

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

Выпускающий редактор:
Карманова Нуртолыкин

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 РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050059 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кажымукана, 86
БЦ «ALMATAU», офис 4
Тел: +7 (727) 327-72-45, 292-65-66
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 12 (43), 2014
Урология. Нефрология

Уважаемые коллеги!



Урологические заболевания хоть и не относятся к глобальным болезням XXI века, но все же они имеют большую медицинскую и социальную значимость и значительно ухудшают качество жизни. В связи с внедрением новых клиничко-инструментальных методов исследования заметно возросло количество выявляемых болезней мочевыделительной системы на ранней стадии, что дает возможность врачам незамедлительно начать лечение. Об успехах специализированной нефрологической помощи для детей в Украине нам рассказал главный детский нефролог МЗ Украины, зав. кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика,

д.м.н., профессор Д.Д. Иванов. Он подробно остановился на значительных достижениях в лечении почечной патологии детей в Украине, на том, как в стране решена проблема обеспечения медицинских учреждений высокопрофессиональными кадрами, а следовательно это помогло улучшить качество медицинской помощи.

Не менее злободневными становятся вопросы мужского здоровья, которые в настоящее время не стесняются поднимать сами мужчины, так как от этого зависят многие аспекты жизни современного мужчины, в том числе морально-психологический климат в семье. Этой проблеме был посвящен Всемирный конгресс «Мужское здоровье. Междисциплинарный подход. Качество жизни» и VIII Международный конгресс ISSAM «От канцерофобии к профилактике рака: Дефицит половых гормонов и инсулинорезистентность», организованный Научным центром урологии им. Б.У. Джарбусынова. Здесь были представлены многочисленные доклады, различные точки зрения, порой неожиданные и инновационные. Более подробную информацию о прошедшем форуме вы можете узнать из материала нашего корреспондента на страницах настоящего выпуска.

В разделе Клинические рекомендации мы представляем обновленные Рекомендации Европейской ассоциации урологов 2014 г. (Почечно-клеточный рак), что несомненно будет представлять интерес для практикующих врачей, а также другие не менее значимые статьи по урологическим проблемам как мужчин, так и женщин.

Желаем вам, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

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

СОДЕРЖАНИЕ

ГОСТЬ РЕДАКЦИИ

В Украине специализированная детская нефрологическая помощь доступна для любого ребенка..... 5

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации Европейской ассоциации урологов 2014 г. Почечно-клеточный рак.

Ljungberg B., Bensalah K., Bex A., Canfield S., Dabestani S., Hofmann F., Hora M., Kuczyk M.A., Lam T., Marconi L., Merseburger A.S., Mulders P.F.A., Powles T., Staehler M., Volpea A. 8

ОБЗОРЫ

Артериальная гипертензия и эректильная дисфункция – мужская проблема и женское здоровье.

Давидович И.М., Маренин С.Н. 25

Актуальные вопросы лечения нефрогенной анемии. *Шило В.Ю., Козлова Т.В.* 30

Мужское бесплодие. Генетические аспекты. *Тавокина Л.В.* 38

Эффективность ципрофлоксацина в лечении инфекций мочевыводящих путей. *Супрун Э.В.* 43

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Длительность безрецидивного периода хронического простатита при постоянном применении препарата

Простамол® Уно (результаты 5-летнего наблюдения). *Спивак Л.Г., Винаров А.З., Демидко Ю.Л.* 49

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Оценка состояния микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с хроническим рецидивирующим циститом. *Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Жарких А.В., Шабудина Н.О.* 53

Содержание циркулирующих клеток эндотелия, VE-кадгерина и стабильных метаболитов оксида азота у больных хронической болезнью почек и гипертонической болезнью в динамике лечения с применением L-аргинина. *Топчий И.И., Кириенко А.Н., Щенявская Е.Н., Ефимова Н.В., Бондарь Т.Н., Песовая А.В.* 58

Тревожно-депрессивные расстройства у больных с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения. *Гяургиев Т.А., Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Курносова Н.В., Кутаишова В.А., Попов Д.В.* 63

КЛУБ УРОЛОГОВ: ДГПЖ – НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Эффективность и переносимость дополнительной терапии тропия хлоридом у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и гиперактивным мочевым пузырем: неинтервенционное исследование, показывающее эффективность использования гибкой схемы дозирования. *Уайдмэн А., Ньюмэн Ж., Ньюмейстер К., Куше В., Швантс У.* 68

КЛУБ НЕФРОЛОГОВ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Диабетическая болезнь почек в свете рекомендаций ADA, 2014. *Иванов Д.Д.* 74

Результаты лечения хронической болезни почек у беременных женщин. *Ногаева М.Г., Тулеутаева С.А.* 78

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Наш опыт лечения опухолей мочеточника. *Серняк П.С., Коценко П.И., Фролов А.С.* 83

Лечение инфекций мочевыводящих путей в соответствии с обновленными рекомендациями Европейской ассоциации урологов. *Супрун Э.В.* 87

СОБЫТИЯ

Проблемы мужского НЕздоровья актуальны для всех стран мира 93

НОВОСТИ 98

В Украине специализированная детская нефрологическая помощь доступна для любого ребенка

В настоящее время возросло внимание специалистов к проблеме почечной патологии у детей. Интерес связан с ростом нефроурологической заболеваемости у детей раннего возраста, склонностью указанных заболеваний к хроническому течению, приводящему в ряде случаев к инвалидности. Нефроурологическая патология у детей нередко обусловливается неблагоприятием в раннем онтогенезе, применением несовершенных методов лечения большинства болезней почек, что в свою очередь приводит к увеличению количества пациентов, которым требуется заместительная почечная терапия. Еще с советских времен Украина занимала ведущие позиции в разработке и клиническом применении лекарственных средств, внедрении высокотехнологичных методов диагностики и лечения различных заболеваний. О состоянии детской нефрологии в Украине, ее насущных проблемах мы попросили рассказать главного детского нефролога МЗ Украины, д.м.н., профессора Д.Д. Иванова, зав. кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика.



– Уважаемый Дмитрий Дмитриевич, расскажите, пожалуйста, о современном состоянии нефрологической помощи детям в Украине. С какими проблемами сталкивается сегодня детская нефрология? Каких значимых успехов добились детские нефрологии в Украине?

– Говоря о достижениях, принято опираться на цифровые данные статистики. И это правильно, так как количественные показатели лучше качественных. Снижение заболеваемости мы можем трактовать как хорошую работу по профилак-

ти, увеличение заболеваемости – как профессионализм врачей в выявлении нефрологической патологии. Но, я бы хотел акцентировать внимание на том, что в Украине на протяжении последних 10 лет нам удалось повысить профессиональную подготовку врачей-нефрологов и – отсюда, уверен, улучшить качество медицинской помощи. Мудрость руководства Министерства здравоохранения Украины проявилась в том, что главными специалистами стали назначать сотрудников академии последипломного образования (НМАПО имени П.Л. Шупика), которые вынуждены, в силу своей преподавательской деятельности с врачами,

постоянно повышать свою персональную квалификацию, одновременно оставаясь кураторами клиник. Как результат, в детской нефрологии – подавляющее большинство детских нефрологов хорошо ознакомлены с Европейскими и международными руководствами по диагностике и лечению заболеваний почек, а, следовательно, имеют возможность реализовывать свои знания на практике, улучшая статистические показатели ежегодной отчетности.

– Какая тенденция распространенности почечными заболеваниями среди детей наблюдается в Украине?

– В Украине, как и во всем мире, снижается заболеваемость и распространенность гломерулонефритов, повышается – инфекций мочевой системы, хронической болезни почек, более разнообразной становится картина выявляемых генетических и наследственных болезней.

– Как в Украине решается вопрос раннего выявления болезней почек у детей?

– Раннее выявление требует лишь скрупулезного следования известным клиническим руководствам KDIGO, ERA-EDTA и локальным протоколам. И это, в принципе, несложно: изучай эти документы самостоятельно на сайтах или на профильных курсах в системе последилового образования. Для помощи врачам мы публикуем их переводы в междисциплинарном журнале «ПОЧКИ» и первом Украинском нефрологическом сайте www.nephrology.kiev.ua. Наибольшую трудность представляют генетические заболевания почек, диагностика которых требует сложной аппаратуры и дорогостоящих тест-систем. Тут дела обстоят откровенно плохо. Генетический нефрологический диагноз, к сожалению, в Украине скорее исключение, чем практика. Поэтому мы обращаемся за помощью к российским коллегам или направляем пациентов в зарубежные клиники.

– Скажите, пожалуйста, актуальна ли ХБП для ваших маленьких сограждан?

– Безусловно. Согласно приказу Министерства здравоохранения Украины мы выбрали термин «хроническое заболевание почек» для детей. «Заболевание» имеет возможность восстановления до состояния здоровья, «болезнь» выздоровлением не заканчивается. У детей, мы в этом убеждены, возможен полный регресс клинико-лабораторных изменений, характеризующих ту или иную нозологию. Другими словами, мы оптимисты.

Что касается распространенности хронической болезни/заболевания почек, то такой статисти-

стики у детей в Украине в настоящее время нет. Мы лишь имеем реестр детей с хронической почечной недостаточностью. Понимаем, что по мере совершенствования диагностики и улучшения выявляемости группа таких детей будет возрастать. Свою задачу видим в выделении, в первую очередь, тех детей, у которых возможно проведение болезнь-модифицирующего лечения хронического заболевания почек с целью приостановки его прогрессирования и возможного возврата к полному здоровью или полной клинико-лабораторной ремиссии.

– Одной из причин, приводящих к развитию ХБП у детей, являются урологические аномалии. Дмитрий Дмитриевич, расскажите, пожалуйста, об успехах украинских специалистов в пренатальной диагностике врожденных пороков развития мочевой системы и их внутриутробной коррекции.

– Внутриутробной коррекции в Украине пока нет. Выявление носит, к сожалению, не нормативный, а инициативный характер. Ранняя диагностика с 11–12 недели беременности аномалий развития почек и мочевых путей доступна в немногих клиниках. Более позднее выявление уже не может повлиять на тактику сохранения плода или прерывания беременности. Поэтому у нас существует правило, что при выявлении особенностей строения/аномалий мочевых путей и почек в антенатальном периоде таких детей после родов направляют к урологу. Есть в Украине и энтузиасты такой работы, например, Клуб перинатальных пятниц (А. Соловьев).

– В 70–80 годах прошлого века Украина занимала ведущие позиции в разработке и клиническом применении энтеро-, гемосорбентов, как действенных средств вспомогательной терапии хронической болезни почек (ХБП) и сепсиса. Насколько широко нефрологи используют их сегодня?

– С появлением доступности диализа и плазмафереза эти опции практически исчезли из практики. Надеемся, что сможем начать делать иммуносорбцию.

– Означает ли нахождение на гемодиализе или перитонеальном диализе, что, в конечном счете, пациент с терминальной стадией ХПН все равно придет к трансплантации почки?

– Почечно-заместительная терапия – это в первую очередь трансплантация, а при ее невоз-

возможности – диализ. Поэтому мы стремимся к додиализной трансплантации и в тех случаях, когда ребенок планово наблюдается с хронической почечной недостаточностью, мы всегда ставим вопрос о трансплантации как первой опции выбора. К сожалению, в Украине законодательно не урегулирован вопрос о безусловном согласии донорства после наступления смерти. Чаще дети в Украине получают трансплантат от матери.

– Каков процент выживаемости и прогноз на перспективу у маленьких реципиентов?

– Первым безусловным достижением мы считаем практически отсутствие летальности у детей с терминальной ХПН за последние годы. Вероятно, мы научились правильно выявлять и наблюдать таких детей, вовремя начиная почечно-заместительную терапию. Выживаемость при трансплантации определяется правильным подбором донора и современным протоколом иммуносупрессивной терапии. Фактически выживаемость детей – это знания врача и бюджетные средства. Работаем над этим.

– Лекарственные средства, современные методы диагностики и лечения, в том числе ЗПТ – высокочувствительные ключевые составляющие уронефрологической помощи в любой стране. Насколько доступна специализированная нефрологическая помощь в вашей стране?

– Почечно-заместительная терапия оказывается всем детям в Украине. Более того, дети с ХПН являются инвалидами и, согласно приказу МЗ Украины, получают наиболее дорогостоящие препараты бесплатно при наличии бюджетных средств. У нас нет национальной системы медицинского страхования, мы работаем в большей части по системе Семашко.

В Украине специализированная детская нефрологическая помощь АБСОЛЮТНО доступна для любого ребенка. Семья пациента может обратиться за первичной консультацией сразу к нефрологу, если имеет понимание необходимости получения такой помощи. На мой взгляд, медицинское страхование отдаляет ребенка от специализированной помощи, что мы понимаем по обращаемости к нам из интернета с других стран. Мне кажется, что права пациента страдают от невозможности получения консультации такого специалиста, которого они хотят выбрать.

– Насколько в вашей стране развита нефропротективная терапия?

– Среди стран бывшего СССР мы были первыми, кто приказом МЗ Украины закрепил необходимость и обязательность нефропротекции путем назначения ИАПФ/БРА у детей. Детские нефрологи накопили колоссальный опыт в этом разделе лечения, который мы передали еще и урологам, и педиатрам.

– В этом году «День Почек» был посвящен пожилым людям, поскольку у пожилых чаще наблюдается увеличение сердечно-сосудистых осложнений на фоне имеющейся ХБП. Планируете ли Вы провести «День Почек», посвященный нефрологическим заболеваниям у детей?

– «День Почек» является международным проектом. Мы проводили его на протяжении последних 4 лет, официально регистрируясь на сайте мероприятия. У нас были различные форматы: научные конференции, социальные мероприятия, встречи с пациентами. Всегда в этих разделах мы посвящали блоки вопросов детям. Девиз каждого года определяется для всех участников один и 12 марта 2015 года он будет «Здоровые почки – для всех». Значит, детям опять будет определено важное место в этом событии.

– Сотрудничаете ли Вы с казахстанскими нефрологами?

– Эпизодично, но очень хотим такое сотрудничество начать на постоянной основе. Может и Вы нам в этом поможете? Дважды в год, в марте «День Почек» и в сентябре – международная нефрологическая академия REENA, мы проводим форумы для специалистов, расширяя наши контакты с зарубежными коллегами и имплементируя знания с другими специалистами. Нефрология стала междисциплинарной наукой. Мы приглашаем через ваше издание к сотрудничеству ваших специалистов и будем рады видеть их у себя на форумах и конференциях.

– Дмитрий Дмитриевич, каковы перспективы развития детской нефрологии в Украине?

– Все что зависит от нас – энергия, знания, желание работать – все есть. Если получим финансирование – успехи будут видны не только в Украине, но и за ее пределами.

– Спасибо большое за беседу.

Вопросы задавала Айгуль Рахметова

Рекомендации Европейской ассоциации урологов 2014 г. Почечно-клеточный рак

Ljungberg B., Bensalah K., Bex A., Canfield S., Dabestani S., Hofmann F., Hora M., Kuczyk M.A., Lam T., Marconi L., Merseburger A.S., Mulders P.F.A., Powles T., Staehler M., Volpea A.

Данный текст составлен на основании полнотекстового варианта рекомендаций Европейской ассоциации урологов (EAU) 2014 г. В подготовке использовались фрагменты рекомендаций текста EAU 2010 г. (перевод под редакцией проф. В.Б. Матвеева). Клинические рекомендации по почечно-клеточному раку (ПКР) были впервые опубликованы в 2000 г., в последующем текст был полностью переработан в 2006 г. с частичным обновлением в 2007, 2008, 2009 и 2013 гг. Рекомендации 2014 г. представляют собой полнотекстовое обновление. В данной журнальной публикации для сокращения объема текста мы не приводим список литературы и некоторые фрагменты, посвященные генетическим аспектам этиологии ПКР. Часть оригинальных таблиц переведена в текстовый формат.

Группой EAU были разработаны рекомендации по лечению ПКР, основанные на принципах доказательной медицины, для оказания помощи урологам в оценке подходов в терапии этой патологии и внедрения данных рекомендаций в клиническую практику. Публикации, касающиеся ПКР, в большинстве случаев носят ретроспективный характер и включают некоторые наиболее крупные многоцентровые исследования и другие качественные испытания с группой контроля. В последние годы было проведено большое количество рандомизированных исследований, в основном по медикаментозному лечению метастатического

ПКР, что дало возможность сформулировать рекомендации, основанные на данных с высоким уровнем достоверности.

Там, где это было возможно, информации присваивались соответствующий уровень доказательности (УД) и степень рекомендации (СР) (табл. 1, 2).

Эпидемиология и этиология

ПКР составляет 2–3% всех опухолей с высоким уровнем заболеваемости в западных странах. В течение последних 2-х десятилетий имел место ежегодный прирост частоты возникновения ПКР в среднем на 2% как в Европе, так и во всем мире. В 2012 г. в Европейском союзе было зафиксировано 84 400 новых случаев ПКР и 34 700 смертей, связанных с этим заболеванием. В Европе вплоть до начала 1990-х гг. наблюдался рост общего уровня смертности от ПКР, затем он стабилизировался или стал снижаться.

