционная ударно-волновая литотрипсия [9, 27]. Все оперативные методики подразделяются на: дистанционную ударно-волновую литотрипсию, чрескожную и трансуретральную эндоскопическую хирургию, лапароскопическое удаление камней, открытое оперативное вмешательство. А также существует классификация по методам лечения в зависимости от размера конкремента (более или менее 20 мм), его качестве (рентгенопозитивные, инфицированные, мочекислые/ уратные, цистиновые) и уровня локализации в мочевыводящих путях [8].

Очень быстро развиваются лазерные методики разрушения камней, особенно те, которые используют оптико-акустический эффект (разрушение камня кавитацией пузырька водяного пара, который образуется при взаимодействии ла-

зерного излучения с поверхностью камня). В случае использования этого эффекта лазерное излучение безвредно для окружающих тканей, что резко снижает риск повреждения почек или слизистой оболочки мочевого пузыря и мочеточника [28].

Подтверждением неэффективности монохирургического лечения являются такие данные: после оперативного лечения установлено, что у 7–10% пациентов рецидив возникает в течение года, у 35% – в течение 5 лет и у 50% больных рецидив диагностируется в течение 10 лет после элиминации конкремента [29]. Эти данные свидетельствуют о необходимости проведения обязательной постоперационной диагностики метаболических нарушений, соответствующей терапии и наблюдения. Это подтверждает следующее исследование: у больных, которые получали коррекцию метаболических нарушений, рецидив наблюдался лишь у 15% в течение 10 лет с одиночными почечными камнями и у 30% с первично множественными камнями. По данным других авторов, рецидив зафиксирован у 34% больных в течение 10 лет при медикаментозной коррекции и у 61% больных при соблюдении только диетических рекомендаций. Результаты этих исследований указывают на важность рациональной, селективной метафилактики нефролитиаза, основанной на диагностике метаболических нарушений и направленной на нормализацию биохимических показателей в моче [30].

В связи с этим, одной из чрезвычайно важных рекомендаций ЕАУ относительно профилактики рецидивирования МКБ является обязательное проведение оценки химического состава камней [31]. Помимо этого, для профилактики рецидивирования рекомендуется исследование различных компонентов метаболических процессов и многообразных биохимических тестов [32] с последующей коррекцией выявленных метаболических нарушений [33].

В рекомендациях ЕАУ (2016 год) для быстрой и точной диагностики рекомендуется низкодозовая КТ, а при лечении – способствовать самостоятельному отхождению камня [34]. ■

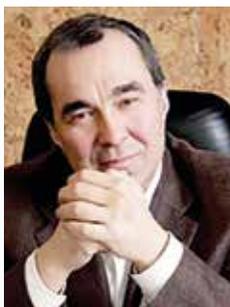
Список литературы

1. Борисов В.В. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников: учеб. пособие / В.В. Борисов, Н.К. Дзеранов. – Москва, 2011. – 96 с.
2. Tiselius H.G. Stone incidence and prevention / H.G. Tiselius // *Braz. J. Urol.* – 2000 Sep. – Vol. 26, N5. – P. 452–462.
3. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994 / K.K. Stamatelou [et al.] // *Kidney Int.* – 2003 May. – Vol. 63, N5. – P. 1817–1823.
4. An update and practical guide to renal stone management / N. Johri [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 116, N3. – P. c159–c171.
5. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis / C. Turk [et al.] // *Eur. Urol.* – 2016 Mar. – Vol. 69, N3. – P. 475–482.
6. Урологія: навчальний посібник / С.М. Шамраєв [та ін.]. – Донецьк: Каштан, 2010. – 144 с.
7. История создания клинико-статистической классификации мочекаменной болезни МКБ-10 (обзор литературы) / О.И. Аполихин [и др.] // *Вестн. РНЦРР МЗ РФ.* – 2011. – №11.
8. Урология: учебник / под ред. Н.А. Лопаткина. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 816 с.
9. Урология: учеб. для вузов / под ред. Н.А. Лопаткина. – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 520 с.
10. Саенко В.С. Современный взгляд на консервативное лечение мочекаменной болезни / В.С. Саенко // *Эффектив. Фармакотерапия.* – 2013. – №16. – С. 64–70.
11. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis / J.M. Hollingsworth [et al.] // *Lancet.* – 2006 Sep. – Vol. 368, N9542. – P. 1171–1179.
12. Tamsulosin for ureteral stones in the emergency department: a randomized, controlled trial / R.M. Ferre [et al.] // *Ann. Emerg. Med.* – 2009 Sep. – Vol. 54, N3. – P. 432–439.
13. Осипова О.В. Конспект лекций по урологии / О.В. Осипова. – Москва: Эксмо, 2008. – 160 с.
14. Silodosin to Facilitate Passage of Ureteral Stones: A Multi-institutional, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Trial / R.L. Sur [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015 May. – Vol. 67, N5. – P. 959–964.
15. Novel cystine ester mimics for the treatment of cystinuria-induced urolithiasis in a knockout mouse model / A. Sahota [et al.] // *Urology.* – 2014 Nov. – Vol. 84, N5. – P. 1249, e9–15.
16. New potential solutions for the chemolysis of urinary phosphate calculi determined by an *in vitro* study / J. Zhang [et al.] // *Urolithiasis.* – 2015 Apr. – Vol. 43, N2. – P. 147–153.
17. Shock wave lithotripsy outcomes for lower pole and non-lower pole stones from a university teaching hospital: Parallel group comparison during the same time period / R. Geraghty [et al.] // *Urol. Ann.* – 2015 Jan–Mar. – Vol. 7, N1. – P. 46–48.
18. Iguchi T. Bone and Calcium Research Update 2015. Clinical update of urolithiasis – ESWL (extracorporeal shock wave lithotripsy) / T. Iguchi, T. Nakatani // *Clin. Calcium.* – 2015 Jan. – Vol. 25, N1. – P. 97–104.
19. Tamsulosin treatment increases clinical success rate of single extracorporeal shock wave lithotripsy of renal stones / G.L. Gravina [et al.] // *Urology.* – 2005 Jul. – Vol. 66, N1. – P. 24–28.
20. Knoll T. Surgical Atlas. Percutaneous nephrolithotomy: the Mannheim technique / T. Knoll, M.S. Michel, P. Alken // *BJU Int.* – 2007 Jan. – Vol. 99, N1. – P. 213–231.
21. Doppler ultrasound-guided percutaneous nephrolithotomy with two-step tract dilation for management of complex renal stones / Y. Xu [et al.] // *Urology.* – 2012 Jun. – Vol. 79, N6. – P. 1247–1251. doi: 10.1016/j.urology.2011.12.027.
22. Mitchell S. First digital flexible ureterorenoscopy: initial experience / S. Mitchell, E. Havranek, A. Patel // *J. Endourol.* – 2008 Jan. – Vol. 22, N1. – P. 47–50.
23. Laparoscopic and open stone surgery / M. Hruza [et al.] // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2010 Mar. – Vol. 82, N1. – P. 64–71.
24. Outpatient endoscopic treatment of ureteric stones: Five years' experience in a self-contained outpatient surgery unit / J. Kirkegard [et al.] // *Scand. J. Urol.* – 2015. – Vol. 49, N5. – P. 395–399.
25. «X-ray»-free balloon dilation for totally ultrasound-guided percutaneous nephrolithotomy / T. Zhou [et al.] // *Urolithiasis.* – 2015 Apr. – Vol. 43, N2. – P. 189–195.
26. Комяков Б.К. Перкутанная нефролитотрипсия в положении больного на спине / Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев // *Урология.* – 2012. – №4. – С. 60–64.
27. Возіанов О.Ф. Урологія: підручник / О.Ф. Возіанов, О.В. Люлько. – Дніпропетровськ: Дніпро-VAL, 2002. – 830 с.
28. Сравнительное исследование эффективности электроимпульсного и лазерного литотрипторов *in vitro* / А.Г. Мартов [и др.] // *Урология.* – 2013. – №2. – С. 70–78.
29. Мочекаменная болезнь: современные методы диагностики и лечения: руководство / под ред. Ю.Г. Аляева. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 216 с.
30. Пути оптимизации определения солевого состава конкрементов при мочекаменной болезни / П.В. Глыбочко [и др.] // *Мед. вестн. Башкортостана.* – 2011. – Т. 6, №2. – С. 59–62.
31. Metabolic Evaluation and Recurrence Prevention for Urinary Stone Patients: EAU Guidelines / A. Skolarikos [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015 Apr. – Vol. 67, N4. – P. 750–763.
32. Metabolic evaluation of urinary lithiasis: what urologists should know and do / J. Letendre [et al.] // *World J. Urol.* – 2015 Feb. – Vol. 33, N2. – P. 171–178.
33. Menditto V.G. Metaphylaxis of urolithiasis / V.G. Menditto, G. Milanese, G. Muzzonigro // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2009 Mar. – Vol. 81, N1. – P. 32–39.
34. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis / C. Turk [et al.] // *Eur. Urol.* – 2016 Mar. – Vol. 69, N3. – P. 468–474.

Впервые опубликовано в журнале «Вестник ВГМУ», Том 15, №5, 2016 г., стр. 19–26.

10.21518/2079-701X-2017-4-86-92

История изучения этиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом



Е.А. Ткаченко – д.м.н., профессор, **А.А. Ишмухаметов** – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов
им. М.П. Чумакова РАН, г. Москва

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное заболевание зоонозной природы, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек (интерстициальный нефрит с развитием острой почечной недостаточности).

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, этиология, история изучения.

E.A. Tkachenko – MD, Professor, A.A. Ishmukhametov – MD, Professor, corresponding member of RAS
Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunological Products

History of the study of hemorrhagic fever etiology with renal syndrome

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is an acute viral disease of zoonotic nature, characterized by systemic lesions of small vessels, hemorrhagic diathesis, hemodynamic disorders and a peculiar renal disease (interstitial nephritis with acute renal failure).

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, etiology, history of the study.

Первое в России описание клинических характеристик ГЛПС было сделано в 1935 г. В.А. Тарганской на основании результатов обследования трех больных, госпитализированных в 1934 г. в клинику Дальневосточного медицинского института в г. Хабаровске с необычным по клиническому проявлению острым нефритом [1]. Так что первоначально ГЛПС вошла в научную литературу под названием своеобразного варианта острого нефрита, необычное течение которого и послужило поводом к описанию особенностей его клинической картины. Осознание того, что это новая болезнь, пришло вскоре, когда стали чаще наблюдать случаи подобного заболевания, именовавшегося некоторое время «инфекционным нефрозо-нефритом», «болезнью Чурилова», а с 1936 г. – «гемор-

рагическим нефрозо-нефритом» (ГНН).

Среди советских ученых и врачей довольно длительное время сохранялось представление о распространении этого заболевания только на Дальнем Востоке России, поскольку все описания его в те годы были основаны исключительно на случаях, наблюдавшихся в Хабаровском и Приморском краях, а также в Амурской области. Именно на Дальний Восток для изучения нового заболевания были направлены Наркомздравом СССР три научные экспедиции: в 1937 г. под руководством профессора В.И. Терских, в 1938 г. под руководством профессора С.И. Тарасова и в 1939 г. под руководством профессора И.И. Рогозина, а также в 1940 г. – экспедиция Всесоюзного института экспериментальной медицины им. А.М. Горького

(ВИЭМ) во главе с профессором А.А. Смородинцевым. В составе экспедиций Наркомздрава СССР и ВИЭМ принимали участие вирусологи А.А. Смородинцев, В.Д. Неустроев; лептоспирологи С.И. Тарасов и В.И. Терских; эпидемиологи И.И. Рогозин, В.А. Эскин, М.Д. Каширин, а также клиницисты А.В. Чурилов, А.И. Резников, М.И. Дунаевский, И.А. Миллер, С.П. Ирлин, Л.И. Казбинцев, Г.М. Цыганков, Э.А. Гальперин, Ю.С. Сергеева, С.С. Ротенбург. В этот период (вторая половина 30-х и начало 40-х годов) появились систематизированные описания клинической картины, патофизиологии, патоморфологии, клинико-лабораторной диагностики, экспериментальные материалы по этиологии ГНН на Дальнем Востоке [2–5].

После войны в 1945 г. стало

известно, что по другую сторону дальневосточной границы, в Северной Маньчжурии, японские военные врачи в тридцатых годах также выявляли как среди японских военнослужащих, так и среди гражданского населения заболевание, которое характеризовалось идентичными клиническими и эпидемиологическими признаками, схожими с теми, что наблюдали советские специалисты при ГНН на Дальнем Востоке СССР. Впервые болезнь была зарегистрирована в 1935 г. среди солдат кавалерийского эскадрона, дислоцированного около поселка Сонго (южнее г. Благовещенска), откуда и произошло одно из японских названий этой болезни – «лихорадка Сонго». Более широкое распространение получило название «эпидемическая геморрагическая лихорадка». Первое описание случаев заболевания в Маньчжурии было сделано М. Kitano в 1940 г. [6].

Как было уже сказано выше, долгое время ГНН рассматривался как заболевание, присущее Дальнему Востоку, и никто не предполагал, что это заболевание является представителем большой группы широко распространенных остролихорадочных заболеваний.

Так, в 1949–1950 гг. для изучения своеобразного заболевания в Ярославской области, случаи которого под названием «ярославская лихорадка» регистрировались местными врачами с 1943 г., была направлена экспедиция Института неврологии АМН СССР под руководством М.П. Чумакова и А.А. Авакяна при участии Н.А. Успенского, А.Д. Лебедева, П.С. Козырева. В результате совместных исследований с клиницистами Ярославского медицинского института (А.И. Резников) было сделано заключение о клиническом сходстве заболевания людей в Ярославской области с дальневосточным нефрозо-нефритом [7]. Чуть позже подобное заключение было сделано и в отношении случаев заболевания людей

в Калининской области [8]. Тем самым впервые был установлен эпидемиологически важный факт того, что эндемические очаги ГНН находятся не только на Азиатском континенте, но могут встречаться и в Европе. Однако название «геморрагический нефрозо-нефрит», по мнению М.П. Чумакова и клиницистов Е.В. Лещинской и А.И. Резникова, не совсем правильно отражало сущность описываемого заболевания, поскольку «учитывая общетоксические симптомы и поражение сосудистой системы всего организма, которые и определяют течение заболевания, нельзя фиксировать внимание только на поражении почек. Кроме того, клиническая картина и анатомические изменения при почечном страдании не укладываются в рамки нефрозо-нефрита». Исходя из этого, авторы считали более правильным название «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом», которое впервые было публично предложено М.П. Чумаковым на заседании научной сессии АМН СССР в сентябре 1954 г. в Ташкенте [9]. Тем не менее новое название ГЛПС не сразу было принято специалистами, особенно на Дальнем Востоке, и даже спустя более 20 лет в отечественной литературе нередко встречалось первоначальное название болезни «геморрагический нефрозо-нефрит».

Первоначально ГЛПС вошла в научную литературу под названием своеобразного варианта острого нефрита, необычное течение которого и послужило поводом к описанию особенностей его клинической картины. Осознание того, что это новая болезнь, пришло вскоре, когда стали чаще наблюдать случаи подобного заболевания, именовавшегося некоторое время «инфекционным нефрозо-нефритом», «болезнью Чурилова», а с 1936 г. – «геморрагическим нефрозо-нефритом» (ГНН)

Впервые по-настоящему серьезное внимание мировой общественности к заболеванию типа

ГНН было обращено во время войны в Корее, где с 1951 г. по 1954 г. болезнь под названием «корейская геморрагическая лихорадка» поразила около 2,5 тыс. американских, канадских и других военнослужащих из состава экспедиционного корпуса ООН, размещенного в демилитаризованной зоне Корейского полуострова [10, 11]. Клинические и эпидемиологические характеристики заболевания в Корее были идентичными тем, что ранее наблюдали советские специалисты при ГНН.

В 50-е годы значительно увеличился научный интерес к проблеме заболевания типа ГНН, включая вопросы ее нозоареала. В результате анализа литературных источников удалось получить данные, свидетельствующие о том, что первые случаи заболевания в Западной Европе, сходного по клинике с нефрозо-нефритом на Дальнем Востоке, были отмечены в Швеции в 1933 г. под названием «скандинавская эпидемическая нефропатия» [12, 13]. Несколько позже, в 1942 г., вспышки заболевания скандинавской эпидемической нефропатией были выявлены среди немецких и финских войск в Финляндии [14], а в 1948 г. – в Норвегии [15].

В 50-х годах, когда стало проводиться широкое ознакомление врачей с диагностикой ГНН, сходные по клинике заболевания начали идентифицировать, помимо уже упомянутой выше Ярославской области, и на других административных территориях европейской части СССР, используя при этом для обозначения болезни терминологию, обусловленную, как правило, территориальной приуроченностью случаев заболевания: с 1950 г. – на Урале и Приуралье (Свердловская, Пермская, Челябинская области, Башкирская и Удмуртская АССР); с 1953 г. – в Среднем Поволжье (Ульяновская, Куйбышевская области, Марийская и Татарская АССР); с 1953 г. – в Калининской и Рязанской областях; Мурманской – с 1954 г., Владимирской – с 1958 г.,

в Костромской и Московской – с 1959 г., Калужской и Новгородской – с 1960 г. В Минской и Могилевской областях Белоруссии случаи заболевания отмечены в 1952 г., в Молдавии – с 1946 г., на юго-западе Украины и в Закарпатье – с 1948 г. [16, 17].

С 1951 г. случаи заболевания типа ГНН начали регистрировать в странах Восточной Европы: под названием «эпидемическая нефропатия» в Румынии и Югославии [18, 19], «острый нефрит» – в Дании [20], ГНН – в Венгрии и Чехословакии [21, 22] и ГЛПС – в Болгарии [23]. В 1958 г. появилась информация о выявлении случаев заболевания типа ГНН под названием «эпидемическая геморрагическая лихорадка» в Японии [24].

Следует отметить тот факт, что данные ретроспективного анализа случаев заболевания в 1930 г. в Тульской области свидетельствуют о том, что наиболее давней инфекцией типа ГЛПС, обнаруженной как в России, так и других странах, является «тульская лихорадка». За период с 1930 по 1934 г. в Тульской области было зарегистрировано 915 случаев «тульской лихорадки», из них 5 с летальным исходом. Подробное описание этой вспышки, включая особенности клинического течения болезни, было представлено В.И. Терских в 1936 г. [25]. Долгое время это заболевание рассматривали либо как своеобразное заболевание, близкое к лептоспирозу, либо как риккетсиоз, и только в 1958–1959 гг. при изучении крупной вспышки (850 случаев) в Тульской области Е.В. Лещинской, М.П. Чумаковым, И.И. Гец, Ю.А. Мясниковым, В.П. Лейкеманом, А.К. Янковским и др. были получены бесспорные данные, свидетельствующие о том, что в клинико-патологическом отношении тульская лихорадка вполне соответствует дальневосточному геморрагическому нефрозо-нефриту [26].

Несмотря на некоторые клинические особенности геморрагического нефрозо-нефрита, эпи-

демического гломерулонефрита, эпидемической и корейской, тульской, ярославской, калининской, уральской и закарпатской геморрагических лихорадок, а также скандинавской эпидемической нефропатии была очевидна их несомненная близость. Для того чтобы устранить употребление многочисленных названий-синонимов, использовавшихся разными авторами, в 1982 г. на рабочем совещании ВОЗ в Токио предложенное М.П. Чумаковым название «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом» было рекомендовано для использования во всех странах [27].

Одной из главных задач, поставленных перед экспедициями Наркомздрава в 1938–1939 гг., была расшифровка этиологии ГЛПС на Дальнем Востоке СССР. Однако работы в этом направлении не привели к каким-либо положительным результатам.

Специалисты-лептоспирологи С.И. Тарасов (1938 г.) и В.И. Терских (1939 г.), основываясь на известном сходстве клинических проявлений ГЛПС с безжелтушными формами лептоспирозов человека, проделали весьма большую работу по бактериологическому и серологическому обследованию крови и мочи больных в разных стадиях заболевания. Эта работа привела их к выводу, что ГЛПС не вызвана лептоспирами известных к тому времени типов.

Руководимая А.А. Смородинцевым группа микробиологов отдела вирусов ВИЭМ совместно с местными специалистами (К.А. Кохреидзе, А.К. Шубладзе, В.Д. Соловьёв), не смогла обнаружить каких-либо специфичных для ГЛПС аэробных или анаэробных микроорганизмов в крови и моче больных, а также во внутренних органах погибших на 4–12 дни болезни в период вспышек этого заболевания в 1939–1940 гг. [5, 28, 29]. Эти работы опровергли предположение А.И. Резникова о диплококковой природе возбудителя изучаемого заболевания. Отрицательные результаты были получе-

ны при исследовании материалов от больных и погибших людей на присутствие возбудителей из группы риккетсиозов. Морские свинки оказались, по наблюдениям С.И. Тарасова, В.И. Терских, В.Д. Соловьёва и А.К. Шубладзе, невосприимчивыми к инокуляциям крови и мочи лихорадящих больных, а также суспензией органов погибших от ГЛПС больных. Отрицательными оказались и все попытки установить возможную инфекционную природу ГЛПС при заражении белых мышей, белых крыс, морских свинок, кроликов аналогичными материалами. В.Д. Соловьёв и А.К. Шубладзе в 1939 г. провели наблюдения над 5 обезьянами (макака-резус), полученными из питомника Сухумского филиала ВИЭМ. Внутривенное, внутрибрюшинное и подкожное введения крови и мочи больных ГЛПС не вызывали у обезьян никакой реакции. Пассажи крови зараженных обезьян на лабораторных животных (морские свинки, крысы, мыши) также оказались отрицательными. В 1940 г. А.А. Смородинцев и А.Г. Гуламов провели дополнительные наблюдения на 9 обезьянах (гамадрилах и макаках), зараженных внутривенно кровью и мочой, взятых у больных ГЛПС в первые дни болезни. Все обезьяны оставались здоровыми в течение 30 дней наблюдения, сопровождающегося ежедневной термометрией, а также исследованием крови и мочи. Отрицательные результаты были получены также при попытках адаптировать в серийных пассажах возбудителя ГЛПС в экспериментах на белых африканских хорьках.

Таким образом, в опытах, проведенных в 1938–1940 гг. на большом количестве лабораторных животных разных видов, включая обезьян, не было доказано присутствие в крови и моче больных и в органах погибших от возбудителя ГЛПС людей. В связи с этим возникло предположение, отрицающее инфекционную природу этого заболевания и предпола-

гающее роль других факторов, в частности авитаминозного. Некоторые исследователи стали трактовать ГЛПС как острый скорбут, вызванный длительной недостаточностью витамина С. Однако подобное объяснение этиологии ГЛПС находилось в явном противоречии с рядом клинических и эпидемиологических данных. Столь же мало обоснованной оказалась теория, рассматривающая это заболевание как неспецифическую аллергию.

В 1940 г. А.А. Смородинцев, К.А. Кохреидзе и В.Д. Неустроев провели эксперименты по заражению кровью и мочой больных ГЛПС некоторых видов диких грызунов, обитающих на Дальнем Востоке. Эти опыты показали невосприимчивость к возбудителю ГЛПС крыс карака, полевых и домашних мышей. Развитие признаков заболевания было отмечено лишь у восточной полевки Михно (по современной классификации млекопитающих «большая полевка», *Microtus fortis*). Опираясь на эпидемиологические соображения, допускающие участие грызунов в переносе заболевания человеку, и учитывая широкое распространение полевок Михно в очагах ГЛПС, авторы проводили систематические опыты по адаптации гипотетического возбудителя ГЛПС на этих животных. На 5-й и 10-й дни после внутрибрюшинного заражения полевок кровью и мочой больных ГЛПС проводили патологоанатомические и гистологические исследования органов животных (Л.С. Лейбин). У зараженных животных отмечали значительное увеличение селезенки с геморрагическими поражениями, напомиравшими по своему характеру картину изменений при ГЛПС у человека в почках. Авторам удалось воспроизвести аналогичные изменения при заражении полевок Михно суспензией патологически измененных органов зверьков, предварительно профильтрованной через специальные фильтры Беркефельда (задерживающие

обычные микроорганизмы, но не вирусы), что позволило впервые сделать предположение о возможно вирусной этиологии ГЛПС. Вместе с тем полевка Михно оказалась мало восприимчивой биологической моделью и отвечала на введение патологических материалов доброкачественным заболеванием, значительно ослабевающим по мере продолжения последовательных пассажей от одной группы животных к другой.

Более выраженное экспериментальное заболевание было воспроизведено в 1940 г. А.А. Смородинцевым и А.Г. Гуламовым в опытах на кошках, зараженных путем внутрибрюшинного или внутрисердечного введения крови, взятой у больных ГЛПС в ранний период болезни. У зараженных кошек развивалось тяжелое заболевание, которое протекало с 6–9-дневной инкубацией, переходящей в лихорадочный период длительностью до 6–9 дней, причем за 2–3 дня до гибели температура тела животных падала. У больных кошек быстро нарастала общая депрессия, похудание, потеря аппетита, наблюдалась сильная рвота, нередко с примесью крови. Через 3–7 дней после появления первых симптомов заболевания животные погибали. При вскрытии у них находили явления общего геморрагического диатеза, обширные кровоизлияния в желудок и тонкий кишечник. Кровь и органы заболевших кошек были «высокозаразны» для здоровых животных. В процессе последовательных пассажей к экспериментально вызванному заболеванию регулярно присоединялась посторонняя вирусная инфекция, что весьма осложняло возможность планомерного изучения ГЛПС на кошках. Если продолжить о кошках, можно упомянуть данные [30] о том, что кормление кошки дикими мышевидными грызунами из очага ГЛПС вызвало у нее заболевание, напоминающее геморрагическую лихорадку. Такая же клиническая и патологоанатомическая карти-

ны были получены у кошек, которых кормили мышами, инфицированными кровью больных ГЛПС.

Несмотря на некоторые успехи, представлялось необходимым параллельно с продолжением экспериментальной работы на животных организовать прямые опыты на людях, для того чтобы доказать или отвергнуть инфекционную природу ГЛПС. По ходатайству экспедиции ВИЭМ Наркомздрав СССР разрешил А.А. Смородинцеву провести под тщательным контролем опытных клиницистов эксперименты на пациентах психиатрической клиники.

С целью воспроизведения клиники ГЛПС у людей А.А. Смородинцевым, К.А. Кохреидзе и В.Д. Неустроевым при участии клиницистов Ю.С. Сергеевой, А.В. Чурилова, М.И. Дунаевского и И.С. Альтшуллера были организованы и проведены за период с августа по октябрь 1940 г. опыты на 55 психически больных мужского пола в возрасте 19–35 лет [5]. В результате экспериментов на людях была установлена инфекционная природа ГЛПС, а также факт выявления возбудителя инфекции в крови и моче больных. Удавалось с достаточным постоянством воспроизводить классически выраженный синдром ГЛПС у «здоровых» людей внутривенного или внутримышечного введения им крови или мочи больных ГЛПС. Инфекционная природа ГЛПС подтверждалась при последовательных пассажах возбудителя от экспериментально заболевших людей здоровым. В течение 2 месяцев удалось осуществить четырехкратный перенос заразной крови и мочи от человека к человеку с воспроизведением специфических клинических проявлений заболевания ГЛПС. Было показано, что кровь и моча, взятые от больных ГЛПС позже 4–5-го дня от начала болезни, не воспроизводили экспериментального заболевания ГЛПС.

Несмотря на некоторые успехи, представлялось необходимым параллельно с продолжением экспериментальной работы на животных организовать прямые опыты на людях, для того чтобы доказать или отвергнуть инфекционную природу ГЛПС. По ходатайству экспедиции ВИЭМ Наркомздрав СССР разрешил А.А. Смородинцеву провести под тщательным контролем опытных клиницистов эксперименты на пациентах психиатрической клиники

Воспроизведение экспериментальной инфекции после введения крови от больных ГЛПС, предварительно профильтрованной через стандартный бактериальный фильтр Беркефельда, подтвердил ранее высказанное предположение о вирусной природе возбудителя ГЛПС. Специфичность или принадлежность выявленного вируса к возбудителю ГЛПС была доказана в опытах по заражению 3 человек смесью, состоящей из сыворотки крови реконвалесцентов после ГЛПС и крови больных в остром периоде болезни. Специфического заболевания ГЛПС ни в одном случае воспроизведено не было.

Опыты на людях были продолжены А.А. Смородинцевым с сотрудниками во время работы экспедиции АМН СССР в 1946–1947 гг. в Приморском крае. В этих опытах использовали кровь от диких грызунов 5 видов, а также эмульсии эктопаразитов, собранных с грызунов. В результате только на введение крови от восточных полевок *M. fortis* удалось выявить клинику легко протекавшего заболевания ГЛПС. Кормление на людях эктопаразитов, собранных со зверьков, или введение эмульсии из гамазовых клещиков не вызывали у людей признаков заболевания ГЛПС.

Подобные эксперименты на людях японских авторов в 1941–1943 гг. в Северном Китае [31, 32] показали, что возбудителем эндемической геморрагической лихорадки, так же, как и в опытах советских авторов с ГНН, явля-

ется фильтрующийся вирус, присутствующий в крови и в моче в остром периоде заболевания. Кроме того, вирус был обнаружен также в гамазовых клещиках *Laelaps jettmary*, собранных с полевых мышей. Авторы высказали предположение о возможном размножении возбудителя ГЛПС у полевых мышей, зараженных взвесью растертых клещиков *Laelaps jettmary*. Основанием для такого предположения явились положительные результаты воспроизведения клинической картины ГЛПС у человека после введения взвеси из органов зараженных полевых мышей.

Японские исследователи [33] опубликовали данные о сохранении и возможном размножении вируса-возбудителя ГЛПС в результате экспериментального заражения лошадей.

После открытия европейских очагов ГЛПС (1948–1950) и в связи с возникшим мнением о своеобразии т.н. «ярославской геморрагической лихорадки» М.П. Чумаков счел важным проведение исследований вирусной активности материалов от больных ГЛПС из Ярославской и Калининской областей в экспериментах на людях. Опыты по воспроизведению экспериментальной клиники ГЛПС у людей были проведены в Ярославле в 1949 г. (Чумаков М.П., Резников В.И.) и в 1955 г. в Московской клинической психиатрической больнице им. Кащенко (Чумаков М.П., Беляева А.П., Лещинская Е.В., Повалишина Т.П.).

Полученные авторами положительные результаты с профильтрованными через стерилизующую асбестовую пластину фильтра Зейтца материалами вновь подтвердили вирусную этиологию заболеваний типа ГЛПС в европейских очагах (в данном случае в Ярославской и Калининской областях), показав принципиальное сходство с результатами, ранее полученными советскими и японскими исследователями при аналогичных условиях на Дальнем Востоке. Клиническая картина ГЛПС была воспроизведена при введении

людям стерильных фильтратов сыворотки крови больных ГЛПС и фильтрата взвеси растертых гамазовых клещиков трех видов, собранных с мышевидных грызунов или из их гнезд в очагах ГЛПС в Ярославской и Калининской областях [34].

Следует отметить, что американские вирусологи во время эпидемии корейской геморрагической лихорадки в Корее в 1951–1954 гг., применив все имеющиеся в их распоряжении методы этиологического исследования полевых материалов, так и не достигли положительных результатов. В итоге они пришли к единодушному мнению в том, что данные, полученные ранее советскими и японскими исследователями в изучении вирусной этиологии ГЛПС, являются единственными, доказывающими вирусную этиологию этой болезни.

В процессе изучения патогенных свойств возбудителя ГЛПС в Ярославской, Калининской, Тульской областях для заражения полевыми материалами использовали кошек, морских свинок, кроликов, обезьян, взрослых и новорожденных белых мышей, хлопковых крыс, ондатр, полевок и многие другие виды животных (включая единичные экземпляры лошадей, енотовидных собак, ежей, поросят), но, к сожалению, с отрицательными или в отдельных случаях сомнительными, малодоверенными результатами. Также безрезультатно окончились попытки вызвать патологические изменения в куриных эмбрионах, а также в культурах клеток: куриных эмбрионов, белых мышей, полевок, пеструшек, морских свинок [35]. Следовательно, несмотря на широкие и активные поиски, очень долго не удавалось найти чувствительную лабораторную модель для выделения и изучения вируса-возбудителя ГЛПС, хотя и была уже доказана на людях его роль в этиологии этого заболевания. Само собой разумеется, без решения вопроса о лабораторных методах выделения и размноже-

ния возбудителя ГЛПС невозможно было достигнуть успеха в разработке специфической диагностики инфекции.

В результате изучения физико-химических, биохимических и морфологических характеристик возбудителя ГЛПС была установлена его таксономическая принадлежность к семейству *Bunyaviridae* в соответствии с современной классификацией вирусов [40]. Новый род этого семейства, названный «*Hantavirus*», был образован специально для размещения последующих хантавирусов. С этого времени вместо прежнего названия «вирус ГЛПС» принято употреблять название «хантавирус»

Правда, следует отметить, что еще во время экспедиции в 1946–1947 гг. на Дальний Восток А.А. Смородинцев показал возможность размножения возбудителя ГЛПС на развивающихся куриных эмбрионах и в организме восточной полевки, зараженных кровью больных. Выявление специфического антигена в аллантоисной и амниотической жидкостях зараженных куриных эмбрионов, а также в крови восточных полевок, зараженных кровью больных ГЛПС, авторы проводили с помощью реакции связывания комплекса (РСК) с использованием сывороток крови реконвалесцентов после ГЛПС. Однако низкие титры реакции и плохая воспроизводимость результатов, а также сложность поддержания вируса в слепых пассажах на куриных эмбрионах делали малопригодной эту методику РСК. Более удачными были серологические исследования, проведенные с помощью РСК в 50-е годы С.Г. Дроздовым и С.Г. Дзагуровым по выявлению специфических антител к возбудителю ГЛПС в сыворотках крови реконвалесцентов после ГЛПС из Ярославской и Калининской областей. В качестве специфического антигена для РСК авторы использовали кровь больных ГЛПС в остром периоде болезни [36]. Вместе с тем и эта методика РСК

для специфической диагностики ГЛПС была ограничена возможностями приготовления и хранения достаточно активного антигена из крови больных. Приблизительно в то же время для лабораторной диагностики ГЛПС А.А. Авакяном, А.Д. Сергиенко и Л.А. Фадеевой была разработана реакция лизиса эритроцитов, однако из-за высокого процента неспецифических результатов этот метод не нашел широкого практического применения.

Попытки культивирования возбудителя ГЛПС *in vitro* оставались долгое время безуспешными, несмотря на использование первичных и перевиваемых культур клеток разного происхождения. Из-за отсутствия регулярных цитопатических изменений в клетках не удавалось судить об эффективности культивирования вируса – возбудителя ГЛПС.

Надежды на успех выделения и поддержания *in vitro* возбудителя ГЛПС появились, когда для индикации специфического антигена в клетках авторам (Беляева А.П., Кармышева В.Я., Чумаков М.П.) [37, 38] удалось применить метод флуоресцирующих антител (МФА). Под контролем МФА проводились регулярные пассажи крови и мочи больных ГЛПС в клетках перевиваемых клеточных линий (ПЭС, ДКЧ). С помощью МФА авторам впервые удалось показать четкую иммунологическую связь пассируемых штаммов возбудителя ГЛПС и наличие иммунологического перекреста между дальневосточными, башкирскими и подмосковными штаммами. При культивировании одного из исследованных штаммов в перевиваемой линии мышинных клеток наблюдали, хотя и нерегулярно, цитопатические изменения и более чем в 60% клеток выявляли антиген возбудителя ГЛПС в МФА. Кроме того, этим же авторам удалось выявить вирус ГЛПС с помощью метода бляшкообразования в 4 видах культур клеток (ПЭС, почки кролика, почки зеленой мартышки и диплоидные клетки

человека). Однако отсутствует какая-либо информация о проведении авторами иммунологической идентификации цитопатического и бляшкообразующего феноменов в культурах клеток для подтверждения их специфической связи с возбудителем ГЛПС.

Попытки применить для тех же целей реакцию интерференции в культурах клеток (против вирусов везикулярного стоматита или западного лошадиного энцефалита) не привели к положительным результатам.

Выделению и последующему поддержанию в пассажах возбудителя ГЛПС предшествовал более чем 40-летний период поисков, успешно завершившийся в середине 70-х годов. Неожиданным для исследователей было обнаружение вируса у грызунов в легких, а не в почках, которые рассматривались главной мишенью для поражения при ГЛПС у людей и были основным объектом подавляющего большинства предыдущих экспериментов, как оказалось впоследствии ошибочным.

Таким образом, история «хантавирусологии» ведет свое начало с 1976 г., когда Н.В. Lee, Р.В. Lee, К. Johnson удалось обнаружить с помощью непрямого МФА специфический антиген вируса – возбудителя ГЛПС в криостатных срезах легочной ткани полевых мышей (*Apodemus agrarius coreae*) [39]. Первый штамм вируса был выделен от полевой мыши, отловленной в эндемичном по ГЛПС районе Южной Кореи, на территории которого протекает река Хантаан. Вирусный штамм был закреплен в последовательных пассажах на полевых мышках и затем зарегистрирован под названием Hantaan 76-118 в Международном Каталоге Арбовирусов как прототипный штамм вируса – возбудителя ГЛПС.

В результате изучения физико-химических, биохимических и морфологических характеристик возбудителя ГЛПС была установлена его таксономическая принадлежность к семейству *Bunyaviridae*

в соответствии с современной классификацией вирусов [40]. Новый род этого семейства, названный «Hantavirus», был образован специально для размещения последующих хантавирусов. С этого времени вместо прежнего названия «вирус ГЛПС» принято употреблять название «хантавирус».

Род *Hantavirus* включает к настоящему времени уже около 30 серологических и/или генетически различающихся друг от друга хантавирусов. К ним относятся не только патогенные для человека хантавирусы, но и вирусы с неустановленной к настоящему времени эпидемиологической значимостью. Их можно подразделить на вирусы Старого Света (Hantaan, Seoul, Puumala, Dobrava/Belgrad, Tula, Khabarovsk, Topografov, Thailand, Tottapalayam, Amur) и Нового Света (Prospect Hill, Sin Nombre, New-York, Black Creek Canal, Andes, Laguna Negra, Bloodland Lake, Isla Vista, Juguitiba, Araraguara, Castelo dos Sonhos, Choclo, El Moro Canyon и др.).

На сегодняшний день известны две клинические формы хантавирусной инфекции: ГЛПС, возбудителем которой являются вирусы Hantaan, Seoul, Amur, Puumala, Dobrava/Belgrad и хантавирусный пульмональный синдром (ХПС) – регистрируемое

с 1993 г. в странах Северной и Южной Америки заболевание, вызываемое хантавирусами Sin Nombre, New-York, Black Creek Canal, Andes, Laguna Negra. В отличие от ГЛПС в клинической картине ХПС ведущим является поражение легких (интерстициальная пневмония), сопровождающееся, как правило, очень тяжелым течением болезни (отек легких, кардишоки), заканчивающееся в 40–50% случаев летальным исходом.

Распространение хантавирусов носит повсеместный характер, факт их обнаружения отмечен практически во всем мире, кроме Антарктического континента. В то же время клинически диагностируемые формы ГЛПС у людей зарегистрированы только в странах Евразии.