На долю ПКР приходится около 90% всех злокачественных опухолей почек, обладающих специфическими патогистологическими и генетическими характеристиками. Частота заболеваемости среди мужчин в 1,5 раза выше, чем среди женского населения. Пик заболеваемости приходится на возрастной промежуток 60–70 лет. Этиологические факторы включают курение, ожирение и повышенное давление. Наличие рака почки (РП) в анамнезе у родственников первой степени родства также ассоциируется с по-

вышенным риском развития ПКР. Роль диеты и контакта с канцерогенами в развитии РП не доказана. Умеренное потребление алкоголя по неизвестным пока причинам может иметь профилактическое воздействие.

Широкое внедрение методов визуализации, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ), привело к увеличению числа случайно выявляемых опухолей, имеющих в основном меньшие размеры и более низкую стадию.

Проведенные исследования показали, что курение, ожирение и артериальная гипертензия являются подтвержденными факторами риска (УД 2а). Первичной профилактикой ПКР следует считать отказ от курения и борьбу с ожирением (СР В).

Диагностика и стадирование. Клиника

Многие образования почек остаются бессимптомными вплоть до поздних стадий заболевания. В настоящее время >50% всех случаев ПКР обнаруживаются случайно во время обследования пациентов по поводу других заболеваний органов брюшной полости (УД 3). Классическая триада клинических симптомов (боль в боку, макрогематурия и пальпируемое образование в брюшной полости) сегодня встречается редко (6–10%) и коррелирует с агрессивной гистологией и поздней стадией заболевания (УД 3). У 30% пациентов, имеющих

Таблица 1. Уровни доказательности рекомендаций*

| Уровень | Тип данных |
|---------|---|
| 1a | Мета-анализ рандомизированных исследований |
| 1b | Хотя бы одно рандомизированное исследование |
| 2a | По меньшей мере одно нерандомизированное хорошо выполненное контролируемое исследование |
| 2b | Как минимум одно хорошо выполненное квазиэкспериментальное исследование |
| 3 | Хорошо выполненные неэкспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или описания клинических случаев |
| 4 | Заключения экспертных комитетов и мнения признанных специалистов |

* – модифицировано на основе классификации D. Sackett et al.

Таблица 2. Степени рекомендаций*

| Степень | Основание рекомендаций |
|---------|--|
| A | Основана на результатах качественных клинических испытаний, включающих хотя бы одно рандомизированное исследование |
| B | Основана на качественных нерандомизированных клинических испытаниях |
| C | Дана при отсутствии клинических исследований хорошего качества в данной области |

* – модифицировано на основе классификации D. Sackett et al.

клинические признаки ПКР, могут присутствовать паранеопластические синдромы, такие как повышенное артериальное давление, кахексия, снижение массы тела, лихорадка, нейромиопатия, амилоидоз, повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), анемия, нарушения функции печени, полицитемия и гиперкальциемия (УД 4). У некоторых больных наряду с клиническими признаками проявляются также симптомы метастатического заболевания, такие как боль в костях или постоянный кашель (УД 3).

При наличии пальпируемой опухоли в брюшной полости, пальпируемых шейных лимфатических узлах, постоянного варикоцеле и двустороннего отека нижних конечностей больным показано более детальное лучевое обследование.

Лабораторная диагностика

К наиболее часто определяемым лабораторным параметрам относят уровень сывороточного креатинина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), общий анализ крови, СОЭ, исследования функции печени, уровень щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и

сывороточного кальция с поправкой, коагулограмму и анализ мочи (УД 4). При наличии центральных почечных масс, прилегающих или открывающихся в просвет собирательной системы почки, необходимо проводить цитологическое исследование мочи и, возможно, эндоскопическое исследование верхних мочевых путей с целью исключения уротелиального рака (УД 4).

Отдельно двустороннюю функцию почек необходимо оценивать при помощи нефросцинтиграфии в следующих ситуациях (УД 2b): при нарушении функции почек, о чем свидетельствуют повышение концентрации креатинина в сыворотке крови или значительно сниженная СКФ; при наличии риска значительного снижения почечной функции в процессе лечения (опухоль единственной почки, опухолевое поражение обеих почек при наследственных формах рака).

Нефросцинтиграфия также важна у пациентов, имеющих риск снижения функции почек в будущем по причине наличия сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, тяжелая артери-

альная гипертензия, хронический пиелонефрит, реноваскулярная болезнь, почечнокаменная болезнь или поликистоз почек.

Лучевая диагностика

Большую часть опухолей почек выявляют при УЗИ или КТ, выполняемых по другому поводу (УД 3). Визуализация может использоваться для разделения образований почек на солидные и кистозные. Для солидных образований в почках важнейшим дифференциальным критерием злокачественных новообразований является наличие контрастирования (УД 3). Традиционно для выявления и характеристики образований почек используют УЗИ, КТ или магнитно-резонансную томографию (МРТ). УЗИ с контрастированием может быть полезным у пациентов с хронической почечной недостаточностью и относительными противопоказаниями к использованию контрастных веществ, со сложными кистозными опухолями, а также для дифференциальной диагностики сосудистых заболеваний на периферии почки, таких как инфаркт и некроз коркового слоя почки (УД 3).

Визуализация с помощью КТ или МРТ

КТ или МРТ используют для определения характера новообразований почки, причем получать изображения нужно как до, так и после внутривенного введения контрастного вещества, чтобы обнаружить контрастирование. На снимках КТ контрастирование в новообразованиях почек определяется путем сравнения контрастности по шкале Хаусфилда (в единицах шкалы HU) до и после введения контраста. Изменение контрастности на 15 единиц HU является убедительным доказательством контрастирования (УД 3). При КТ или МРТ бывает крайне затруднительно отличить онкоцитому и безжировую ангиомиолипому (АМЛ) от злокачественных новообразований (УД 3).

КТ органов брюшной полости позволяет диагностировать ПКР и получить информацию о строении и функции контралатеральной почки (УД 3), распространении первичной опухоли с выходом за пре-

делы почки, вовлечении венозной системы, увеличении регионарных лимфатических узлов и состоянии надпочечников и печени (УД 3). КТ-ангиография сосудов брюшной полости с контрастированием применяется для оценки кровоснабжения почек (особенно при планировании резекции почки).

В случае если данные КТ неопределенные, можно прибегнуть к выполнению МРТ и получить дополнительную информацию относительно выявления контрастирования, местного распространения злокачественного образования и степени поражения венозной системы (УД 3). МРТ также показана пациентам с аллергией на контрастный препарат и беременным без нарушения функции почек (УД 3).

Почечная артериография и каваграфия имеют ограниченные показания и используются в качестве дополнительных средств диагностики у отдельных пациентов с ПКР (УД 3). У больных с малейшими признаками снижения функции

почек следует рассмотреть вопрос о проведении изотопной ренографии и полной оценки почечной функции (УД 2а). В настоящее время позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) не является стандартным методом исследования (УД 3).

КТ органов грудной клетки – наиболее точный метод выявления метастазов в легких (УД 3). При недоступности КТ для обнаружения легочных метастазов следует выполнить рентгенографию органов грудной клетки. Большая часть метастазов в кости и головной мозг имеют те или иные клинические проявления к моменту постановки диагноза, поэтому рутинное выполнение сканирования костей скелета и КТ головного мозга обычно не показаны (УД 3).

Классификация кистозных новообразований в почках по Босняку

Классификация по Босняку используется для оценки кистозных новообразований в почках на осно-

Таблица 3. Классификация кист почек по Босняку

| Категория | Характерные черты | Дальнейшая тактика |
|-----------|--|---|
| I | Простая доброкачественная тонкостенная киста без перегородок, кальцификатов или солидного компонента. Содержимое имеет жидкостную плотность, не контрастируется | Дальнейшего наблюдения не требуется. Образования доброкачественные |
| II | Доброкачественная киста может содержать несколько тонких перегородок. В стенах и перегородках возможно наличие мелких или незначительно утолщенных кальцификатов. В эту же группу включают плотности размером <3 см с четкими контурами, не накапливающие контраст | Динамическое наблюдение. Небольшая часть образований имеют злокачественный характер |
| IIIF | Кисты могут иметь множество тонких перегородок. Могут отмечаться минимальное равномерное утолщение, а также «кажущееся контрастирование» стенок или перегородок. В них могут встречаться кальцификаты, в т.ч. широкие и узловатые, однако измеряемого накопления контраста не происходит. Контур, как правило, четкий. В эту категорию входят также не накапливающие контраст образования высокой плотности размерами ≥3 см, плотностью находящиеся внутри почки | Хирургическое вмешательство или динамическое наблюдение. Свыше 50% новообразований имеют злокачественный характер |
| III | Кистозные образования с равномерно или неравномерно утолщенными стенками или перегородками с измеряемым накоплением контраста | Рекомендуется хирургическое вмешательство. Преимущественно злокачественные опухоли |
| IV | Явно злокачественные кистозные образования, обладающие всеми характеристиками III категории и, кроме того, содержащие мягкотканые компоненты, накапливающие контраст | |

вании их вида на КТ-изображениях с целью прогнозирования риска возникновения злокачественного образования (табл. 3) (УД 3).

Биопсия почек

Чрескожная биопсия опухолей почек чаще применяется для гистологического подтверждения рентгенологически неопределенных опухолей почек, отбора пациентов с целью динамического наблюдения, верификации диагноза до проведения аблативных методов лечения, а также проведения системной терапии пациентам с метастазирующим РП (УД 3). Чрескожная биопсия опухоли почки может быть выполнена либо путем пункционной биопсии, либо с помощью тонкоигльной биопсии. В связи с высоким процентом выявления опухоли почки по данным КТ или МРТ (при условии накопления контрастного вещества) дооперационная биопсия почки не показана пациентам с высокой ожидаемой продолжительностью жизни (УД 4).

В большинстве случаев биопсия опухоли почки выполняется под местной анестезией (УД 3). В зависимости от расположения опухоли биопсия выполняется под контролем УЗИ или КТ (УД 2b). Для биопсии применяют иглу калибра 18G, позволяющую предоставить достаточный объем материала для гистологического исследования (УД 2b). С целью профилактики диссеминации клеток опухоли при биопсии последнюю следует проводить через специальную канюлю (коаксиальный метод биопсии) (УД 3). Должны быть получены по крайней мере 2 фрагмента ткани (полноценные, >10 мм в длину).

Также следует избегать получения некротических тканей, чтобы увеличить диагностическую ценность метода (УД 4), для этого биопсию следует проводить из периферической зоны (УД 2b).

Чрескожная биопсия опухоли почки имеет низкую морбидность. Наиболее частые осложнения – гематурия и субкапсулярная или параренальная гематомы. В целом кровотечение не является клинически значимым (0,0–1,4%) и чаще всего ограничивается почкой. Пункционная биопсия опухоли почки имеет большее диагностическое значение, т.к. позволяет определить ее гистологическое строение и степень злокачественности по сравнению с тонкоигльной биопсией (УД 2b). Большой размер опухоли и солидный компонент являются предикторами пункционной биопсии (УД 2b). Диагностическая ценность биопсии почки составляет 78–97%, специфичность – 98–100%, чувствительность – 86–100% (УД 2b). При отрицательной биопсии, но при подозрении на наличие злокачественной опухоли по данным рентгенологических методов исследования стоит рассмотреть вариант проведения повторной биопсии или хирургического вмешательства (УД 4). Оценка степени дифференцировки опухоли по данным биопсии является сложной задачей. Классификация Фурмана ограничена (43–75%), но может быть улучшена при использовании упрощенной двухуровневой системы (высокая степень против низкой степени) (УД 2b). Биопсия имеет низкую диагностическую ценность для кистозных опухолей почек и не может быть рекомендована в этих случаях при отсут-

ствии участков с твердым компонентом (классификация кист по Босняку – IV) (УД 2b). Комбинация тонкоигльной и пункционной биопсии целесообразна при сложных кистозных образованиях (УД 3).

Гистологическая диагностика

Новообразования почек включают широкий спектр гистологических форм, описанных в 2004 г. ВОЗ и модифицированных The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification. С клинической точки зрения важны 3 основных гистологических подтипа ПКР: светлоклеточный, папиллярный (типы I и II) и хромофобный (табл. 4).

Во всех гистологических подтипах ПКР прогноз ухудшается в зависимости от стадии и гистологической степени (табл. 5, 6).

Улучшение показателя 5-летней общей выживаемости (ОВ) для каждого гистологического подтипа ПКР, составляющего 49%, произошло с 2006 г., что, по-видимому, связано с ранним обнаружением ПКР и введением ингибиторов тирозинкиназы. Саркомоподобные изменения характерны для всех гистологических подтипов ПКР и эквивалентны высокой степени злокачественности и агрессивности опухоли.

Светлоклеточный ПКР

Макроскопически капсула обычно отсутствует. Большая по размеру опухоль может быть с инфильтративным ростом. Поверхность разреза золотисто-желтого цвета с кровоизлияниями и некрозом. Обычно используется класси-

Таблица 4. Основные характеристики основных гистологических подтипов ПКР

| Гистологический подтип ПКР | Частота встречаемости (~) | Стадия заболевания на момент постановки диагноза (T3-4, N+, M+) | Классификация Фурмана 3/4 | Раково-специфическая выживаемость (соотношение рисков) |
|----------------------------|---------------------------|---|---------------------------|--|
| Светоклеточный | 80–90% | 28% | 28,5% | – |
| Папиллярный | 6–15% | 17,6% | 28,8% | 0,64–0,85 |
| Хромофобный | 2–5% | 16,9% | 32,7% | 0,24–0,56 |

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

фикация Фурмана. Определяется специфической делецией хромосомы 3p и мутацией в гене фон Хиппеля-Линдау (VHL), расположенном в хромосоме 3p25. Пациенты со светлоклеточным ПКР имеют худший прогноз по сравнению с пациентами с папиллярным и хромофобным ПКР. Пятилетняя раково-специфическая выживаемость (PCSV) составляет 91, 74, 67 и 32% для пациентов с клинической стадией T1, T2, T3 и T4 соответственно (пациенты, пролеченные в период с 1987 по 1998 гг.). Вялотекущий вариант светлоклеточного ПКР имеет многоячеистую кистозную структуру и составляет 4% всех светлоклеточных вариантов ПКР.

Папиллярный ПКР

Папиллярный ПКР макроскопически состоит из псевдокапсул желтого или коричневого цвета с мягкой структурой. Наиболее устойчивые генетические изменения – трисомия по хромосомам 7 и 17 и потеря Y-хромосомы. Папиллярный ПКР неоднороден и состоит из 3 подтипов: 2 основных (1 и 2) и третий – онкоцитарная карцинома. По сравнению со светлоклеточным папиллярный ПКР имеет более высокий уровень опухолей, ограниченных органом, – клиническую стадию pT1-2N0M0 (74,9% против 62,9%) и высокий уровень 5-летней PCSV (85,1% против 76,9%). Прогноз папиллярного ПКР 2-го типа хуже, чем 1-го типа (2,16 против 3,28). Экзофитный рост, псевдонекротические изменения и псевдокапсулы – типичные признаки папиллярного ПКР 1-го типа. Псевдокапсулы и обширные некротические изменения приводят

к возникновению опухоли сферической формы в экстраренальном отделе. Опухоли с массивными некрозами хрупки и уязвимы в отношении спонтанных разрывов и разрывов при минимальных травмах с последующим развитием забрюшинного кровотечения. Хорошо развитая псевдокапсула папиллярного ПКР 1-го типа не приводит к разрывам, несмотря на наличие некроза. На постконтрастных снимках КТ очаги некрозов выглядят экзонегативными в центральной части опухоли, окруженной ее тканью, накапливающей контрастный препарат на КТ.

Хромофобный ПКР

Макроскопически хромофобный ПКР – бледно-коричневая, относительно однородная и жесткая, ограниченная масса, лишенная капсулы. В 2010 г. вме-

сто классификации Фурмана была предложена система патогистологической оценки G.P. Paner et al. Генетически характеризуется потерей 2, 10, 13, 17 и 21-й хромосом. Для данного типа ПКР характерен относительно благоприятный прогноз, 5-летняя безрецидивная выживаемость (BRV) (89,3%) и PCSV (93,0%), а также 10-летняя PCSV (88,9%).

Закключение

Многие пациенты с ПКР по-прежнему имеют клинические симптомы, такие как наличие пальпируемых образований, гематурия, паранеопластический и метастатический синдромы (УД 3). Точное стадирование ПКР с помощью КТ или МРТ органов брюшной и грудной полостей является обязательным (УД 3). КТ – наиболее чувствительный метод, применяющийся для определения

Таблица 5. Раково-специфическая выживаемость в зависимости от стадии и гистологической степени ПКР (по К.А. Keegan et al., 2012)

| | Выживаемость |
|-------------------------|---------------------|
| Клиническая стадия | |
| T1N0M0 | – |
| T2N0M0 | 2,71 (2,17–3,39) |
| T3N0M0 | 5,20 (4,36–6,21) |
| T4N0M0 | 16,88 (12,40–22,98) |
| N+M0 | 16,33 (12,89–20,73) |
| M+ | 33,23 (28,18–39,18) |
| Гистологическая степень | |
| 1 | – |
| 2 | 1,16 (0,94–1,42) |
| 3 | 1,97 (1,60–2,43) |
| 4 | 2,82 (2,08–3,31) |

Таблица 6. Раково-специфическая выживаемость у больных с разным гистологическим подтипом ПКР, перенесших хирургическое лечение

| Подтип ПКР | Выживаемость | | | |
|-----------------|--------------|------------|------------|------------|
| | 5 лет (%) | 10 лет (%) | 15 лет (%) | 20 лет (%) |
| Светлоклеточный | 71 (69–73) | 62 (60–64) | 56 (53–58) | 52 (49–55) |
| Папиллярный | 91 (88–94) | 86 (82–89) | 85 (81–89) | 83 (78–88) |
| Хромофобный | 88 (83–94) | 86 (80–92) | 84 (77–91) | 81 (72–90) |

метастазов в легкие. При отсутствии КТ необходимо выполнить рентгенографию органов грудной клетки. Сканирование костей скелета и проведение КТ головного мозга при отсутствии специфических клинических показаний не являются оправданными.

Все чаще в постановке диагноза применяется чрескожная биопсия опухоли почки: для гистологического подтверждения рентгенологически неопределенных опухолей почек, при отборе пациентов для динамического наблюдения и аблативных методов лечения, для системной терапии пациентов с метастазирующим ПКР (мПКР).

Рекомендации

КТ и МРТ брюшной полости с контрастированием рекомендуются для наблюдения за пациентами с ПКР и являются равнозначными методами для стадирования и постановки диагноза (СР В). КТ и МРТ брюшной полости с контрастированием – наиболее подходящие методы визуализации для определения характеристики РП и стадирования перед операцией (СР С). КТ грудной клетки рекомендована для определения вовлеченности в процесс легких и средостения (СР С). Остеосцинтиграфия обычно не рекомендуется (СР С). Биопсия почки рекомендована перед аблативными методами лечения и системной терапией у пациентов без сопутствующей патологии (СР С). Чрескожная биопсия почки рекомендована пациентам, которым показано активное наблюдение (СР С), она должна быть выполнена коаксиальным методом (СР С).

Классификация и прогностические факторы. Классификация

Общепринятой системой стадирования ПКР является классификация TNM, рекомендованная для использования в клинической и научной работе. Последняя классификация TNM была опубликована в 2010 г. (табл. 7). Прогностическое значение классификации TNM подтверждено одно- и мультицентровыми исследованиями.

Тем не менее некоторые неопределенности остаются: в подразделах опухолей, относящихся к стадии T1, резецирование (4 см) не может быть оптимальным методом при локализованном раке; значение размера опухолей клинической стадии T2 было поставлено под сомнение; версия классификации TNM от 2002 г. относилась к опухоли с инвазией в клетчатку почечного синуса к клинической стадии pT3a. Однако с учетом накопленных

Таблица 7. Классификация TNM 2009 г.

| |
|--|
| T – первичная опухоль |
| Tx – первичная опухоль не может быть оценена |
| T0 – первичная опухоль не определяется |
| T1 – опухоль <7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой |
| T1a – опухоль <4 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой |
| T1b – опухоль 4–7 см в наибольшем измерении |
| T2 – опухоль >7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой |
| T2a – опухоль 7–10 см в наибольшем измерении |
| T2b – опухоли >10 см, ограниченные почкой |
| T3 – опухоль распространяется в крупные или инвазирует надпочечник или паранефральную клетчатку (кроме ипсилатерального надпочечника) и не выходит за пределы фасции Героты |
| T3a – опухоль макроскопически распространяется на почечную вену или ее сегментарные (содержащие гладкомышечную ткань) ветви или инвазирует паранефральную клетчатку или клетчатку почечного синуса, но не выходит за пределы фасции Героты |
| T3b – опухоль макроскопически распространяется на нижнюю полую вену (НПВ) до уровня диафрагмы |
| T3c – опухоль макроскопически распространяется на НПВ выше уровня диафрагмы или инвазирует стенку НПВ |
| T4 – инвазия опухоли за пределы фасции Героты (в т.ч. смежное распространение на ипсилатеральный надпочечник) |
| N – регионарные лимфатические узлы |
| Nx – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены |
| N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах |
| N1 – метастаз в 1 регионарном лимфатическом узле |
| N2 – метастазы во 2 регионарном лимфатическом узле |
| M – отдаленные метастазы |
| M0 – нет отдаленных метастазов |
| M1 – имеются отдаленные метастазы |

Таблица 8. Группировка по стадиям*

| | | | |
|------------|--------------------------|--------------------------|----------------|
| I стадия | T1 | N0 | M0 |
| II стадия | T2 | N0 | M0 |
| III стадия | T3 T1, T2, T3 | N0 N1 | M0 M0 |
| IV стадия | T4 любое T любое T | Любое N N2 любое N | M0 M0 M1 |

* – со справочной информацией о классификации TNM можно ознакомиться на сайте <http://www.uicc.org/tnm>

данных можно предположить, что при инвазии опухоли в почечный синус прогноз хуже, чем при инвазии в паранефральную жировую клетчатку, и, следовательно, такие опухоли не следует включать в группу стадирования pT3a (УД 3); некоторые подразделы классификации TNM (pT2b, pT3a, pT3c and pT4) могут пересекаться; точность подраздела N1–N2 была поставлена под сомнение (УД 3); для определения категории M у больных РП должно выполняться тщательное дооперационное инструментальное обследование, включающее выполнение КТ грудной и брюшной полостей (УД 4).

К прогностическим факторам можно отнести анатомические, гистологические, клинические и молекулярные факторы.

Анатомические факторы включают размер опухоли, венозную инвазию, инвазию капсулы почки, вовлечение в процесс надпочечника, лимфатических узлов, а также наличие отдаленных метастазов. Данные факторы объединены в общепринятой классификации TNM (табл. 7, 8).

Использование анатомической системы классификации опухолей почек позволяет объективно прогнозировать потенциальную морбидность органосохраняющих операций (ОСО) и аблативных методов лечения, предоставляет информацию о планировании хода лечения, для консультирования пациентов и надлежащего сравнения резекции опухоли и аблативных методов лечения. Тем не менее при выборе наилучшего метода лечения анатомические особенности всегда должны рассматриваться в сочетании с особенностями пациента и опытом хирурга.

К гистологическим факторам относятся степень клеточной дифференцировки по Фурману, подтип ПКР, признаки саркоматоидного характера, инвазия в мелкие сосуды, некроз опухоли и инвазия в собирательную систему. Степень дифференцировки по Фурману является общепринятой системой

гистологической классификации в случае ПКР. Недавно было выдвинуто предположение о том, что упрощенная 2- или 3-уровневая классификация по Фурману может быть такой же точной, как и классическая 4-уровневая схема (УД 3).

Согласно классификации ВОЗ выделяют 3 основных гистологических подтипа ПКР, подтвержденных на молекулярном уровне с помощью генетических и цитогенетических исследований (УД 2b): светлоклеточный – 80–90%; папиллярный – 10–15%; хромофобный – 4–5%.

Как показывают результаты однофакторного анализа, имеет место тенденция к получению более благоприятного прогноза у пациентов с хромофобным раком по сравнению с таковым у больных папиллярным или светлоклеточным ПКР (УД 3).

Среди пациентов с папиллярным раком было выделено 2 прогностически различных группы: тип 1 – опухоль с низким злокачественным потенциалом, клетки с хромофильной цитоплазмой, благоприятный прогноз и тип 2 – опухоль высокого злокачественного потенциала, клетки с эозинофильной цитоплазмой, высокая предрасположенность к метастазированию (УД 3). РП, связанный с транслокацией 11,2 Хр, ассоциирован с плохим прогнозом. При низкой частоте встречаемости данный вид рака следует подозревать у молодых пациентов.

Клинические факторы включают общее состояние пациента, местные симптомы, степень кахексии, выраженность анемии и число тромбоцитов (УД 3).

В настоящее время проводят исследования большого количества молекулярных маркеров, включая карбонангидразу IX (CAIX), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), Ki 67 (пролиферация), p53, P16 (гомолог фосфатазы и тензина), E-кадгерин, С-реактивный белок (CRP), остеопонтин и CD 44 (клеточная адге-

зия) (УД 3). До сегодняшнего дня ни один из этих маркеров не смог продемонстрировать улучшения точности предсказаний нынешних прогностических систем, поэтому в регулярной практике их использование не рекомендуется.

В последние годы были разработаны и прошли испытания на больных из других медицинских центров послеоперационные прогностические системы и номограммы, включающие комбинации независимых прогностических факторов. Эти системы могут быть более точными, чем классификация TNM или градация по Фурману в отдельности для прогнозирования выживаемости (УД 3). Важным преимуществом номограмм является их способность измерять точность прогноза, что позволяет объективно оценить все новые прогностические параметры. Разработано несколько новых дооперационных номограмм, обладающих высокой точностью прогноза. Наиболее распространенные прогностические системы приведены в таблице 9.

Заключение

У пациентов с ПКР должны быть определены следующие параметры, дающие прогностически важную информацию: стадия по классификации TNM, степень дифференцировки по Фурману и гистологический подтип согласно классификации ВОЗ (2004) (УД 2).

Рекомендации

Рекомендуется использовать современную классификацию TNM (CP B), а также деление ПКР на гистологические варианты (CP B). При метастатическом ПКР рекомендуется использовать прогностические системы (CP B). Применение интегрированных прогностических систем или номограмм при локализованной форме заболевания не рекомендуется, хотя эти системы могут быть полезными при включении больных в клинические исследования (CP C). Не рекомендуется использование в повседневной практике молекулярных прогностических маркеров (CP C).

Таблица 9. Обзор анатомических, гистологических и клинических показателей, включенных в наиболее распространенные прогностические модели для локализованного и метастатического ПКР

| Показатель | Прогностическая модель | | | | |
|---|------------------------|-------|--|---------------------|--------------|
| | Локализованный ПКР | | | Метастатический ПКР | |
| | UISS | SSIGN | Послеоперационные номограммы по Каракевичу | MSKCC | Модель Хенга |
| Стадирование по TNM | × | × | × | – | – |
| Стадирование по ECOG | × | – | – | – | – |
| Послеоперационное стадирование по Карновскому | – | – | | × | × |
| Симптомы, связанные с ПКР | – | – | × | – | – |
| Степень дифференцировки по Фурману | × | × | × | – | – |
| Некроз опухоли | – | × | – | – | – |
| Размер опухоли | – | × | × | – | – |
| Промежуток между постановкой диагноза и началом лечения | – | – | – | × | × |
| Уровень ЛДГ | – | – | – | × | × |
| Уровень кальция с поправкой | – | – | – | × | × |
| Гемоглобин | – | – | – | × | × |
| Число нейтрофилов | | – | – | – | × |
| Число тромбоцитов | – | – | – | – | × |

Прочие опухоли почек

На основании результатов подробных морфологических исследований была создана нынешняя классификация новообразований в почечном эпителии, изложенная в монографии, подготовленной ВОЗ в 2004 г. Пересмотренная патогистологическая классификация была опубликована в 2013 г. ISUP Ванкуверской классификацией новообразований почек. Эта классификация, по-видимому, составляет новую классификацию ВОЗ. Приблизительно 85–90% всех злокачественных новообразований почек приходится на распространенный светлоклеточный, папиллярный и хромофобный типы рака. Остальные 10–15% опухолей почек включают разнообразные редкие спорадические и семейные карциномы и группу неклассифицированных карцином.

Карцинома собирательной системы Беллини – очень редкий тип ПКР, часто выявляемый на поздней стадии развития болезни. До 40%

пациентов имеют метастазы при первом обращении, и большинство из них умирает в течение 1–3 лет с момента постановки первоначального диагноза. Отношение рисков РСВ по сравнению со светлоклеточным ПКР составляет 4,49. В настоящее время на примере наибольшей серии показано, что метастазы в регионарных лимфатических узлах на момент постановки диагноза присутствовали у 44% пациентов, а отдаленные метастазы были обнаружены у 32%. Показатель выживаемости составил 48% за 5 лет и 14% – за 10 лет. Медиана выживаемости составила 30%, ответ на таргетную терапию был неудовлетворителен.

Медуллярная карцинома почки – разрушительное злокачественное образование, в первую очередь поражающее молодых чернокожих людей, гетерозиготных по серповидно-клеточной анемии. Тем не менее, в последнее время появились случаи обнаружения данного заболевания у белых пациентов, а

также у испаноговорящих. Заболевание является подтипом карциномы собирательной системы, встречается очень редко и составляет примерно 2% всех первичных опухолей почек у молодых людей в возрасте от 10 до 20 лет. У 95% пациентов на момент обращения наблюдается наличие метастазов. Медиана выживаемости составляет 5 мес. Однократного хирургического вмешательства недостаточно, системная терапия не определена, используются различные режимы химиотерапии, опухоль рентгеночувствительна.

Саркоматоидный ПКР – это ПКР разного типа, трансформировавшийся в рак высокой степени дифференцировки, однако сам по себе он не выделен в отдельную гистологическую разновидность. При наличии саркоматоидных изменений ПКР прогноз ухудшается. Метастазы саркоматоидного ПКР ассоциированы с плохим ответом на системную терапию. Лечение сунитинибом привело к незначи-

тельному числу положительных ответов на лечение. Комбинация гемцитабина и доксорубина может быть одним из вариантов лечения (УД 3, СР С).

Неклассифицированный ПКР – это диагностическая категория, используемая для определения такого вида ПКР, который не может быть отнесен к каким-либо другим категориям, характерным для карцином ПКР-типа.

Мультилокулярный кистозный ПКР – хорошо дифференцированный светлоклеточный ПКР, на который приходится до 4% опухолей почек, удаляемых хирургическим путем. До настоящего времени не дано описания метастазов для данной опухоли. Согласно классификации по Босняку, мультилокулярный светлоклеточный ПКР представляет собой кистозные новообразования II или III типа. Однако такие же типы новообразований по Босняку характерны для смешанной эпителиально-стромальной опухоли почки, кистозной нефромы или мультилокулярной кисты (все они относятся к доброкачественным опухолям). Во многих случаях выполнение предоперационной биопсии и интраоперационное исследование замороженных срезов не дают возможности установить правильный диагноз. К счастью, для всех этих опухолей существует одна и та же стратегия оперативного органосохраняющего лечения (УД 3, СР В).

Гибридная онкоцитома (хромобластный ПКР) имеет смесь клеток хромобластного ПКР почечной онкоцитомы. Может произойти в 3-х различных клинико-патологических ситуациях: спорадической, ассоциированной с почечным онкоцитозом или онкоцитоматозом, или у пациентов с синдромом Бёрта-Хогга-Дюбе (характеризуется наличием гематом на коже и несколькими опухолями почки). Данных за злокачественность получено не было. Тем не менее пациентам необходимо наблюдаться так же, как при хромобластном ПКР.

Транслокационные карциномы почек – редкие опухоли, встреча-

ющиеся у молодых людей и лишь у 25% в возрасте более 40 лет. Данный вид опухоли состоит из 2-х подгрупп с участием хромосомы 6p21 или Xp11.2. Оба типа имеют высокий злокачественный потенциал. Некоторые VEGF-таргетные препараты продемонстрировали эффективность в клинической практике в отношении 2-х подгрупп транслокационной карциномы.

Тубулокистозный ПКР характерен для мужчин в любом возрасте. Существует возможная связь с папиллярным ПКР, что часто приводит к развитию кистозного компонента (Босняк III или IV). Опухоль обладает определенным потенциалом злокачественности, однако в большинстве случаев (90%) имеет вялотекущий характер.

Муцинозная тубулярная и веретенноклеточная карциномы ассоциированы с петлей Генле. Большинство муцинозных тубулярных и веретенноклеточных карцином ведут себя так же, как и опухоли с низкой степенью дифференцировки.

Карцинома, ассоциированная с терминальной стадией заболевания почек и приобретенной кистозной болезнью, ассоциированной с ПКР. Дегенеративные кистозные изменения (приобретенные кисты почек) и более высокая частота развития ПКР являются типичными чертами терминальной стадии заболеваний почек. Приобретенные кисты почек встречаются почти в 50% случаев у пациентов, проходящих диализ, но частота встречаемости зависит также от продолжительности диализа, пола (у мужчин – в 3 раза чаще) и диагностических критериев, принятых в методике оценки состояния. В случае наличия терминальных стадий заболеваний собственных почек ПКР обнаруживается у 4% пациентов. Риск развития ПКР в течение жизни для таких больных по меньшей мере в 10 раз выше, чем в популяции в целом. По сравнению со спорадическим ПКР рак, ассоциированный с терминальной стадией заболевания почек и

приобретенным кистозом почек, характеризуется мультицентричностью, билатеральностью и меньшей агрессивностью и встречается у более молодых пациентов (чаще мужчин). ПКР, развивающийся у больных, перенесших трансплантацию, проявляется более благоприятными клиническими, патологическими и функциональными результатами, чем у больных, проходящих диализ. Несмотря на то, что гистологический спектр опухолей в рамках приобретенных кист почек подобен таковому при спорадическом ПКР, в большинстве своем среди этих случаев рака преобладает папиллярная форма: в опухолях, развитие которых связано с приобретенными кистами, она составляет 41–71%, тогда как при спорадическом раке – 10%. Остальные опухоли представлены в основном светлоклеточным раком. ПКР, ассоциированный с терминальной стадией заболевания почек и приобретенными кистами, был описан под названием кистозной болезни, связанной с ПКР. Пациентам с терминальной стадией заболевания почек необходимо проходить ежегодную оценку состояния почек. Таким больным может быть выполнена радикальная нефрэктомия (РНЭ).