На первом месте по заболеваемости ГЛПС стоит Китай, где ежегодно регистрируется приблизительно 50 000 случаев (90% от общей заболеваемости ГЛПС в мире). Второе место занимает Россия, где в среднем ежегодно регистрируются 8–10 тыс. случаев. В 1997 г. в России было зарегистрировано рекордное за все предыдущие годы количество случаев ГЛПС – около 21 тыс. Далее идут Корея (1–2 тыс.), Финляндия и Швеция (500–1000 случаев). Более

3 тыс. случаев ХПС зарегистрировано с 1993 г. в странах Северной и Южной Америки.

В Российской Федерации ГЛПС занимает ведущее место среди зоонозных вирусных инфекций и одно из первых мест среди всех природно-очаговых болезней человека. Начиная с 1978 г., когда была введена официальная регистрация заболеваемости ГЛПС МЗ РФ, по 2015 г. включительно зарегистрировано более 245 тыс. клинически диагностированных случаев ГЛПС. Более 98% от общего числа случаев ГЛПС выявлено в европейской части и около 2% – в азиатской части, главным образом на Дальнем Востоке.

По данным Роспотребнадзора, только за последние 16 лет, начиная с 2000 г., было зарегистрировано 117 433 случая ГЛПС в 58 субъектах РФ, относящихся к 7 федеральным округам, включая 2880 детей (2,5%) в возрасте до 14 лет. 516 случаев (0,5%) заболевания ГЛПС закончились летальным исходом [41].

Вопрос о реальном количестве существующих в природе хантавирусов остается открытым, как и вопрос об эпидемиологической опасности еще не выявленных к настоящему времени хантавирусных серотипов, их природных резервуарах и носителях. ■

Список литературы

1. Тарганская В.А. К клинике острого нефрита. Труды Дальневосточного мединститута, 1935. – 2 (1): 156–161.
2. Чурилов А.В. Клиника так называемого нефрозо-нефрита. Клиническая медицина, 1941. – 8: 78–82.
3. Казбинцев Л.И. Клиника так называемого острого инфекционного нефрита. Терапевтический архив, 1941. – 3: 341–346.
4. Дунаевский М.И. Проблема геморрагического нефрозо-нефрита. Сообщение 2. Изменение крови и мочи при геморрагическом нефрозо-нефрите и значение их для диагностики и патогенеза. Архив биологических наук, 1941. – 62 (5): 53.
5. Смородинцев А.А., Альтшуллер И.С., Дунаевский М.И., Кохреидзе К.А., Неустроев В.Д., Чурилов А.В. Этиология и клиника геморрагического нефрозо-нефрита. ВИЭМ. Медгиз. – Москва. – 1944.
6. Kitano M. Purpura haemorrhagica epidemica. J. Orient. Med., 1940, Febr. – P. 192–209.
7. Авакян А.А., Лебедев А.Д. Природная очаговость геморрагических лихорадок. ЖМЭИ, 1955. – 4: 20–27.
8. Чумаков М.П., Резников А.И., Дзагуров С.Г., Лещинская Е.В., Глазунов С.П., Дубнякова А.М., Поваляшина Т.П. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Верхне-Волжском бассейне. Вopr. Вирусол., 1956. – 4: 26–30.
9. Чумаков М.П. Геморрагические вирусные лихорадки. В кн.: Научн. сес. АМН СССР совместно с Мин. здравоохранения Узбекской ССР по вопросу краев. патол., сентябрь 1954 г. Тезисы докл. – Ташкент, 1954. – С. 28–31.
10. Mayer C.F. Epidemic hemorrhagic fever of the Far East, or endemic hemorrhagic nephroso-nephritis. Mil. Surgeon, 1952. – 110: 276–284.
11. Gajdusec D.C. Haemorrhagic fever in Asia: a problem of medical ecology. Geogr. Rev., 1956. – XLVI (1): 20–42.
12. Myhrman G. En njursjukdom med egenartad symptom-bild (Renal disease with peculiar symptomatology). Nord Med Tidskr., 1934. – 7: 793–794.

13. Zetterholm S.G. Akuta nefrititer simulerande akuta bukfall (Acute nephritis simulating acute abdomen). Svenska Lakartidningen, 1934. – 31 (16): 425–429.
14. Stuhlfauth K. Bericht uber ein neues schlamm-fieberahnliches Krankheitsbild bei Deutschen truppen in Lappland (Report of a new swamp fever-like clinical picture in German troops in Lapland). Dtsch Mwd Wochenschr, 1943. – 69 (23–24): 439–443.
15. Knutrud O. Nephropathia epidemica. Tidsskrift for den Norske Laegeforening (Oslo), 1949, 11 (May 15): 259–261.
16. Васюта Ю.С. К эпидемиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом в РСФСР. ЖМЭИ, 1961. – 12: 49–56.
17. Повалишина Т.П., Янковский А.К. Географическое распространение геморрагической лихорадки с почечным синдромом. ЖМЭИ, 1963. – 5: 27–30.
18. Bruckner I., Lazarescu R. Endemias nephropathia Romaniaban (Endemic nephropathy in Rumania). Orvosi Hetilap (Budapest), 1964. – 105 (35): 1634–1637.
19. Gaon J., Griggs R., Vasiljevic M., Alibegovic S. Investigation of chronic endemic nephropathy in Yugoslavia. Acta Medica Yugoslavica, 1962. – 16 (3–4): 346–351.
20. Hansen E. Atipisk akut nephritis. Ugeskrift for Laeger (Copenhagen), 1958. – 120 (28): 908–913.
21. Borda I., Barla-Szabo L., Zsombor O. Ujabb adatok a nephroso-nephritis haemorrhagica infectiosa magyarorszagi előfordulasarol (Recent data on the occurrence of infectious hemorrhagic nephroso-nephritis in Hungary). Orvosi Hetilap (Budapest), 1956. – 97 (26): 720–724.
22. Bardos V., Rosicky B. Natural foci of some virus infections of man in Slovakia. Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology and Immunology (Praha), 1959. – 3 (3): 237–248.
23. Bratovanov D., Iankov K., Targov Z., Karacholev I. V"rkhу epidemiologiiata na hemoragichnata treska s bobrechen sindrom v Rodopite (Epidemiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Rhodope Mountains). Higiena, Epidemiologia i Mikrobiologia (Sofia), 1958. – 2: 3–16.
24. Tamura M. Occurrence of epidemic hemorrhagic fever in Osaka City. First cases found in Japan with characteristic feature of marked proteinuria. Bikin J., 1964. – 7: 79–94.
25. Терских В.И. Дмитровский лептоспироз. Докторская диссертация, 1936.
26. Лещинская Е.В. К вопросу о клинике геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Тульской области. ЖМЭИ, 1960. – 9: 134–138.
27. World Health Organization: Hemorrhagic fever with renal syndrome. Memorandum from a WHO meeting. Bull WHO, 1983. – 61: 269–279.
28. Смородинцев А.А., Чудаков В.Г., Чурилов А.В. Геморрагический нефрозо-нефрит. Медгиз. – М., 1953.
29. Смородинцев А.А., Казбинцев Л.И., Чудаков В.Г. Вирусные геморрагические лихорадки. – Л., 1963.
30. Авакян А.А., Сергиенко А.Д., Фадеева Л.А. Материалы по этиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Вопр. Вирусол., 1956. – 4: 19–25.
31. Kitano M., Shiro K. Nippon byorigakki Kaisi. 1943. – 33: 476–477.
32. Kasahara H., Kitano M. Determination of the causative agent of epidemic hemorrhagic fever. Trans. Soc. Path. Japan., 1944. – 34: 3–5.
33. Ono K. Iwate Idaku Senmon Gakko Zassi. 1962. – 60 (6): 841–857.
34. Чумаков М.П., Лещинская Е.В., Беляева А.П., Повалишина Т.П. Воспроизведение экспериментальной лихорадки у психических больных с целью пирогенной терапии после инокуляции сыворотки крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом или взвеси растертых гамазовых клещиков, собранных в очагах ГЛПС в Верхне-Волжском бассейне. В кн.: Эндемичные вирусные инфекции. Тр. Инст. полиом. и вир. энцеф. АМН СССР. – Москва. – 1965. – 7: 12–22.
35. Чумаков М.П. Новое в учении о вирусных геморрагических лихорадках. В кн.: Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Матер. X расширенной научной сессии окружного военного госпиталя 4 июня 1959 г. – М., 1960. – С. 7–20.
36. Дзагуров С.Г., Дроздов С.Г., Чумаков М.П. Применение реакции связывания комплимента при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. В кн.: Эндемичные вирусные инфекции. Тр. Инст. полио. и вир. энцеф. АМН СССР. – М., 1965. – 7: 33–35.
37. Беляева А.П., Кармышева В.Я., Чумаков М.П. Выделение вируса ГЛПС в культуре ткани с применением МФА. Матер. XI научн. сессии Ин-та полиом. и вир. энцеф. АМН СССР, 1964. – С. 289–290.
38. Чумаков М.П. К вопросу об этиологии и эпидемиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом. В кн.: Эпидемические вирусные инфекции: Тр. Инст. полиом. и вир. энцеф. АМН СССР, 1965. – 9 (7): 5–11.
39. Lee H.W., Lee P.W., Johnson K.M. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. J. Infect. Dis., 1978. – 137: 298–308.
40. Schmaljohn C. and Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. Emerg. Infect. Dis., 1997. – 3 (2): 95–104.
41. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Бернштейн А.Д. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения). Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2016. – 3: 23–34.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №4, 2017 г., стр. 86–92.

Применение альфа–липоевой кислоты при эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом



Г.Г. Кривобородов

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра урологии, г. Москва

Для сахарного диабета 2 типа характерно поражение как центральной, так и периферической нервной системы, которое может проявляться в том числе и нарушением эрекции. Помимо назначения препаратов первой линии – ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа – в таких случаях также можно рекомендовать использовать препараты, действие которых направлено на восстановление проводимости по периферическим нервным волокнам. Одним из наиболее эффективных патогенетических средств для лечения периферической полиневропатии является альфа–липоевая кислота. В статье анализируются результаты клинических исследований, в которых высоко оценена эффективность применения препаратов альфа–липоевой кислоты при эректильной дисфункции, развившейся на фоне сахарного диабета.

Эректильную дисфункцию (ЭД) определяют как неспособность мужчины достигать и/или поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворения сексуальной активности [1]. Согласно результатам некоторых эпидемиологических исследований, во всех странах мира наблюдается рост числа мужчин, страдающих ЭД. Так, по данным Массачусетского исследования, проведенного в США, частота ЭД среди мужчин в возрасте от 40 до 70 лет составляет 52% [2]. Известно, что ЭД может сопутствовать многим заболеваниям, одним из которых является сахарный диабет (СД) 2 типа. ЭД является типичным осложнением СД наряду с изменениями в микроциркуляторном русле, полиневропатией, ретинопатией и др. По данным L.S. Hakim и I. Goldstein, у больных СД вероятность развития ЭД в 3 раза выше, чем в основной популяции [3]. Доказано, что ЭД значительно снижает

качество жизни больных СД, является причиной эмоциональных нарушений, депрессии [4, 5].

Следует отметить неуклонный рост числа больных СД во всем мире. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2030 г. 439 млн. взрослых земного шара будут страдать СД 2 типа [6]. Ключевыми звеньями патогенеза СД 2 типа являются инсулинорезистентность периферических тканей и компенсаторная гиперинсулинемия, которые взаимно отягощают друг друга. Эти факторы приводят к развитию гипергликемии, которая, согласно современным представлениям, через аутоокисление глюкозы вызывает активизацию процессов свободнорадикального окисления. Повреждение фосфолипидного слоя плазматических мембран тканей-мишеней и бета-клеток в результате перекисного окисления липидов способствует прогрессированию инсулинорезистентности и снижению секреции

инсулина вследствие активации апоптоза бета-клеток. При этом окислительный стресс играет важную роль в патогенезе инсулинорезистентности еще до развития СД. В настоящее время окислительный стресс считается одним из основных факторов патогенеза СД 1 и 2 типа, развития поздних диабетических осложнений и рассматривается в качестве универсального механизма, который объединяет основные биохимические пути токсического влияния гипергликемии на организм [7]. Гиперлипидемия, ишемия и гипоксия тканей, наблюдаемые при СД, являются дополнительными факторами, способствующими повышенному образованию свободных радикалов и развитию окислительного стресса. Кроме того, для СД 2 типа характерно поражение как центральной, так и периферической нервной системы. Возможности коррекции неврологических нарушений при



СД приобретают все большее значение, учитывая колоссальное число людей, страдающих этим недугом. Нарушения половой функции могут служить первым признаком периферической невропатии, обусловленной СД 2 типа. Помимо невропатии, причиной ЭД могут быть сосудистые нарушения (микро- и макроангиопатии), нередко наблюдаемые эндокринопатии, а также побочные эффекты медикаментозных средств, используемых в сопутствующей терапии. Согласно актуальным международным рекомендациям, выделяют три направления терапии больных ЭД. Первая линия терапии подразумевает назначение ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) и применение вакуум-эректоров. Второе направление предполагает интракавернозное или интратруреальное введение альпростадилла. Третьим вариантом лечения больных ЭД является имплантация фаллопротезов. С определенными поправками эти рекомендации применимы и для больных СД. В этой связи необходимо помнить, что интракавернозные инъекции сосудорасширяющих препаратов могут сопровождаться подкожными кровоизлияниями и гематомами, а оперативные вмешательства в виде имплантации фаллопротезов ввиду повышенного риска инфекционных осложнений у больных СД следует использовать с крайней осторожностью и по особым показаниям. Именно поэтому с момента своего появления в 1998 г. и до настоящего времени ингибиторы ФДЭ-5 являются препаратами выбора в терапии больных ЭД, сопутствующей СД. Высокая эффективность и безопасность этих препаратов продемонстрирована в значительном количестве научных публикаций и широкомасштабных плацебо-контролируемых исследований.

До настоящего времени остается открытым вопрос о выборе наиболее эффективного ингибитора ФДЭ-5 в лечении ЭД, и в том числе у больных СД [8]. Этому вопросу посвящен ряд исследований. Так,

эффективность варденафила в лечении ЭД у больных СД была оценена в многоцентровом, плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании (n=452). При оценке результатов лечения через 12 недель дозозависимое улучшение эрекции было отмечено у 52 и 72% мужчин, получавших 10 и 20 мг варденафила соответственно, тогда как в группе плацебо улучшение эрекции наблюдалось только у 13% больных [9].

А. Tsertsvadze и соавт. в объединенном мета-анализе показали, что варденафил по сравнению с тадалафилом и силденафилом имеет определенные преимущества в лечении ЭД, развившейся на фоне СД. Эффективность лечения варденафилом составила 64%, а при использовании тадалафила и силденафила – 58 и 57% соответственно [10].

В клинике урологии РНИМУ в 2009 г. Е. Мазо и соавт. оценивали эффективность и безопасность ингибиторов ФДЭ-5 у мужчин с ЭД на фоне метаболического синдрома. Результаты исследования показали явные преимущества применения варденафила по сравнению с силденафилом и тадалафилом. По мнению 50% мужчин, варденафил являлся наиболее эффективным и быстродействующим препаратом для лечения нарушения эрекции, тогда как прием тадалафила и силденафила устраивал 32,5 и 17,5% мужчин соответственно [11].

В другом исследовании оценивалась эффективность варденафила и силденафила у больных СД с сопутствующими ЭД, артериальной гипертензией и/или дислипидемией (n=931). В течение 4 недель больные получали 20 мг варденафила или 50 мг силденафила 2 р./сут. 38,9% мужчин отдали предпочтение варденафилу, 34,5% выбрали силденафил, а 26,6% не имели предпочтений в отношении какого-либо из этих двух препаратов [12]. Хорошо известно, что терапевтическая тактика при лечении больных ЭД должна быть определена с учетом коморбидных состояний, в частности СД. Кро-

ме того, перед началом лечения больных ЭД, сопутствующей СД, необходимо максимально эффективно скорректировать показатели сахара крови. Однако зачастую необходимый уровень гликемии достигнуть и удерживать не удается. В этих случаях важно использовать медикаментозные средства, способные предотвратить сосудистые и неврологические осложнения СД. Таким образом, пациентам с ЭД, развившейся на фоне СД, помимо ингибиторов ФДЭ-5 уместно назначать патогенетическую терапию, то есть рекомендовать лекарственные препараты, действие которых направлено на уменьшение выраженности невропатии как основной причины развития ЭД. Одним из наиболее эффективных патогенетических средств для лечения периферической полиневропатии является альфа-липовая (тиоктовая) кислота. Альфа-липовая кислота является дисульфидным производным октановой кислоты. Она относится к витаминоподобным веществам и непосредственно участвует во многих биохимических реакциях в организме (в частности, в реакциях белкового и жирового обмена), входит в состав многих ферментных систем и является необходимым веществом для выработки энергии при преобразовании углеводов. Альфа-липовая кислота – естественный кофермент митохондрий мультиферментного комплекса, катализирующего окислительное декарбоксилирование альфа-кетокислот, таких как пируват и альфа-кетоглутарат. Альфа-липовая кислота является мощным антиоксидантом, что определяет возможность ее терапевтического использования. Иными словами, альфа-липовая кислота рассматривается в качестве агента, действие которого направлено на уменьшение проявлений окислительного стресса при поражении нервной системы [13]. Структурная формула и свойства альфа-липовой кислоты были открыты еще в 1951 г. Однако применение альфа-липовой кислоты у человека начато только спустя 20



лет, после получения положительных результатов ряда клинических исследований. Ранние исследования по использованию альфа-липоевой кислоты проводились на фоне не до конца сформированного представления о механизмах ее действия и касались главным образом липидного и углеводного обмена. Альфа-липоевая кислота является одновременно жиро- и водорастворимой, поэтому она может проникать в любые ткани организма, оказывая антиоксидантное действие не только вне, но и внутри клетки. Высокая терапевтическая эффективность альфа-липоевой кислоты в лечении периферической полиневропатии при СД подтверждена в таких широко-масштабных многоцентровых исследованиях, как ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy, 1995) и DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie, 1997) [14, 15]. В частности, в исследовании ALADIN было установлено, что альфа-липоевая кислота обладает дозозависимым эффектом в отношении улучшения невропатической симптоматики при диабетической полиневропатии. Было также продемонстрировано, что альфа-липоевая кислота уменьшает окислительный стресс, способствует восстановлению баланса про- и антиоксидантной систем, уменьшает проявления окислительного стресса и улучшает состояние периферических нервов. При этом уменьшение выраженности окислительного стресса усиливает выделение факторов роста нервов и увеличивает эндоневральный кровоток, что в конечном счете приводит к значительному увеличению скорости проведения по нервам. Электромиография показала увеличение скорости проведения возбуждения по чувствительному нерву (*nervus suralis*) у пациентов, страдающих СД 1 и 2 типа, принимавших альфа-липоевую кислоту (по сравнению с плацебо). Установлено, что альфа-липоевая кислота способствует выведению тяжелых металлов и токсичных соединений, укрепляет нервную

и иммунную систему. В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что при употреблении внутрь альфа-липоевой кислоты через три недели она накапливается в нервной ткани, предотвращая потерю антиоксидантов клетками этой ткани и снижая степень окислительного поражения [16, 17]. Таким образом, экспериментальные и клинические данные свидетельствуют в пользу эффективности применения альфа-липоевой кислоты при поражении нервной системы. Эти исследования послужили основанием для широкого применения альфа-липоевой кислоты в лечении СД, в том числе с целью уменьшения доз инсулина.

В то же время необходимо отметить, что широко-масштабных клинических исследований влияния альфа-липоевой кислоты на эректильную функцию у больных СД не проводилось. В литературе существуют только единичные сообщения о результатах применения альфа-липоевой кислоты у мужчин с ЭД при СД; в этих исследованиях высоко оценена ее эффективность.