Светлоклеточный (тубуло) папиллярный ПКР, почечная ангиомиоматозная опухоль. Данный вид опухоли встречается у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Однако большинство описанных случаев были спорадическими. Опубликованные данные свидетельствуют о вялотекущем процессе. Ни одного случая метастазирования отмечено не было. Опухоль аналогичной морфологии и иммунофенотипа, но с видимой стромой гладких мышц была обозначена термином «ангиомиоматозная опухоль почки».

ПКР, связанный с наличием нейробластомы, – редкий вид опухоли, возникающий у людей, перенесших в детстве нейробластому. Данная группа пациентов имеет 329-кратный риск заболевания РП. Опухоль гетерогенна и характери-

зуется онкоцитомными особенностями. Ее развитие возможно у детей обоих полов.

Папиллярные аденомы – опухоли папиллярного или тубулярного строения с низкой степенью дифференцировки и диаметром ≤ 5 мм. Из-за мелкого размера их обычно обнаруживают случайно в срезах почечной ткани при выполнении нефрэктомии.

Метанефральные опухоли подразделяют на метанефральную аденому, аденофиброму и метанефральные стромальные опухоли. Это редкие доброкачественные опухоли, подлежащие хирургическому удалению.

Эпителиальные и стромальные опухоли почек – это 2 вида доброкачественных смешанных мезенхимальных и эпителиальных опухолей (объединенные согласно новой концепции): кистозная нефрома и смешанные эпителиально-стромальные опухоли. Визуализация показывает, что большая часть кистозных новообразований, представляющих данный тип опухолей, может быть классифицирована по Босняку как относящиеся к III, реже – к II или IV классам. Оба вида новообразований в целом считаются доброкачественными и подлежат удалению.

Онкоцитомы почек – доброкачественные опухоли, составляющие от 3 до 7% всех опухолей почек. Стандартным методом диагностики служит гистопатологическое исследование. Несмотря на то что дооперационный диагноз можно поставить только с помощью выполнения чрескожной биопсии, этот метод не является специфичным для онкоцитомы, т.к. ее клетки также обнаруживаются в светлоклеточном ПКР, гранулярно-клеточном варианте ПКР, эозинофильном и онкоцитарном вариантах папиллярного ПКР (тип 2). В отдельных случаях можно прибегнуть к выжидательной тактике наблюдения. Альтернативными методами являются резекция почки и минимально инвазивные методы лечения (УД 3, СР С).

Наследственные опухоли почек могут встречаться при синдроме фон Хиппеля-Линдау, наследственном папиллярном ПКР, синдроме Бёрта-Хогга-Дюбе, врожденных лейомиоматозах и ПКР, туберозном склерозе, внутриутробной мутации сукцинатдегидрогеназы, неполипозном колоректальном раковом синдроме, гиперпаратиреозе, конституциональной транслокации 3-й хромосомы и семейном бессиндромном светлоклеточном ПКР. Почечная медулярная карцинома также может быть включена в этот перечень из-за своей связи с наследственной гемоглобинопатией.

К мезенхимальным опухолям относят различные типы сарком. За исключением АМЛ они встречаются относительно редко.

АМЛ – доброкачественная мезенхимальная опухоль, состоящая в различной степени из жировой ткани, веретенообразных и эпителиоидных гладкомышечных клеток, а также включающая кровеносные сосуды с аномально утолщенными стенками. Такие опухоли могут возникать спорадически, причем у женщин это случается в 4 раза чаще. Также они встречаются при туберозном склерозе и в этом случае имеют множественный характер, более крупный размер, билатеральны и могут вызывать обильные кровотечения. АМЛ составляют около 1% опухолей, удаляемых хирургическим путем. Диагностируется часто при проведении УЗИ, КТ или МРТ благодаря наличию жировой ткани. Выполнение биопсии редко оказывается результативным. До операции нередко бывает сложно провести различие между АМЛ и опухолями, содержащими в основном клетки гладкой мускулатуры, а также между АМЛ и эпителиальными опухолями. АМЛ может быть обнаружена в лимфатических узлах при туберозном склерозе, однако это не считается метастазом. АМЛ свойствен сосудистый рост с вовлечением НПВ и почечной вены. АМЛ с вовлечением лимфатических узлов и опухолевого тромба является доброка-

чественной. Эпителиоидные АМЛ представляют потенциально злокачественный вариант данной опухоли. АМЛ свойственны медленный и постепенный рост (0,088 см/год) и низкая морбидность. Основное осложнение АМЛ – ретроперитонеальное кровотечение или кровотечение в собирательную систему почек, которое может представлять угрозу для жизни больного. Кровоточивость связана с присутствием в опухоли ангиогенного компонента, характеризующегося неравномерно растущими и аневризматическими кровеносными сосудами. Основные факторы риска развития кровотечений – это размер опухоли, степень выраженности ангиогенного компонента в ней и наличие у больного туберозного склероза. Первоочередными показаниями к выполнению вмешательства являются такие симптомы, как боль, кровотечение или подозрение на злокачественный характер опухоли.

В основном АМЛ могут быть вылечены с помощью применения органосохраняющих подходов, но в некоторых ситуациях может потребоваться полное удаление почки (УД 3). Также могут быть использованы селективная артериальная эмболизация (САЭ) и радиочастотная абляция (РЧА). Несмотря на то что САЭ эффективна для остановки кровотечения в остром случае, для долгосрочного решения проблемы АМЛ ее пригодность ограничена. Клинические испытания ингибиторов mTOR, а также сиролимуса в сочетании с отложенной операцией продолжаются.

Дальнейшие исследования требуются для того, чтобы определить характер и течение новых гистологических разновидностей опухолей: редкой тироидоподобной фолликулярной опухоли, имитирующей фолликулярный рак щитовидной железы; ПКР, связанного с мутацией сукцинатдегидрогеназы В; ПКР, связанного с транслокацией анапластической лимфомы киназы.

Обзор прочих опухолей почек с указанием возможности озло-

Таблица 10. Прочие опухоли почек и их лечение

| Форма заболевания | Потенциал злокачественности опухоли | Лечение локализованной опухоли |
|---|--------------------------------------|--|
| Саркоматоидные варианты ПКР | Высокий | Хирургия |
| Мультилокальный светлоклеточный ПКР | Низкий, без метастазов | Хирургия, ОСО |
| Карцинома трубочек Беллини | Высокий, очень агрессивное течение | Хирургия, при наличии отдаленных метастазов целесообразность вмешательства – под сомнением |
| Медуллярная карцинома почки | Высокий, очень агрессивное течение | Хирургия |
| Папиллярная аденома | Доброкачественное образование | Наблюдение |
| Транслокационный ПКР Хр11.2 | Высокий | Хирургия |
| Транслокационный ПКР t (6;11) | Низкий | Хирургия, ОСО |
| Муцинозная тубулярная и веретенноклеточная карциномы | Средний | Хирургия, ОСО |
| Транслокационная карцинома | Средний | Хирургия, ОСО |
| Карцинома, ассоциированная с терминальной стадией заболевания почек | Низкий | Хирургия, ОСО |
| Светлоклеточный (тубуло) папиллярный ПКР | Низкий | Хирургия, ОСО |
| Гибридная онкоцитома – хромофобный ПКР | Низкий | Хирургия, ОСО |
| Метанефральные опухоли | Доброкачественное образование | Хирургия, ОСО |
| Эпителиальные и стромальные опухоли почек | Низкий/доброкачественное образование | Хирургия, ОСО |
| Онкоцитома | Доброкачественное образование | Наблюдение/хирургия |
| Врожденные опухоли почек | Высокий | Хирургия, ОСО |
| АМЛ | Доброкачественное образование | Показано у тщательно отобранных пациентов |
| Неклассифицированный ПКР | Различный | Хирургия, ОСО |

качественности и рекомендаций по проведению лечения представлен в таблице 10.

Заключение

За исключением АМЛ большую часть этих менее часто встречающихся опухолей почек на основании результатов лучевой диагностики невозможно отличить от ПКР, поэтому их лечение должно быть таким же, как и в случае ПКР (УД 3). При доказанной онкоцитоме предпочтительно наблюдение (УД 3). Стандартизированного подхода к лечению редких видов ПКР не существует (УД 3).

Рекомендации

Кисты с типом по Босняку >III следует рассматривать как вари-

ант ПКР и лечить их соответствующим образом (СР С). В случае выявления АМЛ хирургическое вмешательство, термоабляция и САЭ могут быть рассмотрены в том случае, если: опухоль большая по размеру (ранее рекомендованный порог >(3) 4 см оспаривается); опухоль имеет место у женщины детородного возраста; наблюдение недостаточно у данного пациента. Предпочтительна ОСО (СР С).

Лечение локализованного ПКР

В данном руководстве обновленный поиск был проведен до 31 мая 2013 г.

Хирургическое лечение. Органосохраняющая операция и нефрэктомия

Проведенные исследования показали, что показатели РСВ открытой резекции почки и открытой нефрэктомии сопоставимы. Так, например, при медиане наблюдения 9,3 года выживаемость в группе больных, перенесших РНЭ, составила 72,5%, а в группе больных, перенесших резекцию почки, – 64,4%. Местный рецидив зафиксирован у 1 пациента, перенесшего РНЭ, и у 6 пациентов, перенесших резекцию почки.

Ряд исследований показал, что РНЭ ассоциирована с высокой смертностью. Различий между ре-

зекцией почки и РНЭ у пациентов с ПКР 4–7 см отмечено не было. Также не было отмечено различий в ОВ, РСВ и БРВ у пациентов, перенесших лапароскопическую резекцию почки и лапароскопическую нефрэктомии при РП >4 см. Различий в продолжительности госпитализации, средней кровопотере и частоте переливания крови не отмечено. Качество жизни у больных, перенесших резекцию почки, было лучше, чем у пациентов, перенесших РНЭ. При сравнении РЧА, РНЭ и резекции почки РСВ в каждом из 3-х методов лечения составила 100%.

Выполнение ОСО при локализованном ПКР предпочтительно, тем не менее у части больных локализованным ПКР осуществление ОСО по ряду причин не представляется возможным. К этим причинам относят: местно-распространенный рост опухоли; невозможность выполнения резекции из-за неблагоприятного расположения опухоли; значительное ухудшение общего состояния пациента. В этих ситуациях единственным методом лечения остается выполнение РНЭ, являющейся «золотым стандартом» лечения.

Различий в 5- и 10-летней ОВ у больных, которым была выполнена адреналэктомия, и у тех, кому она не проводилась, отмечено не было. Проведение адреналэктомии оправданно при наличии рентгенологических и интраоперационных данных, подтверждающих целесообразность ее выполнения.

КТ и МРТ не позволяют обнаружить метастазы в лимфоузлах нормального размера. Расширенная диссекция лимфатических узлов – основной метод оценки их состояния. Ретроспективные исследования показывают, что проведение лимфодиссекции оправданно у пациентов высокого риска (размер опухоли >10 см, клиническая стадия Т3-4, высокая степень дифференцировки по Фурману, наличие саркомоподобных особенностей или коагуляционный некроз опухоли). Выживаемость выше у пациентов с меньшим количеством

положительных лимфоузлов (<4) и отсутствием экстранодального расширения. Была предложена предоперационная номограмма оценки степени поражения лимфоузлов.

Отсутствуют какие-либо преимущества выполнения эмболизации перед проведением обычной нефрэктомии. Пациентам, которые не могут перенести операцию, а также с болями вследствие метастазов выполнение эмболизации позволяет уменьшить выраженность симптомов, например, таких как гематурия, боль в боку или костях. Осуществление эмболизации до начала проведения резекции гиперваскулярных метастазов в кости или позвоночник способствует уменьшению кровопотери в ходе операции.

Заключение

Онкологические результаты резекции почки сопоставимы с таковыми при РНЭ (УД 1b). Импилаторная адреналэктомия во время радикальной резекции почки не увеличивает ОВ (УД 3). Проведение РНЭ в сочетании с лимфодиссекцией у пациентов с локализованным РП и отсутствием клинических признаков метастазирования в лимфатические узлы не увеличивает выживаемость (УД 1b). Выполнение лимфодиссекции у пациентов с локализованным РП и увеличенными лимфатическими узлами может быть проведено с целью стадирования (УД 3). Эмболизация может быть применена в качестве паллиативного метода лечения у определенных пациентов (УД 3).

Рекомендации

Пациентам с локализованным РП должно быть рекомендовано хирургическое лечение (СР В). Выполнение ОСО рекомендовано пациентам с клинической стадией Т1a (СР А). У пациентов с клинической стадией Т1b и при наличии технической возможности должна выполняться ОСО (СР В). Выполнение адреналэктомии не рекомендовано при отсутствии клинических признаков поражения надпочечников (СР В). Выполнение лимфодиссекции не

рекомендовано при отсутствии клинических признаков поражения лимфоузлов (СР А). У пациентов с увеличенными лимфоузлами по данным исследований лимфодиссекция может быть проведена с целью стадирования и местного контроля (СР С).

Радикальная нефрэктомия

Онкологические результаты лапароскопической и открытой РНЭ схожи. Тем не менее лапароскопическая нефрэктомия ассоциирована с меньшей кровопотерей, меньшим сроком госпитализации и коротким периодом выздоровления. Различий в частоте переливания компонентов крови и развитии осложнений не отмечено. Длительность операции была короче при открытой РНЭ. Онкологические результаты при трансабдоминальном и забрюшинном доступах сопоставимы. Также не было отмечено различий в 5-летней выживаемости, РСВ и БРВ в группах больных, перенесших стандартную лапароскопическую нефрэктомии и лапароскопическую нефрэктомии по методике hand-assisted. Продолжительность операции была значительно короче во 2-й группе, тогда как время пребывания в стационаре было меньше в группе больных, перенесших стандартную лапароскопическую нефрэктомии. Сравнение роботической нефрэктомии и лапароскопической нефрэктомии проведено в 1 проспективном когортном исследовании. При медиане наблюдения менее 1 года различий в возникновении местных рецидивов и отдаленных метастазов отмечено не было.

Резекция почки

Различий между БРВ, ОВ и послеоперационной смертности в группе больных, перенесших лапароскопическую и открытую резекцию почки, не отмечено. Средний объем кровопотери был меньше, а продолжительность операции была больше при лапароскопической резекции почки. СКФ была больше при лапароскопической резекции

почки. Аналогичные данные были получены при сравнении трансабдоминального и забрюшинного доступов при лапароскопической резекции почки. В настоящее время нет ни одного исследования, сравнивающего роботическую и лапароскопическую резекцию почки. Показано, что при роботической резекции почки объем кровопотери был меньше, а период ишемии – короче.

Заключение

Лапароскопическая РНЭ имеет низкую морбидность по сравнению с открытой операцией (УД 1b). Онкологические результаты при лечении больных с клинической стадией T1-2 сопоставимы при открытой и лапароскопической РНЭ (УД 2a). Резекция почки может быть выполнена открытым, лапароскопическим или роботическими доступами (УД 2b).

Рекомендации

Пациентам с клинической стадией T2 и тем пациентам, которым невозможно выполнить ОСО, рекомендовано проведение лапароскопической РНЭ (СР В). Пациентам с клинической стадией T1, которым показана резекция почки, не рекомендуется проводить лапароскопическую РНЭ (СР А).

Терапевтические подходы как альтернатива хирургическому лечению

Исследования, оценивающие возможность активного наблюдения, показали, что ПКР с медленным ростом и метастазированием наблюдается у ограниченного числа пациентов (1–2%). Кратко- и среднесрочные онкологические результаты свидетельствуют о том, что эта стратегия является подходящей для осуществления начального мониторинга малых новообразований в почках, которые могут затем быть подвергнуты лечению при прогрессировании. Активное наблюдение предусматривает выполнение МРТ, КТ или УЗИ с контрастированием; наиболее показано пожилым и соматически ослабленным пациентам, с низкой ожидаемой продолжительностью

жизни и пациентам высокого риска.

К альтернативным методам лечения относят РЧА, криоабляцию, микроволновую терапию и терапию высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком (ВИФУ). Значительные преимущества данных методов: низкая морбидность, возможность амбулаторного лечения, а также лечения пациентов высокого риска, у которых нельзя провести стандартное хирургическое лечение. Также возможно проведение данных вмешательств у пожилых и соматически ослабленных пациентов.

Среди имеющихся абляционных методов РЧА и криоабляция наиболее полно исследованы в отношении практичности их использования, частоты возникновения осложнений и онкологической безопасности. Однако исследования показывают, что частота рецидивов в данных группах выше, по сравнению с частотой после ОСО.

Криоабляция, как и РЧА, может быть выполнена чрескожным или лапароскопическим доступами. Существенных различий в частоте осложнений, ОВ, РСВ и БРВ при сравнении данных методов лечения нет. Продолжительность пребывания в стационаре при выполнении чрескожной криоабляции составила 2,1 дня, при лапароскопической криоабляции – 3,5 дня ($p < 0,01$). При сравнении лапароскопической криоабляции и лапароскопической резекции почки также не было отмечено различий в частоте осложнений, последующем восстановлении и послеоперационном уровне креатинина сыворотки крови. Лапароскопическая резекция почки была больше ассоциирована с кровопотерей. Ни в одной из групп не было отмечено местных рецидивов или метастазирования. При сравнении роботической резекции почки и лапароскопической криоабляции обнаружены существенные различия в местном рецидивировании (0% против 11%) и метастазировании (0,5% против 5,6%). Осложнения после РЧА определяются как незначительные и составляют

около 29%. При сравнении РЧА и резекции почки различий в ОВ и РСВ отмечено не было (медиана наблюдения составила 6,3 года). Тем не менее резекция почки была ассоциирована с большим числом осложнений и частотой переливания крови. При сравнении РЧА и РНЭ РСВ в обеих группах составила 100%, тогда как ОВ в группе больных, перенесших РЧА, была ниже (75% против 100%).