Так, А.З. Акбаров и соавт. (2001, 2007) назначали препарат Берлитион[®] (альфа-липоевая кислота) 16 мужчинам в возрасте от 40 до 60 лет с СД и ЭД различной степени выраженности. Введение препарата Берлитион[®] в течение 6 недель в дозе 600 мг/сут. (сначала 3 недели внутривенно капельно, затем 3 недели перорально) улучшило показатели Международного индекса эректильной функции у 10 (62,5%) больных из 16. При этом после 6-недельного курса лечения альфа-липоевой кислотой отмечено улучшение эректильной функции на 31,3%, влияния альфа-липоевой кислоты на сексуальное желание не отмечено. При дальнейшем анализе полученных данных авторы пришли к выводу, что альфа-липоевая кислота была неэффективна у больных с исходным отсутствием эрекции. Учитывая, что альфа-липоевая кислота улучшает функциональное состояние нервных волокон при диабетических невропатиях, авто-

ры посчитали, что эффективность препарата Берлитион[®] при ЭД у мужчин с СД была обусловлена в основном влиянием на функциональное состояние нервных волокон, иннервирующих мышечную и сосудистую систему полового органа [18, 19]. С.Ю. Калинин и соавт. (2012) также широко используют в своей клинической практике препараты альфа-липоевой кислоты для лечения ЭД у больных СД 1 и 2 типа. Они обоснованно считают, что у всех пациентов с нейрогенной ЭД применение альфа-липоевой кислоты должно носить курсовой режим, отменять препарат возможно только в случае полного восстановления сексуальной функции и устранения причин окислительного стресса (ликвидации ожирения, метаболического синдрома, токсических факторов) [20].

Еще одно исследование было проведено на кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии МГМСУ и основано на опыте применения альфа-липоевой кислоты у 60 мужчин с ЭД вследствие СД. Препарат назначался сначала внутривенно в дозе 600 мг в 150 мл 0,9% раствора хлорида натрия один раз в сутки в течение 10 дней, а затем перорально в дозе 600 мг (1 таблетка) утром за полчаса до завтрака в течение 12 месяцев. Через 12 месяцев лечения отмечено уменьшение числа больных со средней и тяжелой степенью ЭД, а именно в 1,2 и 1,3 раза соответственно. Авторы пришли к заключению о том, что длительная терапия альфа-липоевой кислотой приводит к значимому регрессу ЭД.

Таким образом, согласно литературным данным, ЭД может быть наиболее ранним проявлением синдрома периферической вегетативной недостаточности на фоне диабетической невропатии. Наличие ЭД у больных СД является показанием к назначению метаболической терапии, направленной на восстановление проводимости по периферическим нервным волокнам. Альфа-липоевая кислота в полной мере справляется с этой задачей и может быть использована в лечении такой категории больных. ■

УТВЕРЖДЕНА
Приказом преседателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «29» января 2016 г.
№ 000357

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Берлитион® 600 капсулы**

Торговое название
Берлитион® 600 капсулы

Международное непатентованное название
Нет

Лекарственная форма
Капсулы 600 мг

Состав
1 капсула содержит
активное вещество - тиоктовой кислоты 600 мг
вспомогательные вещества: твердый жир, триглицериды
со средней длиной цепи
оболочка: 70 % раствор сорбита, некристаллизующийся
(в пересчете на безводное вещество), 85 % гипсера (в
пересчете на безводное вещество), желатин, титана диоксид
(E 171), карминный лак (E 120).

Описание
Мягкие желатиновые капсулы продолговатой формы,
розового цвета. Содержимое - пастообразная масса желтого
цвета

Фармакотерапевтическая группа
Прочие препараты для лечения заболеваний желудочно-
кишечного тракта и нарушения обмена веществ. Различные
прочие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и обмена
веществ. Тиоктовая кислота
Код АТХ A16AX01

Фармакологические свойства
Фармакокинетика
У человека тиоктовая кислота после перорального
приема всасывается быстро. Вследствие выраженного
эффекта первого прохождения через печень абсолютная
биодоступность (в сравн. с в/в введенным) принятой внутри-
тиоктовой кислоты составляет прибл. 20 %. Из-за быстрого
распределения в тканях период полувыведения тиоктовой
кислоты из плазмы у человека составляет приблизительно
25 минут.
Относительная биодоступность тиоктовой кислоты при
пероральном приеме ее твердых лекарственных форм
составляет в соотношении с растворами для приема внутрь
больше, чем 60 %. Максимальное содержание в плазме,
составляющее прибл. 4 мкг/мл, достигается через прибл.
0,5 ч после перорального приема 600 мг тиоктовой кислоты.
В экспериментах на животных (крысы, собаки) с помощью
радиоактивной метки удалось выявить преимущественно
ренальный путь выведения (80-90%), а именно, в форме
метаболитов. У человека в моче также находятся лишь
незначительные количества выведенного интактного
вещества. Биотрансформация происходит, в основном,
путем окислительного укорочения боковой цепи (бета-
окисление) и/или путем S-метилирования соответствующих
тиолов.
Тиоктовая кислота реагирует *in vitro* с комплексами ионов
металлов (напр., с цинклатином). Тиоктовая кислота
с молекулами сахара вступает в труднорастворимые
молекулярные соединения.

Фармакодинамика
Тиоктовая кислота является витаминopodobным, но
эндогенным веществом, выполняющим функцию
кофактора в окислительном декрбоксилировании
альфа-кетокислот. Вызванная сахарным диабетом
гипергликемия приводит к отложению глюкозы на
матричных протеинах кровеносных сосудов и образованию
конечных продуктов прогрессирующего гликирования
(«Advanced Glycosylation End Products»). Этот процесс
приводит к уменьшению эндогенного кровотока
и к эндогенной гипоксии/ишемии, что связано
с повышенной выработкой свободных кислородных
радикалов, которые повреждают периферические нервы. В
периферических нервах также было установлено обилие
антиоксидантов, например, глутатиона. Экспериментальные
исследования показывают, что тиоктовая кислота
участвует в данных биохимических процессах, уменьшая
образование конечных продуктов гликирования, улучшая
эндогенный кровоток и усиливая физиологические
уровни антиоксиданта глутатиона. Она также действует как
антиоксидант в отношении свободных радикалов кислорода в
нервах, пораженных диабетом. Данные эффекты, наблюдаемые

в ходе эксперимента, предполагают то, что при помощи
тиоктовой кислоты можно улучшить функциональность
периферических нервов. Это касается нарушения
чувствительности при диабетической полинейропатии, которые
могут проявляться в виде онемения и парестезии (например,
жжение, боль, чувство онемения или пощипывания муравьев).
Клинические исследования демонстрируют благоприятное
воздействие тиоктовой кислоты при симптоматическом лечении
диабетической полинейропатии, сопровождающейся такими
известными симптомами, как жжение, парестезия, ощущение
онемания и боли.

Показания к применению
- парестезии при диабетической полинейропатии

Способ применения и дозы
Допировка
Суточная доза составляет 1 капсулу препарата Берлитион®
600 капсулы (соответствует 600 мг тиоктовой кислоты),
которую принимают однократно, приблизительно за
30 минут до первого приема пищи.
При сильно выраженной парестезии можно вначале
провести инфузионную терапию тиоктовой кислотой.
Дети и подростки
Берлитион® 600 капсулы не следует принимать детям и
подросткам
Способ применения
Берлитион® 600 капсулы следует принимать натощак,
проглатывая целиком и запивая достаточным количеством
жидкости. Одновременный прием пищи может затруднить
всасывание. Поэтому пациентам, для которых характерно
длительное время опорожнения желудка, особенно важно,
чтобы лекарство принималось за полчаса до завтрака.
Так как в случае диабетической полинейропатии речь
идет о хроническом заболевании, может возникнуть
необходимость длительной терапии.
Основной целью при диабетической полинейропатии
является оптимальный контроль за течением диабета.

Побочные действия
Часто (≥ 1/100 - < 1/10)
- головокружение
- тошнота
Очень редко (< 1/10000)
- аллергические реакции, такие как кожные высыпания,
крапивница и зуд
- гипогликемия
- диспепсия, головная боль, гипертония
- нарушения зрения
- рвота, боли в желудке и в кишечнике, диарея
- в связи с улучшением усвоения глюкозы возможно
снижение уровня глюкозы в крови. Сообщалось о жалобах,
свидетельствующих о гипогликемическом состоянии,
таких как головокружение, потливость, головная боль и
нарушение зрения.

Противопоказания
- гиперчувствительность к действующему веществу или
любому из вспомогательных веществ
- Препарат Берлитион® 600 капсулы не предназначен для
лечения у детей и подростков до 18 лет, поскольку опыт
клинического применения в этой популяции отсутствует
- период лактации

Лекарственные взаимодействия
При одновременном приеме Берлитиона® 600 капсулы
имеет место снижение эффекта цинклатина.
Тиоктовая кислота является агентом, хелатирующим
металлы, и поэтому - исходя из принципиальных
соображений - ее не рекомендуют назначать одновременно
с соединениями металлов (например, препараты
железа, магния, молочные продукты, из-за содержания
в них кальция). При приеме полной суточной дозы
Берлитиона® 600 капсулы за 30 минут до завтрака
препараты железа и магния можно принимать в обед или
вечером.
Может усиливаться сахаропонижающее действие инсулина
и пероральных противодиабетических средств. Поэтому
показан тщательный контроль сахара крови, особенно на
начальном этапе терапии тиоктовой кислотой.
В отдельных случаях, во избежание явления гипогликемии,
может возникнуть необходимость уменьшения дозы
инсулина или дозы перорального противодиабетического
средства.
Указание:
Регулярный прием алкогольных напитков представляет
собой существенный фактор риска возникновения и
прогрессирования клинической картины нейропатии и
может препятствовать успеху лечения Берлитион® 600
капсулы. Поэтому пациентам с диабетической
полинейропатией рекомендован отказ от приема алкоголя,
насколько это возможно. Это также относится к периодам
между курсами терапии.

Особые указания
Препарат Берлитион® 600 капсулы содержит сорбит.
Пациентам с редким наследственным заболеванием -
нарушением непереносимости фруктозы данный препарат
принимать не следует.

Беременность и лактация
Беременность
В исследованиях на животных не установлено никаких
прямых или косвенных вредных воздействий препарата
в плане токсичности в отношении органов репродукции.
Препарат Берлитион® 600 капсулы во время беременности
может применяться только после тщательной оценки
соотношения пользы и риска.

Лактация
О возможном переходе тиоктовой кислоты или ее
метаболитов в материнское молоко у человека ничего
не известно. Необходимо решить, следует ли прервать
грудное вскармливание или прекратить/воздержаться от
терапии Берлитион® 600 капсулы, принимая во внимание
преимущества грудного вскармливания для ребенка и
пользу от терапии для женщины.

Фертильность
Исследования токсичности в отношении органов
репродукции не обнаружили никаких данных, касающихся
влияния на фертильность.
**Особенности влияния лекарственного средства на
способность управлять транспортным средством или
потенциально опасными механизмами**
Препарат Берлитион® 600 капсулы не влияет или оказывает
незначительное воздействие на способность к управлению
транспортными средствами и обслуживанию механизмов.

Передозировка
При передозировке могут появиться тошнота, рвота и
головные боли.
При приеме - случайном или с существенной целью -
пероральной дозы от 10 до 40 г тиоктовой кислоты в
сочетании с алкоголем наблюдалась тяжелая интоксикация,
в некоторых случаях - с летальным исходом. Клиническая
картина интоксикации сигнала может выражаться в
психомоторном возбуждении или помрачении сознания
и в дальнейшем протекает типично - с приступами
генерализованных судорог и развитием лакцидоза. Кроме
того, в качестве последствие интоксикации тиоктовой
кислотой в высоких дозах, описывались гипогликемия,
шок, рабдомиолиз, гемолитический диссеминированный
внутрисосудистый свертывание (ДВС) крови, угнетение
костного мозга и познорганная недостаточность.
Терапевтические мероприятия при интоксикации
При одном лишь подозрении на интоксикацию препаратом
Берлитион® 600 капсулы (например, > 10 капсул по 600 мг
у взрослых и > 50 мг/кг массы тела у детей) показаны
немедительное направление в больницу и проведение
мероприятий в соответствии с общепринятыми принципами
лечения в случаях интоксикации (например, вызывание
рвоты, промывание желудка, активированный уголь и т.д.).
Лечение приступов генерализованных судорог, лакцидоза
и всех других последствие интоксикации, представляющих
угрозу для жизни, должно соответствовать современным
принципам интенсивной терапии и проводиться
симптоматически. В настоящее время уверенности в
пользе применения - в рамках форсированной элиминации
тиоктовой кислоты - гемодиализа, методов гемоаферезиса
или гемоперфузии нет.

Форма выпуска и упаковка
По 15 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку
из ПВХ пленки (кашированной ПВХ) и фольги
алюминевой.
По 1 или 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по
медицинскому применению на государственном и русском
языках вкладывают в пачку из картона.

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

Срок хранения
3 года
Не использовать по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек
По рецепту

**Производитель/Владелец регистрационного
удостоверения**
BERLIN-CHEMIE AG (МЕНАРИНИ ГРУПП)
Гиншкер Бер 125
12489 Берлин, Германия

Упаковщик
Катаген Германия Шоридорф ГмбХ, Германия

**Адрес организации, принимающей на территории
Республики Казахстан, претензии от потребителей
по качеству продукции (товара):**
Представительство АО «Берлин-Хемия АГ» в РК
г. Алматы, ул. Лутанского, 54, кат. 2
Номер телефона: +7 727 2446183, 2446184, 2446185
номер факса: +7 727 2446180
адрес электронной почты:
Kazakhstan@berlin-chemie.com

Дата начала подготовки промо материала 06.10.2016

Ключевые слова: сахарный диабет, невропатия, эректильная дисфункция, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, альфа-липоевая кислота.

G.G. Krivoborodov

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Urology Department, Moscow

Effect of alpha-lipoic acid on erectile dysfunction in diabetic patients

Erectile dysfunction due to peripheral nervous system involvement is a characteristic manifestation of type 2 diabetes mellitus. In such patients, first-line therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors may be supplemented by agents improving peripheral nerve conduction. Alpha-lipoic acid is one of the most effective pathogenetic therapies for treatment of peripheral polyneuropathy. The article analyzes the results of clinical studies which have demonstrated good efficacy of alpha-lipoic acid products in the treatment of erectile dysfunction due to diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus, neuropathy, erectile dysfunction, phosphodiesterase-5 inhibitors, alpha-lipoic acid.

Список литературы

1. Wespes E., Earddely I., Giuliano F. et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. EAU, 2013 // www.uroweb.org/gls/pdf/14_Male%20Sexual%20Dysfunction_LR.pdf
2. Johannes C.B., Araujo A.B., Feldman H.A. et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study // *J. Urol.* – 2000. – Vol. 163. – №2. – P. 460–463.
3. Hakim L.S., Goldstein I. Diabetic sexual dysfunction // *Endocrinol. Metabol. Clin. North Am.* – 1996. – Vol. 25. – №2. – P. 379–400.
4. Guay A.T. Sexual dysfunction in the diabetic patient // *Int. J. Impot. Res.* – 2001. – Vol. 13. – Suppl. 5. – P. S47–50.
5. Morano S. Pathophysiology of diabetic sexual dysfunction // *J. Endocrinol. Invest.* – 2003. – Vol. 26. – №3. – Suppl. – P. 65–69.
6. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. // www.idf.org/diabetesatlas
7. Халимов Ю.Ш., Салухов В.В. Тиоктовая кислота: от клеточных механизмов регуляции к клинической практике // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2012. – №2. – С. 22–29.
8. Рафальский В.В., Багликов А.Н. Подходы к рациональному выбору ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа у пациентов с сердечно-сосудистыми и эндокринными заболеваниями // Проблемы эндокринологии. – 2010. – №6. – С. 63–72.
9. Goldstein I., Young J.M., Fisher I. et al. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – №3. – P. 777–783.
10. Tsertsvadze A., Fink H.A., Yazdi F. et al. Oral phosphodi-esterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Int. Med.* – 2009. – Vol. 151. – №9. – P. 650–661.
11. Mazo E.B., Gamidov S.I., Iremashvili V.V. et al. Efficacy of phosphodiesterase inhibitors in the treatment of patients with organic erectile dysfunction: a comparative study // *Urologia.* – 2009. – Vol. 1. – P. 40, 43–46.
12. Rubio-Aurioles E., Porst H., Eardley I. et al. Comparing vardenafil and sildenafil in the treatment of men with erectile dysfunction and risk factors for cardiovascular disease: a randomized, double-blind, pooled crossover study // *J. Sex. Med.* – 2006. – Vol. 3. – №6. – P. 1037–1049.
13. Берлитион 600: инструкция по медицинскому применению препарата // www.vidal.ru/poisk_preparatov/berlithion-600.htm
14. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia.* – 1995. – Vol. 38. – №12. – P. 1425–1433.
15. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie* // *Diabetes Care.* – 1997. – Vol. 20. – №3. – P. 369–373.
16. Бустаманте Д., Лодж Д., Маркоччи Л. и др. Метаболизм альфа-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии // *Международный медицинский журнал.* – 2001. – №2. – С. 133–142.
17. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 1999. – Vol. 107. – №7. – P. 421–430.
18. Акбаров А.З., Рахимова Г.Н., Джуряева А.Ш. Коррекция эректильной дисфункции Берлитионом у мужчин, больных сахарным диабетом // *Вестник врача общей практики.* – 2001. – №2. – С. 16–17.
19. Акбаров А.З., Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И. и др. Эректильная дисфункция у мужчин здоровых и больных сахарным диабетом // *Проблемы биологии медицины.* – 2007. – №1. – С. 93–96.
20. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Курникова И.А. и др. Современный взгляд на возможности применения альфа-липоевой кислоты // *Эффективная фармакотерапия. Урология.* – 2012. – №1. – С. 54–59.

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия. Урология», №2, 2014 г., стр. 50–54.

Современные аспекты терапии цистита



У.А. Халилова, А.А. Чернышова, Ф.Ф. Аббасбеили, В.В. Скворцов – д.м.н., доцент
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Статья посвящена вопросам диагностики цистита, классификации, клиническим симптомам, диагностическим методам, принципам комплексной терапии при данной патологии.

Ключевые слова: цистит, дизурические явления, лейкоцитурия, цитокиновый статус, интерлейкины, ультразвуковое сканирование, экскреторная урография, антибиотики, циклоферон, ликопид, физиотерапия.

U.A. Khalilova, A.A. Chernyshova, F.F. Abbasbeily, V.V. Skvortsov
VSMU

Modern aspects in treatment of cystitis

This article represents the data on diagnostics of chronic cystitis; discusses classifications, symptoms and cytokine status of this disease; studies diagnostic standards at inspection of patients with chronic cystitis; awares principles of complex treatment of this pathology, including correction of immunological alteration.

Циститом называют острые или хронически текущие воспалительные процессы в слизистой оболочке мочевого пузыря. Иногда в патологический процесс вовлекается вся стенка мочевого пузыря. Циститы являются наиболее частыми урологическими заболеваниями, из-за которых больные обращаются к врачам неотложной медицинской помощи, к терапевтам, урологам, гинекологам, иногда к хирургам. Чаще болевают женщины, что связано с анатомо-морфологическими и гормональными особенностями их организма [1, 5].

Цистит может быть первичным, т.е. возникать первоначально в здоровом организме, и вторичным, т.е. быть осложнением ранее существовавшего заболевания мочевого пузыря или других органов. По течению и характеру морфологических изменений выделяют острый и хронический циститы. Первичным циститом чаще болевают женщины молодого возраста. Вторичный цистит в основном поражает пожи-

лых мужчин, у которых, как правило, развивается аденома предстательной железы. Как следствие этого наступает задержка мочи, и тогда проводят инструментальные исследования, катетеризацию, цистоскопию. При этом возможны травматизация слизистой оболочки мочевого пузыря и ее инфицирование.

В зависимости от распространенности процесса различают очаговый и диффузный циститы. При вовлечении в воспалительный процесс только шейки мочевого пузыря развивается шейный цистит, мочевого пузыряного треугольника – тригонит. Выделяют также особую форму хронического цистита – интерстициальную [12].

Классификации циститов

Г.И. Гольдин предложил ледующую классификацию циститов [6]:

А. Первичные циститы

1. Острые:

- инфекционные (специфические и неспецифические);
- химические;

- термические;
- токсические;
- лекарственные;
- алиментарные;
- нейрогенные.

2. Хронические:

- инфекционные (специфические и неспецифические);
- лучевые;
- инкрустирующие;
- лейкоплакия;
- нейротрофическая язва мочевого пузыря;
- посттравматические;
- инволюционные;
- паразитарные.

Б. Вторичные циститы

1. Пузырного происхождения:
 - при камнях и инородных телах;
 - при повреждениях и ранениях;
 - при опухолях;
 - при аномалиях развития;
 - после операции на мочевом пузыре.
2. Внепузырного происхождения:
 - при аденоме предстательной железы;

- при заболеваниях и травмах позвоночника;
- при стриктурах уретры;
- при беременности, родах и послеродовые;
- при заболеваниях органов таза.

В. Цисталгия

Г. Редкие формы циститов (пурпура, бильгарциоз, актиномикоз, малакоплакия и др.).

О.Л. Тиктинский предложил свою классификацию циститов [2]:

- По течению болезни различают острый и хронический цистит;
- По происхождению различают первичный и вторичный: при пиелонефрите, при заболеваниях мочевого пузыря, предстательной железы, уретры;
- По этиологии и патогенезу различают инфекционный, химический, лучевой, паразитарный, при сахарном диабете, у спинальных больных, аллергический, обменный, ятрогенный, цистит после аденомэктомии, нейрогенный;
- По локализации и распространенности воспалительного процесса: диффузный, шеечный, тригонит;
- По характеру морфологических изменений: катаральный, геморрагический, язвенный и фиброзно-язвенный, гангренозный, инкрустирующий, опухолевый, интерстициальный.

Причинами возникновения цистита считают [3–7]:

- нарушение правил личной гигиены;
- переохлаждение общее и локальное (области малого таза и мочевого пузыря);
- употребление некачественной воды;
- погрешности в питании: обильное употребление острой пищи, раздражающих мочевой пузырь напитков может вызвать цистит;
- инструментальные исследования мочевыводящих путей;
- перенесенная генитальная и экстрагенитальная (неполовых путей) инфекция (ангина, грипп, ОРВИ, ринит (насморк), карлес) на фоне недостаточно-

го потребления жидкости;

- сахарный диабет;
- психоэмоциональный стресс;
- механический цистит. Механический цистит возникает вследствие повреждения острыми кристаллами солей и конкрементом (камнем) слизистых оболочек мочеточников, мочевого пузыря и мочеиспускательного канала. При механическом повреждении возможно появление крови в моче (геморрагический цистит, цистит с кровью);
- неадекватное лечение (без посева мочи на флору и определения чувствительности бактерий к антибиотикам);
- ранняя отмена антибиотиков до излечения инфекционного цистита и развитие вследствие этого привыкания у бактерий;
- повторное самоинфицирование (например, другими штаммами (разновидностями) кишечной палочки) или от полового партнера;
- недостаточность (слабость) мышц тазового дна (промежности), способствующая изменению топографии (расположения) мочевого пузыря с формированием «кармана мочевого пузыря» (везикоцеле) и S-образного изгиба и расширения уретры (мочеиспускательного канала);
- физическая нагрузка, связанная с напряжением мышц промежности и натуживанием (ношение ребенка на руках, ежедневное незаметное напряжение (натуживание) при подъеме и переносе сумок, колясок, ведер и др.);
- лучевой цистит. Лучевой цистит (радиационный цистит) может возникнуть после радиотерапии (облучения) с целью лечения злокачественного новообразования мочевого пузыря или малого таза.

Существует несколько путей инфицирования мочевого пузыря. Так, инфекции, вызывающие цистит, могут заноситься следующими путями [11]:

- Гематогенный. Возбудитель попадает в очаг поражения с током крови. Подобный механизм чаще встречается при генерализованных септических процессах и массивной бактериальной инвазии организма.

- Лимфогенный. Инфицирование происходит путем заноса инфекции из органов малого таза с током лимфы. Как правило, подобное явление возникает при уже имеющихся воспалительных процессах в малом тазу.

- Восходящий и нисходящий. В первом случае возбудитель попадает в очаг заболевания из имеющегося воспаленного участка уретры, во втором – из почек и мочеточников.

- Контактный. Инфекционный цистит контактного характера возникает как следствие пропотевания сред, содержащих патогенную микрофлору, из окололежащих органов в мочевой пузырь.

Возбудители цистита [8]:

- бактериальные инфекции, передаваемые половым путем: уреоплазмы, микоплазмы, хламидия, трихомонада, гонококк – вызывают специфический цистит;
- сапрофитные бактерии. Сапрофитные бактерии (неспецифическая микрофлора): стафилококк, протей, клебсиелла, синегнойная палочка, энтеробактер, дрожжевые грибы выявляются в мочевыводящих путях здоровых девушек и женщин, но при снижении иммунитета способны вызывать воспалительный процесс. В 85% случаев острых и 60% хронических рецидивирующих (повторно возникающих) циститов выявляется кишечная палочка;
- вирусная инфекция: вирус герпеса I и II типов, цитомегаловирус способны вызывать упорный, трудно поддающийся лечению вирусный цистит;
- иногда причиной длительного неподдающегося лечению цистита у женщин и детей является глистная инвазия (заражение глистами) и мучной клещ.

Характерная современная особенность цистита – тенденция к частому (у 10% женщин и детей) рецидивированию (повторному возникновению) и хронизации.

Острый цистит возникает обычно внезапно, через некоторое время после переохлаждения или воздействия другого провоцирующего фактора. Основными его симптомами являются частые болезненные мочеиспускания, боли внизу живота, пиурия. Интенсивность болей при мочеиспускании нарастает. Боль может принимать почти постоянный характер, но чаще связана с актом мочеиспускания и возникает в начале, в конце или на протяжении всего акта мочеиспускания. В связи с учащенными императивными позывами к мочеиспусканию больные не в состоянии удерживать мочу [7, 9].

Выраженность клинических признаков при остром цистите различна. В некоторых более легких случаях больные ощущают лишь тяжесть внизу живота. Умеренно выраженная поллакиурия сопровождается небольшими болями в конце акта мочеиспускания. Иногда эти явления наблюдаются в течение 2–3 дней и проходят без специального лечения. Однако чаще острый цистит даже при своевременно начатом лечении протекает 6–8 дней, иногда 10–15 дней. Более длительное течение свидетельствует о наличии сопутствующего заболевания, поддерживающего воспалительный процесс, и требует дополнительного обследования.

Для тяжелых форм острого цистита (флегмонозный, гангренозный, геморрагический) характерны выраженная интоксикация, высокая температура тела, олигурия. Моча при этом мутная с гнилостным запахом, содержит хлопья фибрина, иногда пласты некротизированной слизистой оболочки, примесь крови. Продолжительность заболевания в этих случаях значительно увеличивается, возможно развитие тяжелых осложнений. При тотальном, диффузном воспалении слизистой оболочки мочевого пузыря боли усиливаются по мере накопления мочи, растяжения воспаленной слизистой

оболочки. Усиление болей в конце акта мочеиспускания связано с сокращением воспаленной слизистой оболочки мочевого пузыря и с соприкосновением воспаленных поверхностей [8].

При локализации воспалительных процессов в области шейки мочевого пузыря боли самого интенсивного характера возникают в конце акта мочеиспускания, что связано с тенезмами и судорожным сокращением сфинктера мочевого пузыря. Больные вынуждены часто опорожнять мочевой пузырь, и тогда боль носит постоянный характер. Помимо пиурии (лейкоцитурии) при остром цистите возможна макроскопическая и микроскопическая гематурия. Гематурия, как правило, терминальная, что связывают с травматизацией воспаленной слизистой оболочки шейки мочевого пузыря и треугольника Льео в конце акта мочеиспускания. Эритроцитурия наблюдается так же часто, как и лейкоцитурия.

Основным признаком острого тригонита служит резко выраженная дизурия, иногда терминальная гематурия. В моче выявляется значительное количество лейкоцитов [3].

Основные клинические симптомы трихомоноза мочевого пузыря складываются из учащенного и болезненного мочеиспускания, пиурии, гематурии. Цистоскопическая картина при трихомонадном поражении пузыря не характерна.

Клиническая картина гангрены мочевого пузыря складывается из жалоб больных на затрудненное болезненное мочеиспускание, боли в области крестца, слабость, высокую температуру. При исследовании больных отмечается крайне тяжелое их состояние, бледность кожных покровов, субиктеричность склер глаз. В отдельных случаях острый гангренозный цистит может развиваться внезапно и симулировать острый живот, тем более что при прободении стенки мочевого пузыря его содержимое может поступать в брюшную полость, вызывая явления перитонита [8].

При гангренозном цистите наиболее характерным симптомом

является гематурия. Отхождение омертвевших тканей сопровождается сильными болями и затрудненным мочеиспусканием, вплоть до полной задержки мочи, чаще у мужчин. В крови определяется азот, уровень мочевины достигает высоких цифр. Вследствие расплавления слизистых и подслизистых оболочек моча становится зловонной с щелочной реакцией.

Процесс характеризуется упорным прогрессированием гнойного некротического поражения мочевого пузыря. Достичь благополучного исхода удается нечасто. В отдельных случаях гангренозный цистит может протекать без расстройства мочеиспускания. В этом случае основными проявлениями болезни могут быть высокая температура тела, боли в области лобка и промежности, моча имеет запах серы, содержит примесь крови и небольшие участки слизистой оболочки. Если происходит закупорка внутреннего отверстия мочеиспускательного канала отслоившимися некротизированными тканями, то мочеиспускание затруднено или совершенно невозможно. Если этиологическим фактором гангренозного цистита служит грамотрицательная микрофлора, то может возникнуть бактериальный шок [6].

Послеродовый цистит возникает в связи с особенностями течения родового акта или перехода инфекции с половых органов на мочевой пузырь. Возникает при попадании в мочевой пузырь кишечной палочки, реже стафилококка и стрептококка. Для развития заболевания необходимо наличие предрасполагающих факторов, из которых основными являются задержка мочи в мочевом пузыре и изменения слизистой оболочки стенки пузыря при длительном течении родового акта и травме. Симптомами послеродового цистита являются задержка мочеиспускания, болезненность в конце акта мочеиспускания, мутность последней порции мочи. В моче имеется умеренное количество лейкоцитов. При цистоскопии отмечаются гиперемия слизистой оболочки, экстрavasаты, экхимозы, отек, инъекции сосудов. Температура обычно нормальная.

Общее состояние больных изменяется мало. Цистит часто наблюдается как сопутствующее заболевание при послеродовых поражениях органов малого таза, часто протекает как цистопиелит [9].

Клиническая картина хронического цистита разнообразна и зависит от этиологического фактора, общего состояния больного и эффективности проводимого лечения. Основные клинические симптомы те же, что и при остром цистите, но выражены слабее. Хронический цистит протекает либо в виде непрерывного процесса с постоянными, более или менее выраженными жалобами и изменениями в моче (лейкоцитурия, бактериурия), либо имеется рецидивирующее течение с обострениями, протекающими аналогично острому циститу, и ремиссиями, во время которых все признаки цистита отсутствуют.

Хронический цистит сопровождается щелочной реакцией мочи с различным содержанием в ней слизи. Кислая реакция мочи наблюдается при циститах, вызванных кишечной и туберкулезной палочкой. Протеинурия у больных циститом связана с содержанием в моче форменных элементов (лейкоцитов и эритроцитов). Чем больше выражена лейкоцитурия и эритроцитурия, тем больше выражена протеинурия [3, 7].

При хроническом тригоните клинические признаки мало выражены. Обычно несколько учащено мочеиспускание, отмечаются неприятные ощущения во время акта мочеиспускания. Изменения в моче отсутствуют. При цистоскопии слизистая оболочка мочепузырного треугольника разрыхлена, отечна, слегка гиперемирована.

Клинические проявления и изменения в моче при лучевом цистите такие же, как при банальном хроническом цистите [10].

При туберкулезной и протейной инфекции течение цистита всегда хроническое. При туберкулезном цистите дизурия обычно нарастает постепенно. Вначале отмечается умеренно частое мочеиспускание (поллакиурия) без болевых ощуще-

ний, иногда возникают позывы к мочеиспусканию по ночам. По мере развития заболевания мочеиспускание значительно учащается, становится резко болезненным, моча выделяется небольшими порциями, в последних ее каплях нередко видна примесь крови.

Сифилис мочевого пузыря встречается редко. Клиническая картина не имеет никаких ясно выраженных специфических особенностей. Заболевание протекает как банальный хронический цистит, с учащенными и болезненными позывами к мочеиспусканию при той или иной степени пиурии. Чаще, чем при других формах цистита, появляется гематурия [12].

К осложнениям цистита относят переход воспалительного процесса со стенки пузыря на окружающую пузырь клетчатку, с возникновением парацистита. При хроническом цистите микроорганизмы могут проникать восходящим путем по лимфатическим сосудам мочеточника в лоханку и ткань почки, вызывая в них воспалительный процесс. Хронический цистит, чаще всего туберкулезного происхождения, приводит к склерозу стенки пузыря, вследствие чего емкость его резко уменьшается, и дизурические расстройства приобретают исключительно тяжелый характер [8].

Диагностика

Диагностика цистита включает в себя следующие моменты [4]:

1. Сбор анамнеза (истории болезни).
2. Выявление симптомов заболевания.
3. Проведение лабораторных исследований.
4. Инструментальные методы диагностики.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови. Обычно изменений в общем анализе крови не наблюдается. Может иметь место лишь умеренная воспалительная реакция [9].

Общий анализ мочи. Это исследование является важным аспектом

в диагностике заболеваний всех органов мочеполовой системы, в том числе и цистита. Моча пациентов, страдающих воспалением мочевого пузыря, часто теряет свою прозрачность и становится мутной, что обусловлено присутствием в ней лейкоцитов, гноя, бактерий, эпителиальных клеток из мочевого пузыря или уретры, эритроцитов. Кроме того, изменять ее внешний вид могут соли мочевой кислоты и белок. В некоторых случаях моча приобретает зловонный запах, что свидетельствует о далеко запущенном случае заболевания.

При цистите в моче обнаруживаются [3]:

Лейкоцитурия (увеличение в моче количества лейкоцитов);

Гематурия (присутствие в моче эритроцитов).

Анализ мочи по Нечипоренко. В норме в 1 мл мочи должно быть не более 1000 эритроцитов, 2000 лейкоцитов и 20 цилиндров. В случае острого цистита количество вышеперечисленных показателей увеличивается в разы.

Кроме того, диагностика цистита возможна с использованием современных экспресс-методов, таких как:

- Экспресс-тест с использованием индикаторной полоски, определяющей наличие нитритов в моче, которые образуются в моче под воздействием патогенной флоры;
- Экспресс-тест (полоски) для выявления содержания в моче белков, лейкоцитов и белка;
- Лейкоцитарная эстеразная реакция. Этот метод основан на определении в моче особого фермента эстеразы, который накапливается в ней в том случае, если имеет место пиурия (наличие гноя в моче) [11].

После проведения простых лабораторных анализов при цистите необходимо осуществить посев мочи, то есть провести культуральное исследование. Оно заключается в изучении патогенной микрофлоры, вызвавшей заболевание, а также в определении чувствительности микробов к антибактериальным препаратам.

Таблица 1. Антибактериальная терапия в лечении цистита

Антибиотик	Доза		
	терапевтическая		Профилактическая, 1 раз в день внутрь
	внутри	парентерально	
Амоксициллин	0,25–0,5 г 3 раза в день		
Амоксициллина/клавуланат	0,375–0,625 мг 3 раза в день	1,2 г 3 раза в день	
Цефаклор	0,25–0,5 г 3 раза в день		0,250 г
Цефуроксим-натрия		0,5–1,5 г 3 раза в день	
Цефуроксим-аксетил	0,25–0,5 г 2 раза в день		
Цефиксим	0,2–0,4 г 1–2 раза в день		
Цефоперазон		2 г в 2–3 раза в день	
Цефтриаксон		1–2 г 1 раз в день	
Цефепим		1–2 г 2 раза в день	
Нетилмицин		5 мг/кг в день за 1 введение	
Амикацин		5 мг/кг в день за 1 введение	
Норфлоксацин	0,4 г 2 раза в день		0,2 г
Офлоксацин	0,2–0,4 г 2 раза в день	0,2–0,4 г 2 раза в день	0,1 г
Пефлоксацин	0,4 г 2 раза в день	0,4 г 2 раза в день	0,2 г
Ципрофлоксацин	0,25–0,5 г 2 раза в день	0,2–0,4 г 2 раза в день	0,1 г
Нитрофурантоин	0,1 г 4 раза в день		0,05 г
Фосфомицин трометамол	3,0 г однократно		

Инструментальные методы исследования

Самым распространенным инструментальным методом диагностики цистита является проведение цистоскопии, которая заключается в визуализации всех отделов мочеиспускательного канала (уретры и мочевого пузыря) при помощи цистоскопа. Однако в случае острого процесса введение инструментов (оптики) в пузырь противопоказано, так как исследование является крайне болезненным, травматичным и способствует распространению инфекционного процесса в органах мочеполовой системы [4].

Проведение этой процедуры допускается лишь в случае хронического цистита, наличия инородного тела в мочевом пузыре, а также при затянувшемся течении болезни (более 10–12 суток).

Помимо вышеперечисленных процедур и анализов при цистите женщинам следует посетить гинеколога, при необходимости провести диагностику ИППП (инфекций, передающихся половым путем), провести ультразвуковое исследование, урофлоуметрию, биопсию и другие методы диагностики по показаниям [3–5].

Лечение

Лечение цистита включает диету (исключение из питания жареных, острых, пряных продуктов), желательный полупостельный режим больного, обильное питье и соблюдение правил гигиены. При своевременном лечении цистита прогноз благоприятный.

В лечение цистита входит курс антибактериальной терапии с коррекцией иммунного статуса, при необходимости курс физиотерапевтических процедур, лазеротерапии. Применяются спазмолитики, анальгетики, холинолитики, препараты для расслабления мышцы детрузора. Эффективны производные нитрофурана, налидиксовой кислоты, палин, неграм, макмирор. ■

Список литературы

1. Заикина И.В. Урология: учеб. пособие / И.В. Заикина. – М.: Владос-Пресс, 2005. – 184 с.
2. Лопаткин Н.А. Урология: Учебник / Н.А. Лопаткин, А.Г. Пугачёв и др. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 520 с.
3. Фомкин Р.Н. Энциклопедия клинической урологии / Р.Н. Фомкин. – М.: «Научная книга», 2010. – 144 с.
4. Материалы симпозиума: Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных. – М., 2005. – 48 с.
5. Руководство по нефрологии: Пер. с англ. / Под ред. Дж.А. Витворт. – М.: Медицина, 2000. – 290 с.
6. Руководство по урологии в 3 томах. / Под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: Медицина, 2003. – 683 с.
7. Справочник врача общей практики. В 2-х томах. / Под ред. Воробьева Н.С. – М.: Изд-во Эксмо, 2005. – 947 с.
8. Тулянкин В.Ф., Тулянкина Т.И. Домашний Доктор. АОЗТ «Паритет», 2002. – 418 с.
9. Кругляк Л.Г. Камни в почках, нефрит, цистит / Л.Г. Кругляк. – М.: ИГ «Весь», 2012. – 144 с.
10. Bacheller C.D., Bernstein J.M. Urinary tract infections. Med Clin North Am. – 1997; 81: 719–729.