Малоинвазивные методы лечения ПКР, такие как ВИФУ, микроволновая и лазерная абляция, в настоящее время считаются экспериментальными.

Заключение

Показатели смертности пациентов, получавших хирургическое лечение, ниже по сравнению с показателями у пациентов без хирургического лечения. Однако анализ показателей у пожилых пациентов (>75 лет) не выявил данной закономерности (УД 3). Рост небольших опухолей почек медленный, а прогрессирование болезни – редкое (УД 3). Имеющиеся данные не позволяют делать окончательные выводы относительно морбидности и онкологических результатов криоабляции и РЧА (УД 3). При применении малоинвазивных методов лечения отмечена более высокая частота местных рецидивов, чем при резекции почки (УД 3).

Рекомендации

Малое количество имеющихся данных не позволяет дать рекомендации в отношении криоабляции и РЧА (СР С). Пожилым, соматически ослабленным пациентам и пациентам с ограниченной продолжительностью жизни могут быть рекомендованы активное наблюдение, криоабляция и РЧА (СР С).

Лечение ПКР с опухолевыми тромбами

Формирование тромба в НПВ у пациентов с ПКР является неблагоприятным прогностическим фактором. Пациентам с неметастатическим ПКР показано удаление (резекция) почки и опухолевого тромба (УД 3, СР С). Также существует стратегия: дооперационная

установка фильтра или эмболизация, эффективность которых в настоящее время не определена (УД 3). Хирургический подход зависит от уровня расположения тромба и степени окклюзии НПВ. Доказано, что уровень расположения опухолевого тромба не отражает степень распространения опухоли на лимфатические узлы, инвазию параренальной клетчатки или наличие отдаленных метастазов.

Существующие данные свидетельствуют о том, что осуществление адъювантной вакцинации антигенами собственной опухоли может способствовать снижению риска возникновения рецидива после выполнения нефрэктомии в подгруппе больных РП стадии Т3, однако необходимо проведение дальнейших исследований влияния данной терапии на ОВ (УД 1b). III фаза клинических исследований по эффективности сунитиниба, сорафениба, пазопаниба и эверолимуса продолжается в настоящее время, таким образом, нет никаких доказательств комплексного использования с ингибиторами VEGF-R или мишени рапамицина млекопитающих (mTOR). Следовательно, вне рамок клинических исследований проведение адъювантной терапии после осуществления радикального хирургического лечения РП не показано (СР А).

Хирургическое лечение мПКР (паллиативная нефрэктомия)

Хирургическое лечение приводит к излечению лишь при условии удаления всех определяемых опухолевых очагов. У большинства пациентов с метастазами ПКР нефрэктомия носит паллиативный характер, поэтому им необходимо дальнейшее системное лечение. Анализ показал, что у больных, перенесших удаление пораженной опухоли почки, выживаемость на длительных сроках была лучше. В настоящее время имеются лишь ограниченные данные относительно ценности использования циторедуктивной нефрэктомии в

сочетании с таргетной терапией (сунитиниб и сорафениб).

Заключение

Проведение нефрэктомии в сочетании с назначением интерферона-α (ИФН-α) способствует повышению показателей выживаемости у больных метастатическим ПКР, находящихся в удовлетворительном общем состоянии (УД 1a). Проведение паллиативной нефрэктомии может улучшить ОВ и отсрочить системную терапию (УД 3).

Анализ литературы показал, что полное удаление почки или проведение лучевой терапии при наличии метастазов ПКР (в легких, поджелудочной железе, печени, головном мозге и др.) приводит к увеличению ОВ и РСВ по сравнению с медикаментозной терапией. Лучевая терапия при метастатическом РП может применяться у отдельных пациентов с нерезектабельными симптоматическими поражениями головного мозга или костей, не отвечающими на проведение системной терапии.

Полное удаление метастазов, за исключением головного мозга и костей, является наиболее подходящим видом лечения (УД 3), позволяет увеличить ОВ, РСВ и отсрочить системную терапию (УД 3). Лучевая терапия при метастазировании в головной мозг и кости позволяет уменьшить проявление болевых симптомов (УД 3).

Рекомендации

Решение по поводу удаления метастазов должно приниматься в каждом индивидуальном случае (СР С). В отдельных случаях при метастазировании в головной мозг и кости для облегчения болевых симптомов могут быть применены стереотаксическая лучевая терапия и стереотаксическая лучевая хирургия (СР С).

Использование системной терапии при мПКР. Химиотерапия

В связи с тем что ПКР развивается из проксимальных канальцев собирательной системы, в клетках данной опухоли наблюдается высокий уровень экспрессии

гликопротеина Р, что является причиной резистентности к большинству химиопрепаратов. Единственная умеренно эффективная схема терапии – комбинация фторурацила с иммунопрепаратами. Однако в перспективном рандомизированном исследовании ИФН-α показана одинаковая эффективность комбинации ИФН-α, интерлейкина (ИЛ)-2 и фторурацила. Таким образом, комбинация фторурацила с иммунопрепаратами эквивалентна по эффективности монотерапии ИФН-α (УД 1b). У пациентов со светлоклеточным мПКР химиотерапия в качестве монотерапии не является эффективной (СР В).

Иммунотерапия

В ходе проведения рандомизированных исследований при мПКР отмечена более высокая эффективность использования ИФН-α, чем гормональной терапии. Частота ответов на лечение ИФН-α составила 6–15%, с 25% снижением риска прогрессирования и небольшим улучшением специфической выживаемости на 3–5 мес. по сравнению с данными показателями, полученными при использовании плацебо. Достижение положительного эффекта лечения ИФН-α имеет большое значение для пациентов с метастазирующим светлоклеточным раком, низкими критериями риска по Мотцелу (табл. 11) и наличием только легочных метастазов. В проведенном недавно исследовании продемонстрировано, что применение ИФН-α в сочетании с бевацизумабом в первой линии способствует увеличению частоты достижения ответов и времени до прогрессирования по сравнению с показателями, полученными при проведении монотерапии ИФН-α. Во всех проведенных недавно рандомизированных испытаниях таргетных препаратов (сунитиниб, ИФН-α в сочетании с бевацизумабом, темсиrolimus), использующихся в качестве терапии первой линии, продемонстрировано их преимущество по сравнению с монотерапией ИФН-α.

Таблица 11. Критерии Мотцера

| Фактор риска | Порог фактора |
|---|---|
| Индекс общего состояния по Карновскому | <80 |
| Время от постановки диагноза до начала лечения | <12 мес. |
| Уровень гемоглобина | Менее нижней границы нормы, установленной для данной лаборатории |
| Уровень ЛДГ | Более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы, установленной для данной лаборатории |
| Содержание скорректированного кальция в сыворотке крови | >10 мг/дл (2,4 ммоль/л) |

ИЛ-2 используют для лечения мПМКР с 1985 г., частота получения ответов при его применении варьирует от 7 до 27%. Оптимальная схема лечения ИЛ-2 на сегодняшний день пока не установлена, однако использование высоких доз препарата в болюсном режиме способствует достижению длительных (≥ 10 лет) полных ответов у некоторых больных метастатическим РП (УД 1b). Ответ на иммунотерапию наблюдается только у пациентов со светлоклеточным ПКР. Исследования по поводу вакцинации продолжаются. Вакцинация опухолевого антигена 5T4 не показала увеличения показателей выживаемости по сравнению со стандартной терапией первой линии (УД 1b).

Заключение

Монотерапия ИФН- α уступает таргетной терапии метастатического ПКР (УД 1b). Монотерапия ИЛ-2 может применяться в отдельных случаях (светлоклеточный ПКР, метастазы в легкие) (УД 2). Побочные эффекты при терапии ИЛ-2 значительно более выражены, чем при лечении ИФН- α (УД 2–3). Сочетание бевацизумаба и ИФН- α является более эффективным, чем ИФН- α в лечении пациентов низкого и промежуточного риска (УД 1b). Комбинация цитокинов с или без дополнительной химиотерапии не улучшает ОВ по сравнению с монотерапией (УД 1b). Монотерапия ИФН- α или высокие дозы ИЛ-2 не должны быть рекомендованы в качестве терапии первой линии при метастатическом ПКР (СР А).

Ингибиторы ангиогенеза

Последние достижения в области молекулярной биологии привели к созданию нескольких новых препаратов, используемых для лечения мПМКР (табл. 12). В процессе канцерогенеза при спорадическом ПКР происходит аккумуляция HIF вследствие инактивации гена VHL, приводящая к гиперэкспрессии VEGF и PDGF (тромбоцитарный фактор роста), каждый из которых участвует в стимуляции неоангиогенеза. Данный процесс играет важную роль в развитии и прогрессировании ПКР. На сегодняшний день как в США, так и в Европе для лечения метастатического ПКР разрешены к применению следующие таргетные препараты: сорафениб, сунитиниб, бевацизумаб в комбинации с ИФН- α , пазопаниб, темсиролиму, эверолиму, акситиниб. Продолжаются исследования эффективности и других новых антиангиогенных препаратов, а также сочетаний их друг с другом и с цитокинами. Тивозаниб и довитииниб проходят исследования III фазы и в настоящее время не одобрены.

Сорафениб – пероральный мультикиназный ингибитор, угнетающий активность серин/треониновой киназы Raf-1, B-Raf, рецепторов VEGF-2 (VEGFR-2) и PDGF (PDGFR), FMS-подобной тирозинкиназы-3 (FLT-3) и c-KIT.

Сунитиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназ. Данный препарат селективно подавляет PDGFR, VEGFR, c-KIT и FLT-3 и обладает противоопухолевой и

антиангиогенной активностью.

Пазопаниб – пероральный ингибитор ангиогенеза, оказывающий целенаправленное воздействие на VEGFR, PDGFR и c-KIT.

Акситиниб – пероральный селективный ингибитор 2-го поколения, оказывающий целенаправленное воздействие на VEGFR-1, -2 и -3, с минимальным влиянием на прочие мишени.

На данный момент другие ингибиторы тирозинкиназы (тивозаниб и довитииниб) не одобрены для лечения метастатического РП.

Бевацизумаб представляет собой гуманизированные антитела, связывающие изоформы VEGF-A. Применение бевацизумаба в режиме 10 мг/кг каждые 2 нед. у больных, рефрактерных к иммунотерапии, способствовало увеличению общего числа ответов (10%) и показателей БРВ по сравнению с таковыми при использовании плацебо. Применение бевацизумаба в режиме 10 мг/кг каждые 2 нед. у больных + ИФН- α в режиме 9 млн. единиц подкожно 3 р./нед. способствовало увеличению показателей БРВ по сравнению с монотерапией ИФН- α в режиме 9 млн. единиц подкожно 3 р./нед.

Темсиролиму – специфический ингибитор mTOR. В одном из исследований пациенты с метастатическим ПКР высокой категории риска были рандомизированы на 3 группы в зависимости от принимаемого препарата: темсиролиму, ИФН- α или их комбинации. В группе больных, получавших темсиролиму, ОВ

Таблица 12. Рекомендации EUA 2014 г. по проведению терапии мПКР

| Тип ПКР | Риск | 1-я линия | УД | 2-я линия | УД | 3-я линия | УД | Последующие линии | УД |
|--------------------|--------------------|--|----------------|---|----------------------------|--|----|---------------------------|----|
| Светло-клеточный | Низкий | Сунитиниб Пазопаниб Бевацизумаб +ИФН (низкий и промежуточный) | 1b | После VEGFR: | 2a | После терапии VEGFR: | 2a | Любые таргетные препараты | 4 |
| | Средний Высокий | | 1b | Акситиниб Сорафениб Эверолимус После цитокинов: Сорафениб Акситиниб Пазопаниб | 2a 2a 2b 2a 2a | Эверолимус После терапии mTOR: Сорафениб | 1b | | |
| Светло-клеточный | Высокий | Темсиrolimus | 1b | Любые таргетные препараты | | | | | |
| Несветло-клеточный | Любой | Сунитиниб Эверолимус Темсиrolimus | 2a 2b 2b | Любые таргетные препараты | 4 | | | | |

составила 10,9 мес. по сравнению с 7,3 мес. в группе ИФН-α ($p < 0,0069$). У пациентов, получавших темсиrolimus в сочетании с ИФН-α, существенного увеличения ОВ не зарегистрировано. Темсиrolimus не рекомендуется пациентам, имеющим устойчивость к рецепторам VEGF TKI.

Эверолимус – пероральный ингибитор киназы mTOR, применяемый при устойчивости к рецепторам VEGF TKI. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4 мес. в группе эверолимуса и 1,9 мес. в группе плацебо ($p < 0,001$).

Клинические исследования III фазы продемонстрировали, что сунитиниб и бевацизумаб в комбинации с ИФН-α показаны в качестве терапии первой линии у нелеченных пациентов со светлоклеточным метастатическим ПКР и с низким и промежуточным риском. Исследование COMPARZ показало, что пазопаниб также может быть рекомендован в качестве терапии первой линии. Акситиниб и тивозаниб не одобрены для терапии нелеченных пациентов с метастатическим ПКР.

Заключение

Ингибиторы тирозинкиназы увеличивают выживаемость без прогрессирования заболевания и/или ОВ в качестве терапии первой или второй линии при светлоклеточном ПКР (УД 1b). Доказана эффективность акситиниба в плане

выживаемости без прогрессирования заболевания в качестве терапии второй линии после лечения цитокинами и VEGF-таргетной терапии по сравнению с сорафенибом (УД 1b). Сунитиниб – более эффективный препарат, чем ИФН-α у нелеченных пациентов (УД 1b). Сочетание бевацизумаба и ИФН-α является более эффективным, чем ИФН-α у нелеченных пациентов с низким и промежуточным риском (УД 1b). Пазопаниб превосходит плацебо у пациентов с метастатическим ПКР и после терапии цитокинами (УД 1b). Пазопаниб не уступает сунитинибу у пациентов со светлоклеточным мПКР (УД 1b). Монотерапия темсиrolimusом продлевает ОВ по сравнению с терапией ИФН-α у пациентов с мПКР высокого риска (УД 1b). Эверолимус продлевает выживаемость без прогрессирования у пациентов после неэффективного лечения или непереносимости ингибиторов VEGF. Сорафениб рекомендован у пациентов со светлоклеточным ПКР после терапии цитокинами или таргетной терапии (УД 4). Ингибиторы mTOR (эверолимус и темсиrolimus) и VEGF-таргетная терапия (сунитиниб или сорафениб) могут быть использованы при несветлоклеточном ПКР (УД 3). Эффективность комбинирования препаратов по сравнению с эффективностью монотерапии не доказана (УД 1a).

Рекомендации

Системная терапия пациентов с мПКР должна основываться на применении таргетных препаратов (СР А). Сунитиниб и пазопаниб рекомендуются в качестве терапии первой линии светлоклеточного распространенного/мПКР (СР А). Бевацизумаб + ИФН-α рекомендуются в качестве терапии первой линии светлоклеточного распространенного/мПКР у пациентов низкого или промежуточного риска (СР А). Темсиrolimus рекомендуется в качестве терапии первой линии у пациентов с ПКР высокого риска (СР А). Акситиниб рекомендуется в качестве терапии второй линии для мПКР после предшествующей терапии VEGFR или цитокинами (СР А). Эверолимус рекомендуется для пациентов со светлоклеточным ПКР после таргетной терапии ингибиторами VEGF (СР А). Пазопаниб и сорафениб рекомендуются после неэффективной терапии цитокинами в качестве альтернативы акситинибу (СР В). Рекомендуется последовательное применение таргетных препаратов (СР А).

Динамическое наблюдение после нефрэктомии, резекции почки или аблативной терапии ПКР

Динамическое наблюдение после хирургического лечения позволяет оценить послеоперационные

Таблица 13. Критерии Мотцера

| Профиль риска | Лечение | Длительность динамического наблюдения | | | | | | |
|---------------|----------------|---------------------------------------|-------|--------|--------|--------|-------|-------------------|
| | | 6 мес. | 1 год | 2 года | 3 года | 4 года | 5 лет | >5 лет |
| Низкий | Только НЭ/РП | УЗИ | КТ | УЗИ | КТ | УЗИ | КТ | Отмена |
| Средний | НЭ/РП/крио/РЧА | КТ | КТ | КТ | УЗИ | КТ | КТ | КТ 1 раз в 2 года |
| Высокий | НЭ/РП/крио/РЧА | КТ | КТ | КТ | КТ | КТ | КТ | КТ 1 раз в 2 года |

Примечание: НЭ – нефрэктомия; РП – резекция почки; КТ – КТ (или МРТ) грудной клетки и брюшной полости; крио – криотерапия

осложнения, функцию почек, выявить наличие местных рецидивов после резекции почки или аблативного лечения, рецидивов в контралатеральной или ипсилатеральной почке, а также проанализировать возможность появления отдаленных метастазов, что имеет большое значение при проведении криотерапии или РЧА.

В настоящее время нет единого мнения о необходимости динамического наблюдения за пациентами после их лечения по поводу ПКР. Оценку послеоперационных осложнений и выделительной функции почек проводят на основании анамнеза, физикального обследования и определения уровня сывороточного креатинина и СКФ. Осуществление регулярного контроля уровня EGFR в течение длительного времени позволяет увидеть, ухудшилась ли функция почек после выполнения оперативного вмешательства или ее ухудшение имело место еще до операции. Функцию почек и выживаемость без признаков рака можно оптимизировать путем выполнения ОСО (УД 3). Частота развития местных рецидивов невысока (2,9%). Рецидив в контралатеральной почке также встречается редко (1,2%). Несмотря на то что частота возникновения местных рецидивов при применении абляционных методов выше, чем при обычном хирургическом вмешательстве, пациент все же может быть излечен путем повторного проведения абляционной терапии или нефрэктомии (УД 3). Ранняя диагностика рецидива может способствовать повышению эф-

фективности системной терапии, в т.ч. в рамках клинических исследований.

Интенсивное лучевое обследование не является необходимым для всех пациентов. В зависимости от риска рецидивирования и метастазирования целесообразно осуществлять дифференцированный режим наблюдения. Результаты исследований прогностических факторов с большим сроком наблюдения больных позволяют сделать некоторые выводы: рентгенография грудной клетки малочувствительна к небольшим метастазам, а УЗИ имеет ограничения; при опухолях низкого риска должны быть определены интервалы проведения КТ, учитывая побочное действие облучения (в данном случае может быть рекомендована МРТ); при среднем или высоком риске возникновения рецидива методом выбора является КТ органов грудной клетки и брюшной полости; наблюдение также должно включать клиническую оценку функции почек и кардиоваскулярные риски; ПЭТ, ПЭТ-КТ и остеосцинтиграфия не являются стандартными методами динамического контроля, учитывая ограниченную специфичность и чувствительность; в зависимости от наличия новых эффективных методов лечения может потребоваться применение более жестких схем послеоперационного контроля и наблюдения (УД 4).

Некоторыми авторами были разработаны системы баллов и номограммы для количественного определения вероятности возникновения рецидива, мета-

стазов и последующей смерти пациента. Эти системы сравнивались и проходили валидацию (УД 2). Совсем недавно была опубликована и прошла валидацию дооперационная прогностическая модель, основанная на возрасте, симптомах и стадировании по TNM (УД 3). Алгоритм динамического наблюдения, в котором учитывается риск развития рецидива или появления метастазов, а также эффективность проведенного лечения, представлены в таблице 13.

Заключение

Целью наблюдения является обнаружение местного рецидива или метастазирования на той стадии, когда пациента можно излечить путем выполнения хирургического вмешательства. Почечная функция должна быть оценена (УД 4). Стратификация риска должна основываться на существующих системах классификации (УД 4).

Рекомендации

Наблюдение за пациентом должно проводиться с учетом факторов риска и вида проведенного лечения (СР С). Для низкого риска может быть использована КТ/МРТ (СР С). В группе промежуточного риска последующее наблюдение включает выполнение КТ/МРТ через регулярные промежутки времени в соответствии со стратификацией рисков по данным номограмм (СР С). У пациентов с высоким риском последующее наблюдение должно включать КТ/МРТ (СР С). Наблюдение за пациентами, которым выполнена ОСО по поводу РП большого размера (>7 см), должно быть усилено (СР С).

Артериальная гипертензия и эректильная дисфункция – мужская проблема и женское здоровье



Давидович И.М.¹, Маренин С.Н.²

¹ ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Хабаровск

² ФГКУ «301 военный клинический госпиталь» МО РФ, г. Хабаровск

В статье рассматриваются вопросы нарушения эректильной функции у мужчин. Обсуждается, является ли эректильная дисфункция неизбежностью старения мужчины, служит ранним предиктором будущих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и у лиц молодого возраста, является следствием и/или проявлением сердечно-сосудистой патологии, возникает в результате применения лекарственных препаратов (антигипертензивных, статинов и других), маркером неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с кардиальной патологией и как влияет на взаимоотношение мужчин и женщин.

Прогресс медицины в отношении снижения смертности и, соответственно, увеличения продолжительности жизни пациентов с основными широко распространенными неинфекционными заболеваниями, в первую очередь сердечно-сосудистыми [1], поставил на повестку дня вопрос о качестве жизни. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), качество жизни это «физическое, психологическое, эмоциональное и социальное функционирование человека, основанное на его субъективном восприятии, степень личной комфортности» [2], которое включает в себя физическое, психическое и социальное благополучие. Между тем, все указанные составляющие качества жизни человека невозможно представить без еще одной важной составляющей, непосредственно связанной и зависящей от всех трех компонентов – сексуального благополучия и сексуального здоровья.

По определению все той же ВОЗ, сексуальное здоровье представляет собой «состояние соматического, эмоционального, интеллектуального и социального благополучия в отношении сексуальности. Сексуальное здоровье предполагает позитивное и уважительное отношение к сексуальности и половым отношениям, возможность безопасно вести половую жизнь, приносящую удовлетворение, отсутствие принуждения, дискриминации и насилия. Достижение и поддержание сексуального здоровья связывается с реализацией присущих людям сексуальных прав» [3]. Как видно из данного определения, сексуальное здоровье человека тесно переплетается с качеством его жизни и служит неизменным его атрибутом. Вместе с тем, само сексуальное здоровье является собирательным понятием и включает в себя различные аспекты, которые могут быть общими или иметь определенные различия

для мужчин и женщин. Системообразующие качества сексуального здоровья включают в себя следующие составляющие: психологические (половое самосознание, сексуальная ориентация, поведение, ощущения, фантазии, любовь, мотивы и т.д.), физиологические (первичные признаки пола, признаки, которыми один пол отличается от другого, либидо, эректильная функция, эякуляция, оргазм, половая конституция и т.д.) и социальные (психосексуальное удовлетворение, оценка сексуальности, взаимоотношения с партнером, поведение в соответствии с принятыми в обществе морально-этическими требованиями и установками и т.д.) [4]. Нарушения любого из перечисленных составляющих или их комбинация могут иметь неблагоприятные последствия для сексуальности человека в целом.

Британские исследователи изучили связь между состоянием здоровья и сексуальной жизнью

у мужчины и женщины в возрасте 16–74 лет в Великобритании (Англия, Шотландия и Уэльс). Все участники заполняли специальные анкеты в своих собственных домах и с помощью компьютера передавали их центр обработки. Всего в исследование было включено 15 162 человека (6293 мужчин и 8869 женщин), у которых состояние сексуальной функции оценили с использованием нового специального опросника Natsal-SF. Он включал три основных раздела – проблемы с индивидуальной сексуальной реакцией, сексуальные функции в контексте отношений с партнером и самооценку сексуальной жизни, в общей сложности 17 пунктов [5]. Результаты исследования показали, что примерно 25% мужчин и женщин имели проблемы с индивидуальной сексуальной реакцией. За последний год 23,4% мужчин и 27,4% женщин имели дисбаланс в уровнях интереса к сексу между партнерами, и 18,0% мужчин и 17,1% женщин сообщили, что их партнер имел сексуальные трудности. При этом респонденты отмечали, что низкая сексуальная функция у них была связана с увеличением возраста, депрессией, плохим состоянием здоровья и непосредственно сексуальными отношениями (количеством партнеров, удовлетворенностью в сексуальных отношениях, платой за секс и т.д.) [5]. В дальнейшем для выявления связи между состоянием здоровья и сексуальной активностью из этой же группы участников были отобраны только те, кто имел хотя бы один любой сексуальный контакт с партнером противоположного или того же пола за последние 4 недели. Установлено, что начиная примерно с 35-летнего возраста, сексуальная активность мужчин и женщин имела достоверные различия в зависимости от состояния здоровья. Так, сексуальная активность мужчин, которые оценивали свое здоровье как плохое/очень плохое, была на 71% ниже, по сравнению с теми, которые считали свое здоровье очень хорошим/хорошим. У женщин этот показатель

составил 56%. Аналогичная ситуация наблюдалась и при оценке сексуального удовлетворения – у мужчин с состоянием здоровья плохое/очень плохое оно было на 49% и у женщин на 31% ниже, чем у мужчин и женщин с состоянием здоровья очень хорошее/хорошее [6].

Среди разнообразных нарушений сексуальной функции у мужчин важное место отводится эректильной дисфункции (ЭД). В 1993 г. Американский национальный институт здоровья (The National Institutes of Health – NIH) предложил определение ЭД взамен термина «импотенция». Под ЭД понимают «нарушение половой функции у мужчин с неспособностью достигать или поддерживать эрекцию, достаточную для проведения полового акта в том случае, если эти расстройства наблюдаются, по крайней мере, в течение трех месяцев» [7, 8].

В настоящее время при рассмотрении проблемы ЭД у пациентов кардиологического профиля, в том числе и с артериальной гипертензией (АГ), возникает ряд вопросов: ЭД – является неизбежностью старения мужчины; служит ранним предиктором будущих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и у лиц молодого возраста; является следствием и/или проявлением сердечно-сосудистой патологии; возникает в результате применения лекарственных препаратов (антигипертензивных, статинов и других); является маркером неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с кардиальной патологией; влияет на взаимоотношение мужчин и женщин и что-то еще или все сказанное в совокупности?

Эректильная дисфункция и возраст

Исследование состояния эректильной функции с помощью опросника «Международный индекс эректильной функции – МИЭФ» у мужчин старше 18 лет в странах Средиземноморья выявило прямую зависимость встречаемости частоты ЭД от возраста – 24,7%

в возрасте до 30 лет и 89,2% у мужчин старше 70 лет [9]. Аналогичные данные были получены ранее в ходе Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин [10]. У пациентов группы высокого сердечно-сосудистого риска, участвующих в исследованиях ONTARGET/TRANSCEND, в подисследовании по изучению частоты половой активности, либидо и удовлетворенностью сексуальной жизнью, возраст являлся высокодостоверным и независимым фактором риска возникновения ЭД [11].

Эректильная дисфункция как предиктор будущих сердечно-сосудистых заболеваний

В исследование Prostate Cancer Prevention Trial были включены 9457 мужчин в возрасте 55 лет, из которых у 8063 (85%) не было сердечно-сосудистых заболеваний на момент исследования. Из них – 3816 (47%) имели ЭД и 4247 – нет. Через 5 лет от начала наблюдения ЭД была выявлена у 2420 (57%) мужчин этой группы. Относительный риск (ОР) возникновения основных сердечно-сосудистых событий (стенокардии, инфаркта миокарда, инсульта, застойной сердечной недостаточности) у пациентов с вновь выявленной ЭД составил 1,45 (95% ДИ, 1,25–1,69; $P < 0,001$), по отношению к тем, у кого ЭД не появилась [12]. В уже упомянутом исследовании ONTARGET/TRANSCEND наличие ЭД достоверно увеличивало ОР развития инфаркта миокарда [11]. В мета-анализе Jia-Yi Dong et al. [13], включающем 12 проспективных исследований – 36 774 мужчин, наличие ЭД увеличивало ОР новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний на 48%, ишемической болезни сердца – на 46% и инсульта – на 35%. Близкие данные были представлены C.V. Vlachopoulos et al. [14] – у мужчин с ЭД ОР развития инфаркта миокарда возрастал на 62% и цереброваскулярных заболеваний – на 39%. Более того, было установлено, что появление ЭД в возрасте 40–49 лет, по срав-

нению с возрастом старше 60 лет, способствовало в дальнейшем значительно большей частоте возникновения сердечно-сосудистых событий [15].

Эректильная дисфункция и артериальная гипертензия

Еще в 1977 г. в исследовании TOMHS была продемонстрирована связь между величиной систолического артериального давления (АД) и частотой ЭД [16]. В обзорной статье M. Doumas et al. «Sexual Dysfunction in Essential Hypertension: Myth or Reality?» приводят объединенные данные 11 исследований возникновения ЭД у пациентов с АГ. Наличие АГ увеличивает ОР развития ЭД от 1,3 до 6,9 раза [17]. При этом на возникновение ЭД у мужчин с АГ оказывали влияние возраст, длительность повышения АД и тяжесть заболевания [18].

Нами было проведено исследование по оценке эректильной функции (опросник МИЭФ) и андрогенного статуса (стандартная международная анкета «Aging Male Screening – Опросник симптомов старения мужчины» – AMS) и эндотелийзависимой (ЭЗВД) вазодилатации пенильных и плечевых артерий у 88 мужчин молодого возраста (средний возраст $37,1 \pm 2,3$ года), офицеров сухопутных войск Восточного военного округа, из которых 69 имели гипертоническую болезнь (ГБ) I–II стадии, впервые выявленную, без адекватной гипотензивной терапии и 19 – с нормальным АД [19]. Установлено, что в целом по всей группе мужчин молодого возраста, офицеров сухопутных войск с ГБ, в отличие от лиц с нормальным АД, имела место легкая эректильная дисфункция, проявляющаяся в уменьшении количества баллов по шкале МИЭФ и увеличении числа баллов по шкале AMS, которая возникала при 2-й степени АГ, II стадии ГБ и не зависела от длительности заболевания (табл. 1).

У данной категории пациентов легкая ЭД, вне зависимости от ста-

Таблица 1. Показатели эректильной функции по данным опросников МИЭФ и ASM у мужчин молодого возраста с гипертонической болезнью ($M \pm m$)

| Группы | Показатели | |
|-------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | МИЭФ (баллы) | ASM (баллы) |
| Здоровые (n=19) | $24,2 \pm 0,5$ | $22,3 \pm 1,1$ |
| ГБ, вся группа (n=69) | $22,3 \pm 0,3$ p=0,003 | $26,4 \pm 0,8$ p=0,014 |
| ГБ I (n=32) | $23,0 \pm 0,4$ | $24,6 \pm 1,5$ |
| ГБ II (n=37) | $21,6 \pm 0,7$ p=0,016 | $28,6 \pm 1,1$ p=0,0001 |
| АГ 1-й степени (n=31) | $22,9 \pm 0,5$ | $26,7 \pm 1,7$ |
| АГ 2-й степени (n=38) | $21,4 \pm 0,7$ p=0,01 | $27,9 \pm 1,5$ p=0,017 |
| Длительность ≤ 5 лет (n=47) | $22,7 \pm 0,4$ p=0,037 | $25,9 \pm 1,0$ p=0,041 |
| Длительность > 5 лет (n=22) | $21,4 \pm 0,9$ p=0,013 | $27,4 \pm 1,1$ p=0,002 |

Примечание: p – достоверность различий в сравнении со здоровыми.

Таблица 2. Показатели ЭЗВД пенильных и плечевых артерий у мужчин молодого возраста с гипертонической болезнью ($M \pm m$)

| Группы | Прирост диаметра (в %) артерий | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| | пенильной | плечевой |
| Здоровые (n=19) | $57,1 \pm 2,9$ | $13,2 \pm 1,3$ |
| ГБ, вся группа (n=69) | $41,4 \pm 2,3$ p=0,001 | $6,6 \pm 0,5$ p=0,0001 |
| ГБ I (n=32) | $45,7 \pm 2,8$ p=0,001 | $8,1 \pm 0,8$ p=0,001 |
| ГБ II (n=37) | $39,1 \pm 2,9$ p=0,001 | $6,8 \pm 0,7$ p=0,001 |
| АГ 1-й степени (n=31) | $45,8 \pm 2,8$ p=0,009 p1=0,032 | $6,8 \pm 1,0$ p=0,001 |
| АГ 2-й степени (n=38) | $36,8 \pm 2,9$ p=0,001 | $5,6 \pm 0,5$ p=0,001 |
| Длительность ≤ 5 лет (n=47) | $43,6 \pm 2,7$ p=0,001 | $7,2 \pm 0,6$ p=0,001 |
| Длительность > 5 лет (n=22) | $35,2 \pm 2,9$ p=0,001 | $6,9 \pm 1,0$ p=0,001 |

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с группой контроля.

дии заболевания, длительности и степени АГ, сопровождалась снижением ЭЗВД пенильных и плечевых артерий (табл. 2).

В дальнейшем вся группа муж-

чин молодого возраста с ГБ была разделена на две подгруппы в зависимости от величины МИЭФ – с ЭД (МИЭФ < 24 баллов) и без ЭД (МИЭФ ≥ 24 балла). Пациенты с

ГБ и ЭД имели не только достоверно меньше баллов по опроснику МИЭФ, но и выше балл по шкале AMS. Это сопровождалось достоверным снижением индекса свободного тестостерона и значимо более низким приростом ЭЗВД пенильных и плечевых артерий, как по отношению к мужчинам с ГБ без ЭД, так и группе лиц с нормальным АД (табл. 3). Таким образом, нарушенная ЭЗВД пенильных артерий была не только одним из маркеров ЭД у мужчин молодого возраста, но и ранним проявлением системной дисфункции сосудистого эндотелия [20].

Эректильная дисфункция как маркер неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

В части исследования ONTARGET/TRANSCEND по оценке влияния наличия или отсутствия ЭД на прогноз, было убедительно продемонстрировано, что при прочих равных условиях у пациентов высокого риска наличие ЭД значимо увеличивало риск сердечно-сосудистой и общей смертности [11]. Возрастание в среднем на 19% риска общей смертности у мужчин с ЭД представлено в мета-анализе Jia-Yi Dong et al., включающем 12 проспективных когортных исследо-

ваний [13]. Ретроспективное 15-летнее наблюдение за 1660 мужчинами с ЭД установило, что ОР развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую и общую смертность, у них был в 2,2 раза выше, чем у лиц без ЭД. При этом в первые 5 лет риск возрастал на 12,3%, через 10 лет – на 37,3% и через 15 лет – на 76% [21]. В возрастной группе 40–69 средний промежуток времени между возникновением ЭД и сердечно-сосудистой смертью составил около 10 лет [22]. В другом мета-анализе, включающем 16 исследований – 92 757 мужчин, было показано, что наличие ЭД увеличивало риск сердечно-сосудистой смертности на 19% и общей на 25% [14].