Полный список литературы находится в редакции

Наблюдение из практики: лечение ангиомиолипомы почки спорадического генеза



Ю.Г. Аляев, Е.В. Шпоть, К.М. Мосякова
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва

На сегодняшний день существуют различные виды лечения ангиомиолипомы (АМЛ) почки: хирургическое – резекция почки, нефрэктомия, а также малоинвазивные методы, включающие ангиоэмболизацию почечных сосудов, крио- и радиочастотную абляцию, лапароскопическую резекцию, нефрэктомию и консервативное лечение. Хирургическое лечение (резекция почки или нефрэктомия) показано больным с крупными опухолями, когда риск разрыва АМЛ и забрюшинного кровотечения очень высок.

Другим показанием к хирургическому лечению являются клинические проявления или интенсивный рост опухоли. Необходимо отметить, что лапароскопическая резекция почки по поводу АМЛ требует более деликатной работы, нежели при почечно-клеточном раке, в связи с высоким риском разрыва опухоли интраоперационно. Повреждение ангиомиоматозного узла до пережатия кровотока может привести к массивному внутреннему кровотечению, а грубые, поспешные манипуляции при мобилизации опухоли – к нарушению целостности капсулы, что снижает радикальность данного метода и повышает риск рецидива. Несмотря на немалые технические сложности, лапароскопическая резекция почки ведет к сохранению функциональной паренхимы почки, менее агрессивна, сопровождается меньшей частотой осложнений и легче переносится пациентами, однако при множественном характере образований не всегда является целесообразным выбором лечения данной

группы пациентов. Имеются сведения о медикаментозном лечении АМЛ, ассоциированных с туберозным склерозом (ТС), генетически детерминированным заболеванием, характеризующимся поражением нервной системы, кожи и наличием доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах. Food and Drug Administration (Управление по контролю за продуктами и лекарствами, США) разрешило применять для лечения АМЛ, ассоциированной с ТС, таргетный препарат эверолимус – ингибитор mTOR. В 2012 г. были представлены результаты III фазы международного проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по применению mTOR-ингибитора эверолимуса у больных с ТС. В исследование были включены 118 пациентов с ТС в возрасте 3–34 лет. Пациенты рандомизированы на 2 группы: с назначением эверолимуса (N=79) и плацебо (n=39). На 24-й неделе исследования в группе эвероли-

муса у 54,9% пациентов отмечено уменьшение АМЛ в размерах, в группе плацебо изменений не наблюдалось. По окончании лечения в группе эверолимуса и в группе плацебо улучшение наступило у 80,3 и 3,0% больных соответственно. У 41,8% больных в 1-й группе зарегистрировано уменьшение размеров опухоли, которое сохранялось как минимум 5 мес. [1]. Уменьшение АМЛ более чем на 50% от начального уровня произошло только у больных, принимающих эверолимус. Среди пациентов с уменьшением опухоли более чем на 50% на 12-й и 24-й неделе лечения эверолимусом редукция составила 56,5 и 78,3% соответственно [1].

За 40 мес. у 56% больных в группе эверолимуса зарегистрировано уменьшение размеров опухоли. Уменьшение АМЛ более чем на 50% от начального уровня произошло только у больных, принимающих эверолимус, – 63% пациентов. Наиболее частым побочным проявлением был назофарингит – у 45% исследуемых [2].

Клиническое наблюдение

Пациент Б., 23 года.
И/б №48377/2015 (с 05.10.15 по 14.10.15).

Диагноз: множественные ангиомиолипомы почек.

Клинические проявления заболевания: периодически возникающая тянущая боль в поясничной области слева.

Краткие данные анамнеза: при профилактическом обследовании по месту жительства в марте 2014 г. по данным УЗИ и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием выявлены множественные АМЛ обеих почек (максимальный размер образования левой почки – 60×45 мм, правой – 60×14 мм). При генетическом исследовании крови выявлена мутация в четвертом экзоне гена TSC2: с.С320А:р. А107Д. Состояние расценено как туберозный склероз (множественные АМЛ обеих почек). Консультирован в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, госпитализирован для обследования и определения дальнейшей тактики лечения.

При поступлении: состояние удовлетворительное, температура тела нормальная, кожные покровы и слизистые бледно-

розовой окраски. Пульс 60 уд./мин., удовлетворительного наполнения, АД – 130/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное. Моча визуально не изменена.

Данные лабораторных исследований, функциональное состояние почек

Общий анализ крови: лейкоциты – $4,9 \times 10^9$ /л, эритроциты – $4,61 \times 10^{12}$ /л, Hb – 133 г/л, СОЭ – 9 мм/ч.

Биохимический анализ крови: азот мочевины – 4,6 ммоль/л, креатинин – 0,56 мг/дл, глюкоза – 4,6 ммоль/л.

Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время (нормализованное отношение) – 1,1, протромбиновый индекс по Квику – 104%, фибриноген – 4,09 г/л.

Анализ мочи: рН – 5,0, лейкоциты – 0–1 в п./зр., эритроциты – 0 в п./зр.

При УЗИ: правая почка с четким, неровным контуром, размерами 115×56 мм. Паренхима толщиной до 18 мм, однородная. Чашечно-лоханочная система не расширена. В проекции среднего сегмента визуализируется объ-

емное гиперэхогенное образование без акустической тени размерами 35×30 мм. Подвижность почки сохранена.

Левая почка с четким, ровным контуром, размерами 112×54 мм. Паренхима толщиной до 18 мм, однородная. Чашечно-лоханочная система не расширена. Подвижность почки сохранена.

В проекции среднего сегмента визуализируется объемное гиперэхогенное образование без акустической тени размерами 50×45 мм. Лимфатические узлы забрюшинного пространства не увеличены. Признаков тромбоза почечных вен и нижней полой вены не выявлено.

Мочевой пузырь с четким ровным контуром. Толщина стенки 3 мм. Содержимое анэхогенное. Патологических включений не обнаружено. Остаточной мочи нет.

Пациенту по поводу множественных АМЛ почек проводится лечение препаратом эверолимус 10 мг/сут. (1 упаковка в месяц по 10 мг) с июля 2015 г. Переносимость препарата удовлетворительная. В начале лечения пациент предъявлял жалобы на стоматит, лечение которого проводилось местно с положительным эффектом. При контрольном обследовании от-



Рисунок 1. Пациент Б., 23 года (05.10.15). Ультрасонограмма правой почки. Визуализируется объемное образование (АМЛ) размерами 39×31 мм (указано стрелкой)



Рисунок 2. Пациент Б., 23 года (26.02.16). Ультрасонограмма правой почки. Визуализируется уменьшение объемного образования (АМЛ) до 19 мм (указано стрелкой)



Рисунок 3. Пациент Б., 23 года (05.10.15). Ультрасонограмма левой почки. Визуализируется объемное образование (АМЛ) размерами 66×47 мм (указано стрелкой)



Рисунок 4. Пациент Б., 23 года (26.02.16). Ультрасонограмма левой почки. Визуализируется уменьшение объемного образования (АМЛ) до 56×42 мм (указано стрелкой)

мечаются положительная динамика. По данным УЗИ и МСКТ с контрастированием, субкапсулярно в правой почке определяются АМЛ размерами от 2 мм до 18×22 мм (первоначальные размеры образования – 39×31 мм) (рис. 1, 2). В левой почке, деформируя синус, с линейным тяжем в центральной зоне визуализируется АМЛ размерами 56×42 мм (размеры опухоли от октября 2015 г. – 66×47 мм) (рис. 3, 4). В контрольных анализах крови – без существенных отклонений от нормы.

Заключение

У пациента, принимающего эверолимус 10 мг/сут. в течение 8 мес., зарегистрировано уменьшение размеров образований. По данным УЗИ органов мочеполовой системы и МСКТ органов брюшной полости с контрастированием выявлено уменьшение АМЛ обеих почек в среднем на 48,1%. Единственным нежелательным побочным эффектом был стоматит, лечение которого проводилось местно с положительным результатом.

Таким образом, медикаментозное лечение АМЛ приводит к уменьшению опухоли до параметров, при которых риск разрыва снижается и соответственно исчезает необходимость проводить хирургическое лечение, или по крайней мере позволяет подготовить пациента к малоинвазивному хирургическому лечению (крио- и радиочастотной абляции или лапароскопической резекции), при котором размер опухолевого узла является определяющим фактором. ■

Список литературы

1. Michael Frost, Klemens Budde, J. Chris Kingswood et al. EXIST-2 Examining everolimus in a study of TSC.
2. Bissler J.J. – Urol. – 2015. – Vol. 193 (4S). e763 (abs.PD35-10).

Оригинальная статья опубликована на сайте «РМЖ» (Русский медицинский журнал): www.rmj.ru
 Впервые опубликовано в «РМЖ», №8, 2016 г., стр. 495–497.

Combined urological pathology, case from practice



D.B. Moldabekov, N.S. Badaev, A.A. Shaulenova, G.Panarbek
Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty c.

Introduction. Urolithiasis is one of the most widespread urological diseases in the Republic of Kazakhstan, the incidence of urolithiasis in 2000 was 67.5 patients per 100,000 adults, by 2010 it was 72.5 patients and these statistical indicators tend to increase. According to epidemiological studies, the majority of cases are men (67.8%), in the most stability of work age from 30 to 60 years. [1] Concrements of the prostate gland are subdivided into primary (true) and secondary (false), i.e. Migrating to the prostatic urethra from the kidneys and bladder. Prevalence of prostate stones – at the age of 35 years, prostate stones are less than 10% of cases. With age, the occurrence of prostate stones increases, reaching 80% among patients older than 50 years [2]. In the group of patients with prostate stones there is a predominance of such pathology as prostate adenoma (BPH) and chronic prostatitis. Long-term stasis of an infected secretion of the prostate against the background of obstruction of ducts of the prostate gland is the main factor contributing to stone formation.

The crystallographic analysis of prostatic calculi indicates that the main components are the components of the urine, not the prostate secretion. This confirms the concept of the role of intraprostatic urine reflux in the formation of prostate stones [2]. On the other hand, there is a point of view about the primary significance of the components of the secretion of the prostate gland in the formation of concrements [3]. According to this concept, the deposition of stone-forming inorganic components (phosphate and calcium carbonate) occurs on amyloid bodies, which are the result of prostatic secretion and serve as the nucleus of stone formation, which ultimately leads to the formation of prostate stones. Localized in the acinuses and excretory ducts of the prostate gland, concrements exert a traumatic effect on the surrounding tissues, contribute to the disturbance of microcirculation and sup-

port the inflammatory process due to the microorganisms in the stone itself.

The department of urology, andrology of KazMUNO has accumulated a wide experience of operative treatment of urolithiasis, by the method of contact ureterolithotripsy with the use of a holmium laser.

Materials and methods. Your attention is represented by a clinical case from our practice. In August 2016, a patient of B. 78 years old turned to our clinic, complaining of a purulent discharge from the skin opening in the area after an operation scar. Earlier, the patient was diagnosed with a «urinary fistula», which was opened on the skin at the level of the anteroposterior line with the intersection of the transverse umbilical line. Also, the patient complained of nocturia four times a night, a lingering urine stream.

From anamnesis of the disease: the patient suffers from urolithiasis

since 1980 – the stone of the middle third of the right ureter, at the same time, operated in the volume: lumbotomy on the right, ureterolithotomy to the right. In 1990 The patient was diagnosed with secondary hydronephrosis of the 3 rd degree to the right and performed operations – relumbotomy to the right, nephrectomy on the right, peculiarities during the operation: a marked cicatricial process was noted in the middle third of the right ureter, the ureter was no longer possible, the ureter crossed and bandaged at the middle third level. In 2010, the patient begins to mark the release of purulent contents from the opening of the skin in the area after the operation scar. In the dispensary at the place of residence, the patient, an attempt was made to excise the fistula to the level of the muscular layer, further isolation was not possible because of the pronounced cicatricial process. Since that time, the pa-

tient periodically notes the discharge of purulent contents from the fistula in the lumbar region. In December 2015, the patient is worsened by a rise in body temperature to 38 °C, in this regard, at the place of residence, antibacterial therapy of ceftriaxone is prescribed at a dose of 1.0 g. 3 times a day i/m 10 days and local therapy with hypertensive solution, after which the patient noted improvement in the condition, but the discharge from the fistula became regular. Daily dressings were performed, an observable volume of 5-10 ml of fistula to be separated per day.

At the time of inspection: the general condition is satisfactory. Consciousness is clear, in space and time oriented. Skin and visible mucous membranes of normal color. Tongue moist, clean. Hemodynamics stable at the level of 110/80 mmHg. Heart rate-74 in minutes, rhythmic. RR-16 in min. The abdomen is not lifted when viewed, symmetrical, it participates in the act of breathing, post-operative scars are determined from two lumbar incisions on the right and one incision, regarding the dissection and excision of the lumbar fistula. A chair with periodic 24-hour constipation, decorated. Urination by lethargic jet, nocturia 3-4 times, the feeling of incomplete emptying of the bladder, with the abundance of suspended matter and sand during urination, is noted about once a month during the last year.

Analyzes at admission: the general analysis of a blood: a hemoglobin – 143g/l, erythrocytes – 4,42 x 10¹²/l, HCT 41,7%, thrombocytes – 275 x 10⁹/l, leukocytes – 8,6 x 10⁹/l, ESR – 15 mm/hour. Biochemical blood test: total protein – 79 g/l, creatinine – 106 μmol/l, urea – 10,3 mmol/l, glucose – 6,2 mmol/l, total bilirubin – 16,3 μmol/l, AlaT – 28 unit/L, AsaT – 30 unit/l. Coagulogram: PTI – 99%, fibrinogen – A-4.8 g/l, INA – 1.02. Survey of the therapist: Arterial hypertension 3 degree, RF4, coronary heart disease, angina pectoris FC3, CHF-I, PICS (2012). Echo CG: disturbance of diastolic function of a myocardium on 1 type. Sealing of the walls of the aorta.



Picture 1.

Calcification of the valves of the aortic and mitral valve. Ultrasound complex: signs of chronic cholecystitis, chronic pyelonephritis of the only left kidney. Transrectal ultrasound of the prostate: signs of prostatic hyperplasia with calcification of the prostate, signs of chronic prostatitis, prostate volume of 60 ccm.

Plainurography: The longitudinal accumulation of shadows of suspicious for calculi, up to 1.0 cm in size, in the projection of the stump of the right ureter, from the level of the bladder to the level of the middle third is determined. Similarly, the projection of the prostate gland determines the mass of the shadows of the prostate suspected of calcification, as well as a weakly visualized shadow of the prostate adenoma. (Fig.1, 2). PSA-1.12 ng/ml. Retrograde urethrocytogram: The urethra passes freely up to the prostatic part of the urethra, in the prostatic part of the urethra is narrowed, somewhat elongated, as well as the intensified contrast of the shadow suspicious for calcites of the prostate is determined, the smoothness of the bladder neck is determined, by the type of sclerosis of the neck of the bladder. CT of the urinary tract: Stones of the stump of the right ureter.

Based on the available data, the diagnosis is: Urolithiasis. Stones of the stump of the right ureter. Lumbar



Picture 2.

fistula right side. Benign prostatic hyperplasia 2 tbsp. Sclerosis of the prostate. Stones of the prostate. Sclerosis of the neck of the bladder. Chronic calculous pyelonephritis of the only remaining left kidney, in the phase of latent inflammation. Concomitant pathology: Arterial hypertension 3 degree. R 4. IHD. CH. FC 3. PICS (2012) on the ECG. CHF-I.

After the preoperative preparation, the patient was taken for surgical treatment, which, according to the plan, consisted of two stages: endoscopic and lumbomatological. During the endoscopic stage of surgical treatment in the prostatic part of the urethra cavities in the prostate are determined, where a lot of concretions up to 1 cm in diameter are determined. Further, ureteroscopy to the right and contact-laser ureterolithotripsy with a holmium laser, up to 4 cm above the mouth, fragments removed, then the ureter narrows, further advancement of the rigid ureterorenoscope 9,5F, is not possible. The endoscopic stage was performed to remove concretions from the juxtavezical stump of the right ureter, in order to avoid the need for excising the ureteral orifice during the lumbar period of the operation. Further a cut through Ovnatanyan-Karpenko, access to the retroperitoneal space, allocation of stump of the right ureter below the iliac vessels to the bladder, dressing, crossing the ureter, cultivat-

ing the stump. During the isolation of the ureter stump in the proximal direction, we encountered a pronounced cicatricial-adhesive process in which the peritoneum is intimately intertwined with the aponeurosis of the oblique abdominal muscles, the wall of the ascending part of the large intestine is involved in this conglomerate. Isolation of the retroperitoneal stump of the ureter was not possible, so further excretion was performed from the abdominal cavity from the previous incision. The ascending part of the large intestine is partially mobilized, up to the fistulous course. Isolation of the fistulous course is difficult for the reason that one wall of the fistula is the wall of the large intestine. The ureteral stump is isolated and removed together with the calculi. The wound is sewn with the drainage left in the area of the distal

stump of the ureter and abdominal cavity.

In the postoperative period, the patient's condition improved, the postoperative wound heals by primary tension. On the fifth day the urethral catheter was removed, after which the patient began to observe a violation of urination - frequent painful urination, nocturia 6-8 times. Based on the results of the observation, a decision was taken to conduct operative treatment in the volume of transurethral bipolar electrodesectomy of benign prostatic hyperplasia on the 12th day after the previous operation.

The patient underwent bipolar transurethral resection of the hyperplastic prostate, during which multiple cavities with concretions of 1.5 cm to 2 mm were determined, with a total of up to forty concretions. Subtotal

bipolar transurethral resection of the hyperplastic prostate gland with contact-laser lithotripsy of prostate calculi was performed.

The postoperative period proceeded without pathological features. The urethral catheter was removed on the 5th day after the operation. At the time of discharge, the urination is self-sufficient, free, a satisfactory stream, nocturia is stopped. With the objective of an objective assessment of urination, the patient underwent uroflowmetry: T100 – 25 s; TQmax – 6,2 s; Qmax – 19.5.0ml / s; Qave – 12,2 ml/s; Vcomp – 213 ml.

Conclusion. Thus, in this clinical case, the possibility of using, in modern surgical urology, both traditional methods of operative treatment and modern endoscopic ones, which complement each other, helping in complex clinical situations, is clearly traced. ■

Summary. The article describes the case of combined urological pathology, complicated urolithiasis and prostatic hyperplasia. Specific features in the treatment of this patient are indicated.

Keywords: *urolithiasis, concretions of the prostate, urinary fistula.*

BIBLIOGRAPHY

1. Sarsebekov E.K, Musaeva M.S and et al. Organization of Technologies and standards of the urological aids in the medical service of population. -Almaty, 2000.- 12 p.
2. Stetishn R.V, Shukin D.V., Megera V.V., Sereda G.E., Prostate stones. Modern medical-diagnostical approaches. In the book.:Health of the Man. Materials of the XII scientific-practical conference of urologists and sexopathologists with international and interregional participation . Edited by A.S. Pereverzeva, V.V. Krishtalya, Kharkiv. — 2004 — p.269-274
3. Prostate. Edited by P.A. Shepleva.-2nd edition.-M.:Medpress-inform, 2011.— 224 p. — ISBN 987-5-98322-694-4
4. Sudarikov E.V. Stones of prostate gland// Health of the Man. — 2002. — № 1. — p. 22-24.



УДК 616.61-002.3

Современные аспекты диагностики и лечения хронического пиелонефрита



И.Е. Затонский, В.В. Скворцов – д.м.н., доцент
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Данная статья посвящена вопросам диагностики хронического пиелонефрита, классификации, клиническим симптомам, диагностическим методам, принципам комплексной терапии при данной патологии, включающим коррекцию иммунных нарушений.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, нефросклероз, чашечно-лоханочная система, дизурические явления, лейкоцитурия, цитокиновый статус, интерлейкины, ультразвуковое сканирование, экскреторная урография, антибиотиками, циклоферон, липоид, физиотерапия.

I.E. Zatonский, V.V. Skvortsov
VSMU

Modern aspects of diagnostics and treatment of chronic pyelonephritis

This article represents the data on diagnostics of chronic pyelonephritis; discusses classifications, symptoms and cytokine status of this clinical disease; studies diagnostic standards at inspection of patients with chronic pyelonephritis; awares principles of complex treatment of this pathology, including correction of immunological alteration.

Keywords: chronic pyelonephritis, nephrosclerosis, renal pelvis, dysuria, leukocyturia, cytokine status, interleukins, ultrasound scanning, excretory urography, antibiotics, cyclopheron, phisiotherapy.

Пиелонефрит – неспецифическое инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением чашечно-лоханочной системы, тубулоинтерстициальной ткани, нередко с вовлечением клубочкового аппарата.

Заболевание часто встречается во всех возрастных группах: в детском возрасте 7,3–27,5 случая на 1000, у взрослых – 0,82–1,46 на 1000. В России регистрируется 0,9–1,3 млн. новых случаев пиелонефрита в год. Чаще болеют девочки, беременные женщины, родильницы, люди преклонного возраста.

В молодом и среднем возрасте женщины болеют чаще мужчин, заболеваемость последних возрастает после 40–50 лет ввиду увеличения частоты развития обструк-

тивных процессов (аденома, рак простаты, мочекаменная болезнь и др.).

Факторы риска развития пиелонефрита: пузырно-мочеточниковый, мочеточниково-лоханочный рефлюксы, «нейрогенный мочевого пузыря», мочекаменная болезнь, опухоли мочевыводящих путей, аденома простаты, нефроптоз, пороки развития мочевыделительной системы, беременность, сахарный диабет, инструментальные исследования мочевых путей, применение сульфаниламидов, цитостатиков, воздействие физических (охлаждение, травма, в т.ч. дефлорация), химических, токсических, радиационных факторов [1].

Этиология: аэробы – эшерихии (до 80% случаев [1]) и коагулазо-

отрицательные стафилококки (КОС), облигатные анаэробы – эубактерии и пептострептококки. Реже пептококки, бактероиды, а также протей, грибы рода *Candida*, микоплазмы, уреоплазмы и др. У больных с мочевым катетером, а также у беременных женщин, доминирует микст-инфекция двух, трех и даже четырех патогенов. Чаще всего (в 51,1% случаев) это аэробно-анаэробные ассоциации, гораздо реже (в 10,6% случаев) – аэробно-аэробная смешанная инфекция, причем в случае двухкомпонентной инфекции преобладает ассоциация эшерихии + КОС, а в случае выделения трех патогенов доминируют облигатно-анаэробные микроорганизмы (пептострептококки, эубактерии в сочетании с *E. coli* и КОС). В данной группе пациентов частота



обнаружения трехкомпонентной микст-инфекции более чем в два раза превышает частоту выделения двух патогенов.

Патогенез

Важную роль в реализации инфекции и в хронизации заболевания играет нарушение уродинамики при мочекаменной болезни, сдавлении мочевыводящих путей извне, инструментальных манипуляциях, неврологических заболеваниях, сахарном диабете. При этих состояниях в почечную паренхиму проникают бактерии, лишённые специфических инвазивных факторов. Данные нарушения мочевыводящих путей врожденного и приобретенного характера приводят к повышению давления в чашечно-лоханочной системе, сдавлению тонкостенных почечных вен и застою венозной крови, нарушению лимфообращения в почке, что нарушает проницаемость сосудистой стенки и создает условия для внедрения микробов в интерстициальную ткань.

Возбудители попадают в почечную ткань чаще восходящим, реже гематогенным и лимфогенным путем. Присутствие бактерий, их рост и выделение эндо- и экзотоксинов вызывают местный и гуморальный ответ организма. Под воздействием хемотаксического фактора в интерстиций мигрируют полиморфноядерные клетки, макрофаги, лимфоциты, эндотелиальные клетки, где они активируются и выделяют цитокины (фактор некроза опухолей, интерлейкины-1, 2, 6, 8, 10, интерфероны), свободные радикалы кислорода, лизосомальные ферменты, медиаторы воспаления, а также вызывают образование оксида азота. Идет повреждение и бактериальных, и собственных клеток хозяина. Особое значение в повреждении клеточных мембран, протеинов, ДНК имеет состояние баланса свободных радикалов кислорода и уровня антиоксидантов, играющих защитную роль. Отмечаются активация про-

цессов перекисного окисления липидов и снижение содержания жирорастворимых антиоксидантов в мембранах эритроцитов. В активной фазе заболевания также подавляется функция коры надпочечников и уменьшается антиоксидантное действие глюкокортикостероидов, повышается функция щитовидной железы, что может усиливать прооксидантный метаболический эффект.

Классификация

- По локализации: одно- и двусторонний пиелонефрит.
- По форме: обструктивный и необструктивный.
- По характеру течения: латентный, рецидивирующий.
- По активности: активная стадия, частичная ремиссия, полная ремиссия.
- По функциональному состоянию почек: с сохранной функцией, с нарушением функции. При нарушении функции учитываются: стадии хронической болезни почек по NKF/KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2002):

1 стадия – имеются признаки нефропатии, нормальная клубочковая фильтрация (более 90 мл/мин./1,73 м²);

2 стадия – имеются признаки нефропатии, легкое снижение клубочковой фильтрации (60–89 мл/мин./1,73 м²);

3 (консервативная) стадия – умеренное снижение клубочковой фильтрации (30–59 мл/мин./1,73 м²);

4 (преддиализная) стадия – тяжелое снижение клубочковой фильтрации (15–29 мл/мин./1,73 м²);

5 (диализная) стадия – крайне тяжелое снижение клубочковой фильтрации (менее 15 мл/мин./1,73 м²).

В отдельную группу выделен гестационный пиелонефрит, так как в данном случае инфекционный процесс: а) дебютирует у пациенток во время беременности;

б) обусловлен анатомо-функциональными особенностями организма беременной женщины; в) возникает без исходных морфологических изменений в мочевыводительной системе на фоне ненарушенного догестационного функционального статуса органов и систем [21].

Клиника

Хронический пиелонефрит чаще имеет волнообразное клиническое течение: периоды обострений заболевания чередуются с периодами ремиссий. Болезнь многие годы может протекать латентно, обостряясь во время острых интеркуррентных инфекций, в период беременности или долгое время совсем не проявляет себя. У 30% больных хроническим пиелонефритом при клиническом обследовании не удается обнаружить признаков воспалительного процесса в мочевых путях [9]. Ведущие синдромы: болевой (50%), мочевого (100%), интоксикация (80–90%) и артериальная гипертензия (50%). Возможно сочетание яркой клиники с незначительными изменениями мочи, чередование патологических и почти нормальных анализов у больного. Основной и обязательный симптом – лейкоцитурия. Бактериурия может отсутствовать даже в активную фазу заболевания, но она может быть единственным проявлением латентного пиелонефрита (бессимптомная бактериурия).

В стадии активного воспаления клиника подобна острому пиелонефриту. Местные симптомы более выражены у больных вторичным (обструктивным) пиелонефритом: периодические ноющие боли умеренной интенсивности в поясничной области, обычно односторонние. Сильные боли, переходящие по интенсивности в почечную колику при хроническом пиелонефрите, чаще всего связаны с острой обструкцией мочевыводящих путей камнем, опухолью, сдавлением извне. Чаще боли проявляются в покое.



В случае почечной колики имеется типичная иррадиация болей в паховую область (по ходу мочеточника), промежность, половые губы, мошонку, ягодицу или нижнюю конечность на стороне поражения. Боль при хроническом пиелонефрите в латентной фазе связана с рубцовыми изменениями в межпочечном веществе мозгового слоя почки, распространяющимися на фиброзную капсулу, в которой находятся первичные окончания афферентных путей. Симптом Пастернацкого часто положителен: при одностороннем пиелонефрите – на стороне поражения, при двустороннем – с обеих сторон. Нередко наблюдаются дизурические расстройства. При сочетании с острой обструкцией мочевыводящих путей возможны эпизоды задержки мочи.

Общие симптомы хронического пиелонефрита можно разделить на ранние, связанные с умеренно выраженной интоксикацией, и поздние, являющиеся, в сущности, клиническими признаками почечной недостаточности. Ранние общие симптомы характерны для больных с односторонним пиелонефритом и при двустороннем заболевании, но без нарушения функции почек: быстрая утомляемость, периодическая слабость, снижение аппетита, субфебрильная температура тела. У 40–70% больных присоединяется симптоматическая артериальная гипертензия. Поздними общими симптомами хронического пиелонефрита являются сухость слизистой оболочки полости рта (вначале незначительная и непостоянная), неприятные ощущения в надпочечной области, изжога, отрыжка, адинамия, психологическая пассивность, одутловатость лица, бледность кожных покровов, которые являются симптомами хронической почечной недостаточности и наиболее характерны для двустороннего поражения почек. В более поздних стадиях развивается полиурия (до 2–3 ли-

тров мочи в сутки), поллакиурия, гипостенурия, никтурия. Нарушение реабсорбции ионов калия в почечных канальцах усугубляет адинамию, вызывает развитие парезов мышц. Ацидоз, почечная потеря кальция, а затем и фосфатов могут привести к вторичному паратиреоидизму с почечной остеодистрофией. Терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН) при отсутствии отягощающих факторов развивается в среднем через 15–20 лет после начала заболевания. ХПН при хроническом пиелонефрите характеризуется медленным прогрессированием, волнообразным течением, а также частичной обратимостью в результате адекватного лечения [9].

Артериальная гипертензия (АГ) является частым симптомом хронических почечных заболеваний, ее распространенность увеличивается при развитии ХПН. Степень АГ зависит от типа нефропатии и ее выраженности, варьирует от возраста, пола и индекса массы тела. АГ является независимым фактором риска прогрессии поражения почек. Нормализация артериального давления (АД) необходима для замедления повреждения почек, а также для уменьшения кардиоваскулярных рисков, которые повышены у больных с заболеваниями почек. По данным ряда авторов, АГ при ХП встречается у 34–70% пациентов. У 15% ХП сочетается с гипертонической болезнью. В настоящее время чаще встречается ХП с латентным течением, проявляясь скудной клинической симптоматикой и преходящими изменениями мочи, единственным симптомом может быть стойкая АГ.

Длительное бессимптомное течение характерно для детей и лиц пожилого и старческого возраста, что, безусловно, затрудняет диагностику заболевания.

Осложнения ХП: некроз почечных сосочков, нефролитиаз,

сужение лоханочно-мочеточникового сегмента, АГ, ХПН.

Диагностика

В общем анализе крови выявляются лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы влево за счет увеличения количества палочкоядерных форм, ускорение СОЭ в период обострения хронического пиелонефрита. С течением заболевания часто развивается гипохромная анемия. В 35–40% случаев выявляется лимфопения (число лимфоцитов менее 18%), причем как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии болезни, что свидетельствует о наличии иммунодефицита у пациенток данной группы.

При исследовании мочи могут выявляться пиурия, бактериурия, протеинурия и микрогематурия. Последняя более выражена у лиц с вторичным пиелонефритом, особенно возникшим на фоне мочекаменной болезни. Механизм гематурии в данном случае – травматическое повреждение эпителия мочевыводящих путей конкрементами [9].

Считается, что критерием инфицирования мочевых путей является рост более чем 10^5 колоний в 1 мл мочи, но у беременных женщин с симптомами мочевой инфекции и лейкоцитурией обнаружение меньшего числа колоний (10^3 – 10^4) бактерий, являющихся основными возбудителями заболевания, также имеет диагностическое значение [21]. При обострении заболевания содержание лейкоцитов превышает 4×10^9 в 1 мл мочи в анализе осадка мочи по Нечипоренко.

При проведении пробы Зимницкого при нарушении концентрационной способности почек выявляются гипоизостенурия и никтурия. При нарушении пассажа мочи и возникновении уростаза со стороны пораженного органа степень лейкоцитурии и протеинурии не будет соот-



ветствовать тяжести обострения пиелонефрита вследствие застоя инфицированной мочи выше места обструкции.

Перспективно исследование цитокинового статуса и других показателей иммунитета. При воспалении ЧЛС последовательно секретируются такие цитокины, как фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6. Затем ИЛ-6 начинает подавлять секрецию ФНО- α и ИЛ-1, активизировать продукцию печенью белков острой фазы воспаления и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что способствует регуляции воспалительного процесса. В этом смысле ИЛ-6 можно рассматривать и как провоспалительный, и как противовоспалительный цитокин, который участвует не только в процессе воспаления, но и в регуляции функций эндокринной системы и обмена веществ.

У больных хроническим пиелонефритом в стадии обострения установлены признаки снижения неспецифической резистентности: уменьшение фагоцитарной активности нейтрофилов, их окислительно-восстановительного и микробицидного потенциала. В стадии обострения хронического пиелонефрита имеет место снижение концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, G и M), что свидетельствует о нарушении индуктивной и эффекторной фаз иммунного ответа. Высокие уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α у больных хроническим пиелонефритом являются информативным критерием активности воспалительного процесса в почках.

Большой диагностической ценностью обладают радиоизотопные, рентгенологические исследования, компьютерная томография. Основным методом, позволяющим оценить морфологию мочевыводящих путей у беременных, является ультразвуковое сканирование, компьютерная реоуретрография.

Лечение

В основе лечения вторичного пиелонефрита – восстановление пассажа мочи. Эвакуация из почечной ткани воспалительного детрита предотвращает развитие бактериального шока, который может быть связан с выделением большого количества эндотоксинов из погибших под влиянием антибиотиков микроорганизмов при нарушенной выделительной функции мочевыводящих путей. Достигается это преимущественно оперативным путем – нефропиелолитотомией, ликвидацией стриктуры со стентированием мочеточника, катетеризацией, оперативным лечением опухоли, нефроптоза и т.д.

При выборе антибактериальной терапии следует отдавать предпочтение этиологически направленным, с учетом спектра возбудителей и их чувствительности к антимикробным препаратам, не обладающим нефротоксичностью препаратам. Следует учесть, что препарат должен преимущественно выводиться почками, а длительность курса противомикробного лечения должна составлять не менее 7–10 дней.

Тактика антибактериальной терапии

Escherichia coli обычно чувствительна к аминогликозидам, ко-тримоксазолу, фторхинолонам и цефалоспорином III поколения; в последние годы всё чаще регистрируют резистентность *Escherichia coli* к ампициллину. Также применяют нитрофураны и сульфаниламиды. Обычно достаточно 14-дневного курса лечения.

В лечении пиелонефритов, вызванных представителями грамотрицательной микрофлоры (*Klebsiella*, *Serratia*), важное место занимают аминогликозиды, цефалоспорины II и III поколений, фторхинолоны, карбапенемы.

Бактерии рода *Proteus* чувствительны к аминогликозидам, ампициллину, оксациллину, ко-

тримоксазолу и нитрофуранам.

При инфицировании энтерококком показано сочетание ампициллина с гентамицином. Препараты резерва – ванкомицин, хлорамфеникол. Цефалоспорины неэффективны!

При лечении стафилококковых инфекций рационально использовать пенициллины в сочетании с ингибиторами (β -лактамаз: сультамициллин, амоксициллин + клавулановая кислота. Метициллинрезистентные штаммы стафилококка чувствительны к ванкомицину.

Сложной проблемой остаётся лечение псевдомонадных инфекций. Как правило, необходимо сочетание 2–3 антипсевдомонадных антибиотиков, к которым относят препараты IV поколения пенициллинов (азлоциллин), III поколения цефалоспоринов (цефтазидим), ципрофлоксацин.

При невозможности проведения бактериологического исследования мочи у больных с неосложнённым пиелонефритом антибактериальный препарат подбирают эмпирически, на основании данных о преобладающих возбудителях в регионе. Особенности фармакокинетики и малое количество побочных эффектов сделали фторхинолоны (норфлоксацин, ципрофлоксацин) препаратами выбора.

Если пиелонефрит развился в рамках госпитальной инфекции (особенно у больного с постоянным катетером), до получения результатов бакисследования обычно назначают фторхинолоны, а при подозрении на госпитальный уросепсис – либо имипенем + циластатин, либо бензилпенициллин с амикацином, либо цефалоспорины с амикацином. Развитие уросепсиса более вероятно при остром, а не хроническом пиелонефрите.

При инфицировании почечной ткани большое значение имеет накопление нужной концентрации препарата в почках, в то время как при инфекции нижних мочевых путей – концентрация



препарата в моче. Если для санации нижних мочевыводящих путей в большинстве случаев достаточно 7-дневного курса антибиотиков, то при инфекции верхних мочевых путей необходимо длительное антибактериальное лечение. При рецидивах показано непрерывное (до 6–8 нед.) лечение.

Наилучший водный режим при антибактериальной терапии пиелонефрита предполагает введение жидкости дробными дозами и выделение мочи в объёме 1,5 л/сут.

При назначении антибактериальных средств следует контролировать рН мочи. При кислой реакции мочи (рН 5,0–6,0) наиболее эффективны пенициллины, тетрациклины, нитрофураны, налидиксовая кислота, нитроксолин; при щелочной (рН 7,0–8,5) – аминокгликозиды, эритромицин. Хлорамфеникол эффективен при любой реакции мочи.

Подкисляют мочу мясная пища, аскорбиновая кислота, метионин, цитрусовые; ощелачивают – растительная пища, гидрокарбонат натрия.

Не следует сочетать бактерицидные препараты (например, пенициллины, цефалоспорины) с бактериостатическими (тетрациклины, макролиды) вследствие ослабления их действия.

Необходимо обратить внимание на нефротоксичность антибиотика. Практически не оказывают нефротоксического действия оксациллин, эритромицин, хлорамфеникол. Незначительной нефротоксичностью обладают ампициллин, нитрофураны, налидиксовая кислота – в условиях ХПН их дозу следует снизить на 1/3. Нефротоксичны аминокгликозиды. Их следует избегать в условиях ХПН. Цефалоспорин III поколения цефоперазон при ХПН назначают без коррекции дозы. Нефротоксичность препаратов усиливается при дегидратации,

а также при одновременном приёме диуретиков.

При беременности антибактериальная терапия должна быть безопасной для плода. В I триместре беременности применяют бензилпенициллин, оксациллин, ампициллин, нитрофурантоин. Со II триместра возможно назначение цефалоспоринов, эритромицина, нитроксолина. Абсолютно противопоказаны беременным стрептомицин (нефро- и ототоксический эффекты), хлорамфеникол (миелотоксический эффект), тетрациклины (гепатотоксический эффект, нарушение формирования костной системы и зубов). Противопоказаны сульфаниламиды, так как на фоне их применения отмечено развитие агранулоцитоза, гемолитической желтухи у плода, врождённых уродств.

У кормящих женщин в грудном молоке в невысокой концентрации накапливаются пенициллины, цефалоспорины, нитрофурантоин. Эритромицин накапливается в молоке в концентрациях, в 20 раз превышающих содержание его в сыворотке крови матери. При лактации противопоказано применение аминокгликозидов, хлорамфеникола, тетрациклинов, сульфаниламидов, котримоксазола.