Эректильная дисфункция и антигипертензивная терапия

Увеличение средней продолжительности жизни в мире произошло в первую очередь благодаря успехам в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых контроль над АГ занимает одно из ведущих мест [1, 23]. Вместе с тем, на этом фоне был отмечен рост хронических неинфекционных заболеваний, в первую очередь онкологических и сахарного диабета. Учитывая, что применение кардиологических препаратов во взрослой популяции

широко распространено и является, по сути, постоянным, то стали возникать неизбежные вопросы о безопасности их длительного приема. Это послужило одной из причин для проведения мета-анализов между длительным приемом антигипертензивных препаратов и статинов и вероятностью развития новых случаев рака и сахарного диабета [24, 25, 26]. Аналогичная ситуация складывается и в отношении связи между длительным приемом разных классов антигипертензивных препаратов и риском развития ЭД. Так, опрос, проведенный среди 414 голландских кардиологов, показал, что у них имелись разнообразные и порой весьма противоречивые сведения о влиянии различных кардиологических препаратов на сексуальную функцию. Сорок пять процентов кардиологов считали, что диуретики негативно сказываются на сексуальную функцию, 93% знали о негативных последствиях β-блокаторов (ББ), более половины высказались о нейтральном эффекте ингибиторов АПФ (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), но только 9% были осведомлены, что БРА могут иметь положительное влияние на сексуальное здоровье [27]. Считается, что тиазидовые диуретики, спиронолактоны и некоторые ББ могут оказывать отрицательное влияние на эректильную

Таблица 3. Показатели МИЭФ, ASM, индекса свободного тестостерона и ЭЗВД пенильных и плечевых артерий у мужчин молодого возраста с ГБ в зависимости от наличия или отсутствия эректильной дисфункции по шкале МИЭФ (M±m)

| Показатель | Пациенты с ГБ | | С нормальным АД (n=19) |
|---------------------------------------|----------------------|---------------------------------|------------------------|
| | ЭД есть (n=24) | ЭД нет (n=45) | |
| МИЭФ, баллы | 19,1±0,8 p=0,0001 | 23,9±0,2 p1=0,0001 | 24,2±0,5 |
| ASM, баллы | 29,5±1,3 p=0,0001 | 24,4±1,1 p1=0,006 | 22,3±1,1 |
| Индекс свободного тестостерона, % | 48,1±3,5 p=0,001 | 66,1±6,0 p1=0,001 | 69,6±3,9 |
| Прирост диаметра пенильных артерий, % | 34,0±4,5 p=0,001 | 42,9±2,1 p=0,001 p1=0,049 | 57,1±2,9 |
| Прирост диаметра плечевых артерий, % | 8,7±0,5 p=0,001 | 9,4±0,7 p=0,001 | 13,2±1,3 |

Примечание: p – достоверность различий с группой контроля; p₁ – достоверность различий между группами больных с ГБ.

функцию [28, 29, 30, 31]. Вместе с тем было показано, что применение валсартана в отличие от атенолола в сопоставимых дозах при одинаковой эффективности контроля АД достоверно улучшало сексуальную активность мужчин с АГ [32]. При этом данный эффект валсартана практически не зависел от возраста [33]. Негативный эффект ББ на сексуальную функцию у мужчин не является класс-эффектом. Так, среди 1007 пациентов с АГ и ИБС среднего возраста применение небиволола было связано со значительно меньшим риском развития ЭД, чем карведилола [34]. В другом исследовании изучение монотерапии небивололом, бисопрололом и карведилолом при терапии мужчин с АГ показало, что все три препарата достоверно повышали систолический кровоток в кавернозных артериях и улучшали исходно сниженные психические и эрекционные параметры половой функции [35].

В настоящее время комбинированной антигипертензивной терапии отводится ведущее место в лечении пациентов с АГ, особенно высокого и очень высокого риска. При этом среди рациональных комбинаций различных классов антигипертензивных препаратов предпочтение отдается сочетанию средств, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему (ИАПФ или БРА), и амлодипину [36]. Применение в течение 24 недель у 21 мужчины в возрасте 52,5 года с АГ 1–2-й степени, высоким сердечно-сосудистым риском и ЭД (по шкале МИЭФ) свободной комбинации лизиноприла 10 мг/сут. и амлодипина 5 мг/сут.

продемонстрировало хороший гипотензивный эффект и отсутствие негативного влияния на эректильную функцию [37]. На фоне приема фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина (препарат Экватор) у 25 мужчин с ГБ, ЭД и нарушением кавернозного кровотока через 24 недели от начала терапии наблюдалось стойкое улучшение кавернозного кровотока и соответственно эректильной функции по данным опросника МИЭФ [38].

Эректильная дисфункция и взаимоотношение мужчин и женщин

Проведенный в Дальневосточном регионе нашей страны социологический опрос среди 304 мужчин и 306 женщин пользователей Интернета с целью установления значимости секса и удовлетворения его качеством показал, что сексуальные отношения находятся на четвертом месте в списке мужских приоритетов и на 7 месте – женских, а его потребность составляет около 70% для мужчин и 53% для женщин. При этом потребность качественных сексуальных отношений для обоих полов достигает 60% [39]. W.A. Fisher et al. оценили с помощью анонимного анкетирования сексуальную функцию у 293 женщин после возникновения ЭД у их мужчины (данные исследования MALES). Было показано, что у женщин, после появления у их мужчин симптомов ЭД, происходило прогрессивное снижение желания вступать в сексуальные отношения с 74 до 47%, возбуждения – с 75 до 40%. При этом достижение оргаз-

ма в сексе снизилось с 64 до 33%, а удовлетворения – с 85 до 39%. Все это послужило дополнительным фактором риска неблагоприятных событий в семейной жизни супругов и качества их жизни в целом [40]. Поэтому вопрос «Эректильная дисфункция – только ли мужская проблема?» имеет однозначный и определенный ответ – нет.

Заключение

Эректильная дисфункция – часто встречающееся состояние у мужчин различных возрастных групп без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и при имеющейся кардиальной патологии, в том числе артериальной гипертензии. Наличие ЭД у лиц без заболеваний сердечно-сосудистой системы обуславливает повышенный риск их возникновения в будущем, особенно у мужчин молодого возраста. Имеющаяся ЭД у пациентов с кардиальной патологией и артериальной гипертензией служит одним из предикторов неблагоприятного прогноза – повышенного риска сердечно-сосудистой и общей смертности. Антигипертензивная терапия оказывает неоднозначное влияние на возникновение и прогрессирование нарушения эректильной функции. Отрицательное влияние в большей степени связано с применением тиазидовых диуретиков и некоторых бета-блокаторов, средства, блокирующие ренин-ангиотензиновую систему, либо оказывают нейтральный (ИАПФ), либо положительный (БРА) эффект. Наличие ЭД у мужчин является одним из факторов нарушения сексуальной активности у женщин.

Список литературы

1. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2014 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2014; 129: 28–292.
2. Здоровье-21: Основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ. Европейская серия по достижению здоровья для всех. 1999; 6: 293.
3. Сексуальное здоровье. ВОЗ, вопросы здравоохранения. http://www.who.int/topics/sexual_health/ru/ (4 March 2014).
4. Кришталь В.В., Гульман Б.Л. Сексология. Харьков: Академия сексологических исследований. 1997; 1. Нормальная сексология: 352 с.
5. Mitchell K.R., Mercer C.H., Ploubidis G.B., et al. Sexual function in Britain: findings from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). Lancet. 2013; 382: 1817–29.
6. Field N., Mercer C.H., Sonnenberg P., et al. Associations between health and sexual lifestyles in Britain: findings from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). Lancet. 2013; 382: 1830–44.

Полный список литературы находится в редакции.

Впервые опубликовано в журнале «Проблемы женского здоровья», Том 9, №2, 2014, стр. 67–74.

Актуальные вопросы лечения нефрогенной анемии



Шило В.Ю.^{1,3}, Козлова Т.В.²

¹ Кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ, г. Москва

² ДМН, лаборатория проблем тромбозов, гемостаза и патологии сосудов НИЦ I МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

³ Б. Браун Руссланд Авитум Клиникс, г. Москва

Анемия – раннее и наиболее частое осложнение хронической болезни почек (ХБП), и может встречаться на любой стадии ХБП, но чаще наблюдается на 3–5 стадиях. Частота и тяжесть анемии коррелирует с прогрессированием заболевания почек, и достигает максимальной выраженности к началу заместительной почечной терапии. Почечная, или нефрогенная анемия наблюдается у подавляющего большинства пациентов на диализе и имеет многофакторный генез, характеризующийся дефицитом продукции эндогенного эритропоэтина (ЭПО) в качестве ведущей причины, с элементами гемолиза, дефицита железа и резистентности костного мозга к действию ЭПО из-за присутствия ингибиторов эритропоэза в уремической сыворотке. Еще несколько десятилетий назад единственным методом лечения анемии у больных на гемодиализе были повторные многократные гемотрансфузии.

Переливая ежемесячно от одной до нескольких доз эритроцитарной массы гемодиализному больному, уровень гемоглобина временно удавалось поднять до 7–9 г/дл, однако при задержках с переливанием очередной порции крови его значение быстро снижалось до исходного. Наряду с риском аллергических, анафилактических и посттрансфузионных реакций, переливание крови приводило к перегрузке больных железом, распространению переносимой с кровью парентеральной вирусной инфекции (гепатиты, ВИЧ и др.) и НЛА-иммунизации больных, ухудшая результаты последующей трансплантации почки. Внедрение в клиническую практику препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) революционным образом изменило стратегию лечения нефрогенной анемии и позволило практически отказаться от гемотрансфузий в лечении стабильных пациентов на хроническом диализе. Препараты рчЭПО оказались высокоэффек-

тивными средствами коррекции почечной анемии у большинства пациентов, а наиболее частой причиной резистентности к ним оказался функциональный (реже абсолютный) дефицит железа, преодолеваемый совместным назначением рчЭПО и внутривенных препаратов железа. Первые результаты применения рчЭПО продемонстрировали, что их назначение позволяет не только устранить анемический синдром и уменьшить потребность в гемотрансфузиях, но и снизить заболеваемость и смертность больных за счет уменьшения сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений. Наряду с этим коррекция анемии препаратами рчЭПО и другими стимуляторами эритропоэза (СЭ) повышает качество жизни, улучшает когнитивные функции, физическую активность и способствует сохранению трудоспособности, как у пациентов на диализе, так и в преддиализных стадиях хронической болезни почек (ХБП), что несомненно имеет важное медико-социальное значение [4].

Стимуляторы эритропоэза I поколения

Эндогенный стимулятор эритропоэза был впервые выделен из мочи больных с апластической анемией в очень небольших количествах Miyake в 1977 г. [31]. Ф. Лин (F. Lin) расшифровал ген ЭПО в лаборатории Амджен, за этим последовало клонирование гена ЭПО Якобсом (Jacobs) в 1985 г. [19] и первое применение эпоэтина-альфа в клинике Эшбахом (Eschbach) в 1987 г. [15]. Эритропоэтины первого поколения, рчЭПО альфа и бета, по своей химической структуре были идентичны нативному ЭПО и представляли собой гликопротеид с молекулярной массой 30,4 кДа. В структуре молекулы ЭПО выделяют единую полипептидную цепочку из 165 аминокислот, подвергнутой гликозилированию с присоединением 4 сложных N-связанных углеводородных цепей (замещение 3 аспарагиновых и одного серинового участков), имеющих несколько отрицательно заряженных свободных сиаловых

остатков, определяющих активность ЭПО. Оказалось, что вырабатывается не единая гомогенная молекула, а смесь различных изоформ, определяемых по числу свободных сиаловых остатков. Это связано с тем, что гликозилирование рчЭПО является посттранскрипционным процессом и не находится под таким строгим генетическим контролем, как трансляция рчЭПО мРНК. N-связанные боковые углеводные цепи предсинтезируются различными энзимами и являются доступными для посттрансляционного добавления к полипептиду рчЭПО. Каждая изоформа обладает собственной биоактивностью. Наибольшей эритропоэтической активностью обладает изоформа 14. С другой стороны, изоформы с меньшим числом остатков сиаловой кислоты имеют большее сродство к рецептору ЭПО (ЭПО-Р), но более короткий период циркуляции. Очищенные коммерческие препараты ЭПО альфа и бета состоят из смеси изоформ от 9 до 14.

Эпоэтины альфа и бета имеют относительно небольшой период полувыведения, что диктует необходимость вводить их в фазу коррекции не реже 3 раз в неделю, и только в поддерживающую фазу лечения допускается подкожное введение 1 раз в неделю.

Подкожный способ введения рчЭПО предпочтителен, так как позволяет существенно экономить расход дорогостоящих препаратов рчЭПО: средняя недельная доза вводимого подкожно рчЭПО, необходимая в период поддерживающей терапии, примерно на 30% меньше дозировки при внутривенном способе введения. Фармакокинетические исследования подтверждают, что при подкожном введении период полувыведения используемых в нашей стране препаратов рчЭПО (эпоэтина альфа и эпоэтина бета) значительно возрастает. Хотя больным на гемодиализе и удобно вводить препараты рчЭПО внутривенно, по экономическим соображениям их следует вводить подкожно, за редким ис-

ключением плохой переносимости подкожных инъекций [27].

Аналоги рчЭПО

Первым в клинической практике стал применяться препарат эпоэтина-альфа, известный в нашей стране под торговой маркой эпрекс. Другим инновационным препаратом стал эпоэтин-бета, под торговым названием рекормон. По сути оба препарата идентичны по своему составу и содержат смесь изоформ 9–14, а различаются только по особенностям технологии производства. С конца 90-х годов появились первые воспроизведенные отечественные препараты эпоэтинов альфа, эпокрин и эритроestim. Они давно присутствуют на рынке и достаточно широко применяются в нашей стране. В последнее время к ним добавилось несколько новых препаратов эпоэтина альфа и бета (верозэпоэтин бета, эпостим). В ближайшие годы количество биоаналогов рчЭПО будет увеличиваться в связи с истечением срока патентной защиты оригинальных препаратов и сохраняющимся упрощенным порядком их регистрации в РФ. Наряду с отдельными весомыми преимуществами появления биоаналогов (низкая цена, доступность), особого внимания заслуживают вопросы безопасности их применения, поскольку биотехнологические препараты крайне сложно воспроизвести полностью биоэквивалентными [5]. Появилась и первая отечественная лекарственная форма эпоэтина альфа в удобных шприцах-тюбиках. Однако все российские биоаналоги содержат в составе препарата альбумин в качестве стабилизатора. Этим, а также присутствием цитратного буфера, вероятно объясняется большая частота жалоб на болезненность в месте инъекции при подкожном введении отечественных препаратов, поэтому в большинстве центров гемодиализа российские биоаналоги предпочитают вводить внутривенно. Многие биоаналоги отличаются неоднородностью с точки зрения распределения изоформ, в то вре-

мя как нормативные стандарты требуют соблюдения единообразия между различными партиями продукта. С учетом вышесказанного, особую тревогу вызывает вариабельность, отмеченная при сравнении различных партий одного и того же продукта. Подобные факты ранее наблюдались в странах Латинской Америки и Азии, но не в отношении отечественных препаратов рчЭПО. Однако в недавней публикации А. Шнайдера при прямом сравнении препаратов эпрекс и эральфон методом двумерного гель-электрофореза выявлены существенные различия в составе последнего, при этом препарат эральфон содержал большее количество недостаточно гликозилированных изоформ с щелочными характеристиками, что уменьшает период полувыведения препарата. Эти различия в степени гликозилирования могут вызвать неблагоприятный иммунный ответ, заключает автор публикации [6].