Бессимптомная бактериурия, подтверждённая двумя последовательными посевами мочи, по мнению большинства исследователей, – показание к антибактериальной терапии препаратами, к которым установлена чувствительность *in vitro*. Большинству больных достаточно 7-дневного курса. В группе повышенного риска (после трансплантации почек, при нейтропениях) лечение проводят в течение 4–6 нед.

Критерии эффективности антибактериального лечения – клинические (нормализация температуры тела, исчезнове-

ние болевых и дизурических явлений, ликвидация лейкоцитурии) и бактериологические (отрицательные результаты бактериологического исследования мочи после лечения). При полном отсутствии положительной динамики клинических симптомов в течение 3 дней антибиотик подлежит замене. При сохранении бактериурии антибактериальную терапию продолжают со сменой антибиотика. При сохраняющихся лихорадке и/или боли в поясничной области необходимо исключить осложнения – карбункул почки, перинефральный абсцесс или обструкцию мочевых путей. В таких случаях показаны УЗИ и КТ почек.

В стадии обострения хронического пиелонефрита, несмотря на проведение базисной терапии, наблюдается снижение показателей фагоцитарной активности лейкоцитов, подавление клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что обуславливает включение иммунокорректирующих препаратов. Возможно внутривенное введение сандоглобулина при снижении показателей иммуноглобулинов G: разовая доза составляет 200–800 мг/кг массы тела (в среднем 400 мг/кг). Препарат вводят с интервалом 3–4 недели с целью достижения уровней IgG в плазме крови, составляющих по крайней мере 5 г/л.

Хорошо зарекомендовало себя внутримышечное введение препарата циклоферон 0,125/1 мл – по 2 мл один раз в день по базовой схеме в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 день, затем поддерживающий курс – 1 инъекция по 2 мл раз в 5–7 дней в течение 4–6 месяцев.

Применяют также ликолипид внутрь по 5 мг в день за 30 минут до еды в течение 10 суток.

Комплексная терапия хронического пиелонефрита предполагает также назначение



лекарственных средств, обладающих спазмолитическим эффектом, препаратов, улучшающих реологические свойства крови, десенсибилизирующих средств, витаминов.

При фитотерапии хронического пиелонефрита используются лекарственные растения, обладающие противовоспалительными, антимикробными и диуретическими свойствами (лист брусники, цветки ромашки, хвощ полевой, лист толокнянки и др.).

Имеются данные о хорошем терапевтическом эффекте некоторых методов физиотерапии: воздействия инфракрасного лазерного излучения на область почек, КВЧ-терапии с приложением к зоне грудины, чрескожного воздействия гелий-неонового лазера на грудной лимфатический коллектор с гепарин-тималиновой аппликацией кожного покрова в зоне облучения, гипербарической оксигенации [12]. Получены

данные об эффективности позиционной гимнастики, иглорефлексотерапии в специальных точках. Следует отметить, что любые лечебные мероприятия должны сочетаться с мерами по ликвидации других очагов хронической инфекции. Особое внимание у беременных следует уделять санации нижних отделов генитального тракта в связи с высокой частотой контаминации уропатогенной флоры из половых путей. ■

Список литературы

1. Нефрология. // Под ред. Шилова Е.М. – М., 2010. – С. 405–422.
2. Ярилин А.А. Болезни почек. – М., 2010. – С. 190–215.
3. Антошина Н.Л., Михалевич С.И. Хронический пиелонефрит и беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. // Медицинские новости. – 2006. – №2. – С. 24–33.
4. Кудряшова И.П., Оспельникова Т.П. Интерфероны и другие цитокины при хроническом пиелонефрите. // Вестник РАМН. – №9. – 2010. – С. 20–25.
5. Скворцов В.В. Внутренние болезни. – М.: Эксмо, 2010. – 1072 с.
6. Калугина Т.В., Клужанцева М.С., Шехаб Л.Ф. Хронический пиелонефрит. – М., 1993.
7. Кесова М.И. // Проблемы репродукции. – 2004. – №5. – С. 47–51.
8. Лопаткин Н.А. Урологические заболевания почек у женщин. – М.: Медицина, 1985.
9. Ляшенко И.Э. Факторы персистенции *E. coli*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 1995.
10. Мелахова Т.А. Иммунологические взаимоотношения в системе мать–плацента–плод у беременных с гестозом на фоне хронического пиелонефрита. Прогноз для плода и новорожденного: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Барнаул, 1997.
11. Никольская И.Г. Акушерские и перинатальные аспекты пиелонефрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999.
12. Пожидаев В.В. Состояние почечного кровотока у беременных с хроническим пиелонефритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1999.
13. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Актуальные проблемы нефрологии. – Ростов на Дону, «Феникс», 2008. – 157 с.
14. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Зотова А.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения хронического пиелонефрита // iDoctor. – 2013. – N7. – С. 52–55.
15. Скворцов В.В., Меднова Д.А. Пиелонефрит в практике врача-терапевта // Терапевт. – 2015. – N2. – С. 64–71.
16. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Острый и хронический пиелонефрит у дошкольника // Медицинское обслуживание и организация питания в ДОУ. – 2016. – N5. – С. 44–49.
17. Скворцов В.В., Одинцов В.В. Современные проблемы диагностики и лечения пиелонефрита // Справочник врача общей практики. – 2009. – N8. – С. 49–56.

Диагностический алгоритм при асимптоматической микроскопической гематурии

Асимптоматическая микроскопическая гематурия (АМГ) – распространенная проблема, которая иногда может быть маркером тяжелых заболеваний, включая рак мочевыводящих путей. На сегодняшний день нет общего согласия в вопросах целесообразности определения АМГ, по-прежнему ведутся серьезные обсуждения относительно необходимости ее оценки, а также о том, какие тесты для выявления ее причин наиболее точны и экономически эффективны. В значительной степени это разногласие обусловлено ограниченными доказательствами точности имеющихся тестов для выявления рака мочеполовой системы и полным отсутствием доказательств о пользе установления онкологических признаков до появления других симптомов, характерных для урологической онкопатологии.

В апреле 2017 г. «Журнал Американской медицинской ассоциации» («Journal of American Medical Association» – JAMA, США) предложил к обсуждению статью **J.A. Halpern** и соавторов (**Halpern J.A. et al.**, 2017), содержащую оценку эффективности и рациональности диагностики рака мочеполовой системы.

Ни одна профессиональная или национальная организация не рекомендует проводить скрининг с анализом мочи бессимптомных женщин или мужчин на выявление рака мочевыводящих путей. Рабочая группа США по предупреждению развития заболеваний (US Preventive Services Task Force) также не рекомендует проводить такой скрининг. Однако анализ мочи можно проводить по целому ряду причин, и АМГ является распространенным случайным результатом. В исследовании, проведенном американским консорциумом «Kaiser Permanente», участвовали более 20 тыс. взрослых без наличия специфических симптомов и без урологических заболеваний в анамнезе. У 598 (3%) выявлена АМГ, из них у 3 (0,5%) развился рак мочеполовой системы (2 случая рака предстательной железы и 1 случай рака мочевого пузыря) в течение последующих 3 лет. Частота развития урологической онкопатологии среди обследованных с АМГ была не выше, чем среди обследованных без АМГ.

Некоторые организации выпустили руководящие принципы для определения и оценки АМГ, которые основаны главным образом на данных наблюдений и мнениях экспертов. Существует общее мнение, что АМГ следует определять на микроскопии как три или более эритроцита в поле зрения при усиленном увеличении. Пациентам, у которых явно имеются другие причины микроскопической гематурии, такие как менструация, инфекция мочевыводящих путей

или недавно проводимые инвазивные вмешательства в области мочевыводящих путей, анализ мочи следует повторять, когда эти факторы устранены. Большинство рекомендаций предполагают, что диагноз АМГ должен основываться на двух из трех положительных оценках, чтобы снизить частоту ложноположительных результатов.

Большинство руководств по диагностике заболеваний нижних мочевыводящих путей у лиц с АМГ среднего риска в возрасте старше 35 или 40 лет рекомендуют проводить цистоскопию, но рекомендации по визуализации верхних мочевыводящих путей различаются. Американская урологическая ассоциация (American Urological Association) рекомендует в качестве начального теста провести многофазную компьютерную томографию (КТ), в то время как Канадская урологическая ассоциация (Canadian Urological Association) и Нидерландские рекомендации по гематурии (Dutch Guidelines on Hematuria) рекомендуют ультразвуковое исследование (УЗИ) почек.

Американская урологическая ассоциация рекомендует КТ, потому что этот метод диагностики более точен по сравнению с УЗИ в вопросах выявления опухолей небольшого размера. Диагностическая модель, разработанная **J.A. Halpern** и соавторами (2017), предполагает, что цистоскопия в сочетании с УЗИ почек является наименее дорогостоящим подходом к оценке АМГ. Эта модель не чувствительна к вариации входных переменных, поэтому остается наиболее рентабельной стратегией в группах высокого риска. Проведение КТ вместо УЗИ обуславливает выявление только одного дополнительного случая онкопатологии на 10 тыс. исследований. Существенная разница в затратах на диагностику рака мочеполовой системы (в сочетании с меньшим потенциальным вредом от контрастных реакций и радиационной нагрузки) обусловила широкую поддержку использования цистоскопии и УЗИ почек в качестве первого подхода к оценке АМГ. Эта тактика также согласуется с международными рекомендациями.

Результаты **J.A. Halpern** и соавторов (2017) являются важными для национальных и международных руководящих групп, поскольку они пересматривают рекомендации для клиницистов, принимающих решения об оценке АМГ. В то время как цистоскопия и УЗИ почек – это предпочтительный метод первичной оценки, тестирование должно быть индивидуализировано на основе совместного принятия решений, характеристик пациентов, таких как факторы риска возникновения рака мочеполовой системы, результаты предварительных оценок и предпочтения пациента.

Halpern J.A., Chughtai B., Ghomrawi H. (2017) Cost-effectiveness of Common Diagnostic Approaches for Evaluation of Asymptomatic Microscopic Hematuria. JAMA, 17 Apr.

Subak L.L., Grady D. (2017) Asymptomatic Microscopic Hematuria — Rethinking the Diagnostic Algorithm. JAMA, 17 Apr.

Александр Гузий
www.umj.com.ua



«Танец живота» и стрессовое недержание мочи

Представленное корейскими учеными исследование изучало влияние «танца живота» на недержание мочи, связанное со снижением тонуса мышц и влагалищного давления у женщин среднего возраста. Цель заключалась в том, чтобы найти фундаментальные данные для создания эффективной программы обучения с упором на предотвращение и смягчение симптомов недержания мочи.

Исследование включало 24 женщины среднего возраста, страдающих стрессовым недержанием мочи. Пациентки были случайным образом разделены на 2 группы, а именно: экспериментальная группа (N=12), и контрольная группа (N=12). В экспериментальной группе проводились занятия «танцем живота», программа которого была сфокусирована на мышцах таза, в контрольной – не проводились, и также отсутствовало какое-либо другое лечение.

В результате ученые отметили, что в экспериментальной группе выраженность недержания мочи, связанного с недостаточным мышечным тонусом и влагалищным сопротивлением была снижена, в то время как в контрольной группе не отмечалось значимых изменений.

На основании данных ученые сделали вывод о том, что «танцы живота», сфокусированные на движениях тазом, имеют положительное влияние на недержание мочи, связанное с недостаточным мышечным тонусом. Таким образом, танцевальную программу, направленную на укрепление мышц таза, можно применять для предотвращения и облегчения симптомов недержания мочи как вариант нехирургического лечения.

*Journal of physical therapy science. 2017 Mar 22
So-Young An, Seung-Suk Kim, Gunsoo Han
Department of Sports and Health Management,
Mokwon University, Republic of Korea., Department of
Sports and Leisure Studies, College of Humanity, Daegu
University, Republic of Korea.
Effect of belly dancing on urinary incontinence-related
muscles and vaginal pressure in middle-aged women.
Материал подготовлен Т. Аристовой
uroweb.ru*

Мужчины, рано начавшие вести половую жизнь, чаще заболевают раком простаты

Исследователям из Онкологического совета Нового Южного Уэльса (Cancer Council NSW) удалось обнаружить новые факторы риска развития рака предстательной железы. Они выяснили, что существует взаимосвязь между сексуальной активностью и вероятностью развития рака простаты.

Авторы во главе с Висалини Наир-Шалликер (Visalini Nair-Shalliker) обследовали 10 тысяч мужчин и выяснили, что чем больше у мужчины было сексуальных партнерш, тем выше был риск возникновения рака простаты. В группе риска оказались те, кто сменил более 7 партнерш – вероятность развития рака предстательной железы у них оказалась увеличена в два раза по сравнению с теми, у кого их было не больше трех.

Среди других факторов риска: ранний возраст начала половой жизни (до 17 лет), ранний пубертат и активная сексуальная жизнь – более пяти оргазмов в месяц. Все это увеличивало вероятность развития заболевания.



Авторы, однако, подчеркивают, что наличие большого числа сексуальных партнеров не всегда провоцирует развитие рака простаты. Они не считают вправе давать советы, касающиеся половой активности, так как на риск развития рака предстательной железы влияет и множество других факторов.

Так, было показано, что эта форма рака чаще развивается у тучных мужчин, а вот астма, диабет, обрезание, проблемы с эрекцией или вазэктомия на вероятность развития рака предстательной железы никак не влияли.

Для того, чтобы привлечь внимание к исследованиям рака простаты, некоторые мужчины в ноябре начинают отращивать усы. Таким образом они поддерживают фонд Movember (Усабрь), собирающий средства на лечение и изучение этой формы рака.

*Источник:
Sexual Activity Linked To Increased Prostate Cancer Risk
Findings of a new study have found an association between sexual
activity and the risk of developing prostate cancer in men.
TechTimes
medportal.ru*

Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук для лечения РПЖ

За последние 25 лет ожидаемая средняя продолжительность жизни мужчин увеличилась на 4 года, а возраст выявления рака предстательной железы (РПЖ) снизился в среднем на 10 лет, часто – в ранней стадии заболевания, что сделало возможным предпринимать излечивающую терапию.

Меняющиеся тенденции возраста и степени злокачественности определили ограничения в общепринятой терапии рака простаты, включающие значительный риск рецидивирования агрессивного рака, риск отдаленных мочеполовых проблем и их влияние на качество жизни пациента (QOL).

Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU) обладает характеристиками, делающими привлекательным его использование в качестве терапевтической опции. HIFU является неинвазивным методом, который использует точно доставленную ультразвуковую энергию для развития некроза опухолевых клеток без радиационного или хирургического воздействия. В современной онкоурологии HIFU применяется в клинике для лечения рака предстательной железы, а также в экспериментальных целях – для лечения онкопатологии других локализаций.

Клинические исследования HIFU-терапии локализованного рака простаты начались в 90-х годах, и с тех пор пролечено около 65 000 больных (по данным рассматриваемых источников), получавших HIFU. Неоадьювантная трансуретральная резекция предстательной железы начала совмещаться с HIFU с 2000 года, для уменьшения размера простаты, разрушения ткани, сведения к минимуму побочные эффекты. Достижения в технологиях визуализации, как ожидается, позволит совершенствовать уже имеющиеся высокие результаты в эффективности лечения, а также исследовать применение HIFU в терапии спасения и по паллиативным показаниям, что послужит для расширения роли HIFU как весьма разносторонней неинвазивной терапии рака простаты.

Journal of endourology. 2017 Mar 29

Christian G Chaussy, Stefan Thüroff

Department of Urology, University Regensburg, Regensburg, Germany ., 2 Harlaching Tumor Center,

Klinikum Harlaching, Munich, Germany .

High-Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of

Prostate Cancer: A Review.

Материал подготовлен Т. Аристовой

uroweb.ru

Метаболический синдром и аденома предстательной железы: проблемы коморбидности

В развитых странах признаки метаболического синдрома (МетС) определяют у 1/3 взрослого населения, а симптоматическая доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ГПП) является наиболее распространенным урологическим заболеванием среди мужского населения в возрасте старше 60 лет.

В марте 2016 г. издание «American Journal of Men's Health» («MHN») опубликовало работу турецких ученых из Университета имени Р.Т. Эрдогана в городе Риза (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi), Турция, по оценке корреляции между частотой развития ГПП и МетС у мужчин в возрасте ≥45 лет. Исследование проводили ретроспективно.

Всего проанализировано 807 историй болезни мужчин в возрасте от 46 до 89 лет. Исследование также включало физический осмотр, пальцевое ректальное обследование, определение уровня содержания в сыворотке крови глюкозы, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и простатспецифического антигена (ПСА). Дополнительно выполнены оценка клеточного состава крови, функции печени, уровень креатинина, анализ мочи.

В текущее время имеется несколько различных критериев определения МетС, но в данном исследовании авторы использовали три наиболее удобных определения применительно к группе пациентов с ГПП – Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization), Европейской комиссии по изучению инсулинорезистентности (European Group for the Study of Insulin Resistance) и Международной федерации диабета (International Diabetes Federation). Весь дальнейший анализ проводили в соответствии с их критериями, распределив данные на три группы соответственно.

Максимальная объемная скорость потока мочи во всех трех группах распределения была сходной, независимо от наличия у пациента МетС. Также не выявлено зависимости между фактом хирургического лечения ГПП и МетС у пациентов в любой из трех групп. Авторы полагают, что при оценке коморбидности ГПП и МетС выбор между существующими определениями последнего не играет существенного значения.

Во всех группах уровень триглицеридов был >150 мг/дл, глюкозы >100 мг/дл, а ЛПВП <40 мг/дл. У пациентов с МетС в каждой из трех групп с ГПП присутствовал симптом неполного опорожнения мочевого пузыря и в целом течение ГПП было более симптоматично.

Учитывая высокую распространенность ГПП среди мужчин в возрасте >45 лет с МетС, данная работа расширяет диапазон ранней диагностики и профилактики коморбидности при МетС в практической медицине.

Zorba O.Ü., Uzun H., Akça G., Yazar S. (2016) The effect of different metabolic syndrome definitions on the relationship between metabolic syndrome and LUTS in men with benign prostatic enlargement. MHN, Mar. 18 (<http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1557988316638654>).

Александр Гузий

www.umj.com.ua

Национальная Палата Здравоохранения РК
ОО «Медицинское Объединение профессионального роста»
Профессиональная Ассоциация клинических фармацевтов и фармакологов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

I Республиканский Конгресс «Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике»



Ведущие ученые Казахстана, России, Украины

Направления
Конгресса:
**терапия,
пульмонология,
гастроэнтерология,
педиатрия**



Генеральный спонсор:



Конгресс-оператор:



2017

08 ноября

г. Усть-Каменогорск
ЦДК Ульба, ул. Протозанова, 47

10 ноября

г. Караганда
КГМУ, ул. Гоголя, 40

15 ноября

г. Костанай

ПРОСТАТИТ ?

для лечения простатита

Витапрост®!



 Уменьшает боль и дискомфорт

 Устраняет расстройства мочеиспускания

 Улучшает половую функцию

Показания к применению:

- **хронический простатит;**
- **состояния до и после оперативных вмешательств на предстательной железе.**

Состав: 1 суппозиторий содержит активное вещество - простаты экстракт (Сампрост субстанция) (в пересчете на 20 % содержание водорастворимых пептидов – 10 мг) 50 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.
Длительность курса лечения – не менее 10 дней.

Побочные действия: аллергические реакции.

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®, применение других групп лекарственных препаратов и немедикаментозных методов лечения.

Условия отпуска из аптек: Без рецепта.

Перед применением изучите инструкцию по медицинскому применению

Представительство АО «Нижфарм»,
050043, Республика Казахстан, г. Алматы, мкр. Хан-Тангири, 556
Тел: +7 (727) 2222100, факс +7 (727) 3986495,
e-mail: almaty@stada.kz