Нерешенные вопросы коррекции анемии: целевой гемоглобин

Согласно большинству имеющихся рекомендаций, целью лечения является повышение уровня гемоглобина до 10–12 г/дл, и это в равной степени относится к больным как в преддиализных стадиях ХБП, так и больным на диализе и после трансплантации почки. Недавно опубликованные международные рекомендации группы экспертов KDIGO (2012) предписывают начинать лечение рчЭПО лишь при снижении уровня гемоглобина до 9–10 г/дл, при этом верхняя граница для большинства пациентов определена на уровне 11,5 г/дл. В ходе более ранних исследований 80–90-х годов XX века было показано, что частичная коррекция анемии (Hb более 110 г/л) препаратами рчЭПО предотвращает и даже вызывает обратное развитие ГМЛЖ, снижает заболеваемость и смертность больных, получающих ЗПТ, и позволили предположить, что полная коррекция анемии может принести допол-

нительный благоприятный эффект. Нормализация концентрации Hb у пациентов с III–IV стадией ХБП казалась особенно привлекательной, так как у этих пациентов менее выражена патология сердечно-сосудистой системы. Многочисленные большие когортные исследования продемонстрировали, что наилучшая выживаемость больных наблюдается при уровне гемоглобина 12–13 г/дл. [23]. Эти исследования поощряли постоянно повышать верхнюю границу уровня гемоглобина. Однако когортные исследования только устанавливают ассоциации и порождают гипотезы, которые должны затем найти подтверждение в контролируемых исследованиях. Результаты 3 недавно опубликованных больших многоцентровых исследований не подтвердили гипотезу о преимуществе нормализации гемоглобина в плане профилактики сердечно-сосудистых осложнений. В ряд «негативных» исследований, не выявивших преимуществ полной по сравнению с частичной нормализацией гемоглобина, вошло исследование CREATE, в которое были включены 603 больных с 3 и 4 стадиями ХБП. В группе больных, имевших близкую к нормальной концентрацию Hb (13,0–15,0 г/дл), количество впервые возникших сердечно-сосудистых осложнений статистически значимо не отличалось от такового у больных с Hb 10,5–11,5 г/дл, при этом общее число побочных эффектов в группах было приблизительно одинаковым. У пациентов с нормальной концентрацией Hb отмечено более высокое качество жизни. В обеих группах число впервые зафиксированных сердечно-сосудистых событий оказалось меньше, чем ожидалось, но авторы подчеркивают, что отсутствие статистически значимых различий между группами объясняется не малым размером выборки, а отсутствием эффекта [13]. Очередным «негативным» исследованием стало CHOIR, в которое были включены 1432 пациента с ХПН, не находящихся на диализе, из 130 центров на территории

США, получавшие эпоэтин-α (прокрит). Конечной точкой были либо смерть больного, либо серьезные сердечно-сосудистые осложнения: инсульт, инфаркт и госпитализация в связи с сердечной недостаточностью. К окончанию исследования было зарегистрировано 222 события: 125 в группе со средней концентрацией Hb 13,5 г/дл и 97 – в группе со средней концентрацией Hb 11,3 г/дл, различия оказались статистически значимыми. Качество жизни улучшилось в обеих группах и статистически значимо не отличалось [38]. Наконец, исследование TREAT по ранней коррекции анемии у больных с диабетической нефропатией дарбэпоэтином не только не показало пользы более полной коррекции анемии, но и продемонстрировало достоверно большую частоту ОНМК в группе с более высоким уровнем гемоглобина [34], что заставило вспомнить о давнем исследовании Besarab 1998 года, в котором попытка полной коррекции анемии у больных с кардиоваскулярными заболеваниями на диализе провалилась и исследование было остановлено этическим комитетом из-за тенденции к более высокой смертности в группе с высоким уровнем гемоглобина [7]. После публикации этих исследований, FDA (США) заставило производителей рЧЭПО и других стимуляторов эритропоэза (СЭ) дополнить инструкцию к препарату специальным предупреждением об опасности превышения уровня гемоглобина свыше 12 г/дл, а группы экспертов K/DOQI и EPBG выпустили дополнение к ранее опубликованным рекомендациям, подчеркивая, что целевым уровнем гемоглобина является 11–12 г/дл, а умышленно повышать его СЭ выше 13 г/дл недопустимо (табл. 1). Однако, проблема целевого гемоглобина не так однозначна. Вторичный анализ всех 3 исследований свидетельствует, что смертность росла у тех больных, которым требовались большие дозы рЧЭПО или дарбэпоэтина. Напротив, те больные, которые хорошо отвечали на малые дозы препаратов, имели

самую низкую смертность при любом уровне гемоглобина. Было бы упрощением полагать, что анемия является единственным фактором развития либо прогрессирования ГМЛЖ у пациентов с поздними стадиями ХБП, либо получающих диализ, что подтверждается данными небольшой, но хорошо выполненной работы Н. Hampf и соавт. [18], в которой предпринята попытка комплексного патогенетического лечения 202 больных, получавших гемодиализ. Целью исследования являлась полная нормализация Hb с помощью введений эпоэтина-β, нормализация артериального давления комбинацией β-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и ингибиторов рецепторов ангиотензина, ликвидация отеков и контроль междиализной прибавки массы тела. Медиана длительности наблюдения составила 3,5 года. Сочетание полной коррекции анемии (концентрация Hb повысилась с 11,4 г/дл до 14,6 г/дл, $p < 0,001$) и комплексной терапии привело не только к регрессии ГМЛЖ, но и способствовало увеличению фракции выброса ЛЖ и уменьшению выраженности симптомов сердечной недостаточности по шкале NYHA) [18]. Трудно различить, какую роль в этом сыграла коррекция анемии, тем не менее результаты этого исследования убедительно продемонстрировали возможность полной регрессии ГМЛЖ у 70 пациентов (со 169 ± 33 до 114 ± 14 г/м², $p < 0,001$). Одно из последних исследований, CAPRIT также демонстрирует клинические преимущества полной нормализации гемоглобина. В этом рандомизированном исследовании на 128 пациентах (как минимум год после трансплантации почки) с ХБП 3–4Т (СКФ 20–50 мл/мин.) удалось продемонстрировать, что более высокий уровень гемоглобина связан с более медленным прогрессированием хронической трансплантационной нефропатии (ХТН). Пациенты были рандомизированы по целевому уровню гемоглобина 13–15 г/дл (группа А) против 10,5–11,5 г/дл (группа В).

Таблица 1. Целевой гемоглобин при ХБП

| Рекомендации | Год | Целевой Нб (г/дл) |
|--|------------|--------------------|
| NKF-DOQI [20] | 2007 | 11–12 |
| Canadian Society of Nephrology | 1999 | 11–12 |
| Japanese Society for Dialysis Therapy | 2004 | 10–11, 11–12* |
| EBPG (ERA-EDTA) [27] | 2004 | ≥11** <14 |
| EBPG (ERA-EDTA) [28] | 2009, 2010 | 11–12 <13 |
| Российские Национальные Рекомендации [1] | 2006 | 11–13,5* <12*** |
| KDIGO | 2012 | 9–11,5 |

* У молодых активных пациентов.

** Верхняя граница устанавливается индивидуально.

*** У пациентов с кардиоваскулярным риском и осложненным доступом.

К концу исследования достигнутый уровень гемоглобина в группе А против группы В был 12,9 и 11,3 г/дл, соответственно ($P<0,001$), и после 2 лет 4 (группа А) против 10 пациентов (группа В) достигли ХБП 5 ($P<0,01$). Через 1 год, уровни СКФ были $35,9\pm 17,2$ мл/мин. (гр. А) против $30,8\pm 12,1$ мл/мин. (гр. В) ($P<0,025$). При этом частота сердечно-сосудистых осложнений в группах достоверно не различалась [32].

Нерешенные вопросы коррекции анемии препаратами рчЭПО: циклические флуктуации уровня гемоглобина

Под циклическостью уровня гемоглобина подразумевают его нефизиологические спонтанные колебания, составляющие примерно 1,5 г/дл по амплитуде вверх или вниз от некой точки эквilibрации, с длительностью цикла около 8 недель. Как показали специально проведенные исследования, изучавшие вариabельность гемоглобина по времени, в течение 1 года 90% стабильных пациентов на диализе демонстрируют хотя бы 1 цикл флуктуаций гемоглобина, а в среднем число таких циклов составляет 3,3 на 1 пациента в год, со средней амплитудой в 2,5 г/дл. В другом исследовании по результатам I квартала 2000 г. больные были разделены на категории по

уровню гемоглобина (<11, 11–12 и >12 г/дл). Только 8% из нижней группы и 18% верхней группы демонстрировали стабильность уровня гемоглобина в последующем квартале [37]. Разнонаправленные флуктуации уровня гемоглобина с длительностью каждого цикла в среднем около 5 недель установлены в большом когортном исследовании по материалам из базы данных крупной цепочки диализных центров в Северной Америке, причем наибольшие осцилляции уровня гемоглобина демонстрировали пациенты с гемоглобином за пределами целевого диапазона [11]. Циклические колебания гемоглобина ассоциированы со множеством факторов, среди которых изменение дозы рчЭПО. Так, в одном из исследований показано, что на одного пациента в год приходилось в среднем 6,1 случая коррекции дозы, тем не менее, авторы сомневаются, что подобные изменения дозы рчЭПО являются определяющими в индукции циклическости гемоглобина. Иными факторами, возможно связанными с вариabельностью гемоглобина, считают госпитализации, терапию железом, нутриционный статус, наличие воспаления и особенности клинической практики в конкретном лечебном учреждении. Клиническое значение циклической вариabельности уровня гемоглобина оказалось

чрезвычайно высоким. Гилбертсон изучил данные 115 118 пациентов на гемодиализе, которым лечение препаратами рчЭПО оплачивалось по программе Medicare. В этом исследовании 90% пациентов демонстрировали циклические колебания гемоглобина, и чем длительнее больной находился в целевом диапазоне (11–12,5 г/дл), тем ниже у него был риск смертности [17]. Некоторые авторы полагают, что плохой прогноз при циклических колебаниях гемоглобина объясняется флуктуациями в доставке кислорода тканям и эпизодами ишемии миокарда, как только уровень гемоглобина значимо снижается. Таким образом, лечение препаратами рчЭПО короткого действия, которые необходимо вводить 3 раза в неделю, является обременительным для пациентов и медицинского персонала, нагрузка на который постоянно растет. С учетом эпидемиоподобного роста заболеваемости ХБП во всем мире и постоянно растущем числе больных, требующих диализа, возникает клиническая потребность в препаратах с более удобным режимом введения. Другим аргументом в пользу создания препаратов более длительного действия является упомянутая вариabельность гемоглобина, когда его уровень нередко выходит за пределы целевого диапазона. Это требует постоянно пересматривать

дозу рчЭПО, что также увеличивает нагрузку на персонал. По крайней мере, частично эти флуктуации гемоглобина объясняют использованием препаратов с коротким периодом действия. Таким образом, появление препаратов длительного действия было предопределено реальными клиническими нуждами в подобных лекарственных средствах.

Препараты длительного действия

При создании дарбэпоэтина альфа, стимулятора эритропоэза (СЭ) II поколения, принималось во внимание, что чем больше в изоформе цепей гликозилирования и свободных сиаловых остатков, тем сильнее ее эритропоэтические свойства вследствие удлинения периода полувыведения. Так как наибольшее число сиаловых остатков в молекуле рчЭПО несли 3 N-концевые углеводородные цепи, методом сайт-направленного мутагенеза к базовой молекуле рчЭПО были присоединены еще 2 дополнительные углеводородные цепи, тем самым их общее число возросло до 5, а число сиаловых остатков с 14 доведено до 22. В результате была создана новая молекула дарбэпоэтина альфа с возросшей массой с 30,4 до 37,1 кДа и увеличенным содержанием углеводов с 40% до примерно 52%. Дарбэпоэтин альфа имеет меньшее сродство к рецептору, чем ЭПО альфа или бета, что перевешивается его возросшей активностью и более длительной циркуляцией. Так, период полувыведения дарбэпоэтина альфа при внутривенном введении по сравнению с эпоэтином альфа (8,5 часов) увеличен в 3 раза и составляет 25,3 часа; при подкожном введении время полувыведения дарбэпоэтина вдвое превышает показатель эпоэтина альфа (48 против 24 часов). Такие фармакологические свойства позволяют вводить дарбэпоэтин существенно реже, чем эпоэтины короткого действия. Его эффективность доказана при введении 1 раз в неделю в фазе коррекции и 1 раз в 2 недели в под-

держивающей фазе у большинства пациентов как на диализе, так и в преддиализных стадиях ХБП [3]. Попытки более редкого введения дарбэпоэтина альфа у пациентов на диализе (1 раз в мес.) не оправданы, как показали результаты сравнительного контролируемого рандомизированного исследования PATRONUS [9]. В этом исследовании только мирцера обеспечивала стабильный уровень гемоглобина, в группе аранеспа при введении 1 раз в мес. уровень гемоглобина снижался даже несмотря на увеличение его дозы. Препарат мирцера стал первым представителем нового класса СЭ III поколения – так называемый активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия. Создатели препарата справедливо посчитали, что возможности гипергликозилирования молекулы ЭПО для существенного удлинения времени ее циркуляции уже исчерпаны, и использовали иной, новаторский подход. В его основу легла идея, что период полувыведения можно удлинить, если к активному веществу (в данном случае эпоэтину бета) присоединить большую молекулу, которая будет замедлять его клиренс. В результате удалось синтезировать новый препарат, в котором большая полимерная цепочка метоксиполиэтиленгликоля интегрирована с эпоэтин бета через амидные связи между N-терминальными аминокислотными аланина и C-терминальными концами аминокислот лизина с помощью кислотного линкера (сукцимидилбутановой кислоты), используя нанотехнологии [33]. Так как масса полимера составляет примерно 30 кДа, молекулярная масса нового препарата оказалась вдвое выше (60 кДа), чем у эпоэтина бета (30,4 кДа). Мирцера имеет принципиальные различия от СЭ I и II поколения в плане взаимодействия с рецептором эпоэтина (Р-ЭПО) и фармакокинетическими характеристиками. В сравнении с эпоэтином бета, Мирцера демонстрирует низкое сродство к рецептору, легко диссоциирует после взаимодействия с растворимым Р-ЭПО

и обладает низкой активностью в отношении пролиферации клеток *in vitro*. Полагают, что связь Мирцеры с рецептором настолько непрочная, что не позволяет ему осуществить захват и интернализацию препарата, поэтому повторяющиеся стимуляция, активация и диссоциация с Р-ЭПО обуславливают длительную активность и больший период выведения. Другими словами, как и в случае с дарбэпоэтином альфа, более слабое взаимодействие с рецептором значительно перевешивается большей стабильностью *in vivo* и более длительной стимуляцией Р-ЭПО [2]. Как и ранее при пегилировании других лекарственных биопротеинов, время полувыведения Мирцеры многократно увеличилось и составило 130 часов, что примерно в 6 раз больше, чем у дарбэпоэтина альфа при в/в введении, что подтверждает осуществимость гипотезы более редкого введения препарата и удлинения интервалов между инъекциями [20, 29]. Путь введения Мирцеры практически не оказывает влияния на скорость ее элиминации, и периоды полувыведения при п/к и в/в введении примерно равны, что безусловно является еще одним достоинством Мирцеры и дает врачу возможность выбора более удобного способа назначения (на гемодиализе – в/в, преддиализный период, перитонеальный диализ и трансплантации – п/к). Программа клинических исследований Мирцеры была обширной и насчитывала 4 исследования II [11,35] и 6 исследований III фазы. Всего в исследованиях было набрано 2700 пациентов. Препарат изучался у ЭПО-наивных пациентов с преддиализными стадиями ХБП и на диализе (исследования ARCTOS, AMICUS), в фазе коррекции и поддерживающей терапии, при внутривенном и подкожном введении, при сравнении с короткими эпоэтинами и дарбэпоэтином, а также исследования конверсии с ССА на мирцеру (MAXIMA, PROTOS, STRIATA, RUBRA) [8]. В исследованиях ARCTOS и AMICUS продемонстрировано, что мирцера, на-

Таблица 2. Фармакокинетика СЭ

| Препарат | Популяция | Средний (\pm SE) период полувыведения, ч. | |
|-------------------|-----------------------------------|--|------------------|
| | | внутривенно | подкожно |
| Эпоэтин альфа | Здоровые лица ¹ | 6,8 \pm 0,6 | 19,4 \pm 2,5 |
| Эпоэтин бета | Здоровые лица ¹ | 8,8 \pm 0,5 | 24,2 \pm 2,6 |
| Дарбэпоэтин альфа | Диализные пациенты ² | 25,3 \pm 2,2 | 48,8 \pm 5,2 |
| Мирцера | Пациенты с ХБП ^{3,*} | – | 69,6 (29,8)** |
| | Здоровые лица ⁴ | 133,0 \pm 9,8 | 137,0 \pm 21,9 |
| | Диализные пациенты ^{4,5} | 134,0 \pm 19,0 | 139,0 \pm 20,0 |

¹ Halstenson et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 1991; 50: 702–712; ² Macdougall et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 1999; 10: 2392–2395; ³ Padhi et al. // Clin. Pharmacokinet. – 2006; 45: 503–510; ⁴ Macdougall et al. // Am. J. Kidney Dis. – 2006; 47: 41; ⁵ Macdougall et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005; 16: 759;

* Пациенты с ХБП не на диализе; **Среднее (SD).

значаемая в фазе коррекции 1 раз в 2 недели в/в столь же эффективна, как эпоэтин, вводимый в/в 3 раза в неделю, или дарбэпоэтин, вводимый 1 раз в неделю, обеспечивая предсказуемую и контролируемую коррекцию анемии как у преддиализных больных, так и у пациентов на диализе [23,30]. В исследованиях MAXIMA (n=673, в/в введение) и PROTOS (n=572, п/к введение) на протяжении 1 года мирцера, вводимая 1 раз в мес., эффективно поддерживала стабильный уровень гемоглобина, ранее достигнутый введением эпоэтина 1–3 раза в неделю [26, 39]. Как показал сводный анализ 4 исследований поддерживающей фазы, при лечении мирцерай требовалось реже корректировать дозу на всех этапах терапии, чем при лечении препаратом сравнения ($P<0,0001$). Совсем недавно завершено первое Российское пострегистрационное исследование препарата мирцера по зонтичному протоколу UMBRELLA «Поддерживающая терапия анемии С.Е.Р.А 1 раз в месяц у пациентов с ХБП, получающих диализ». В исследование вошли 200 пациентов, рандомизированные в 20 диализных отделениях РФ, из которых 178 полностью закончили протокол. Дизайн исследования предусматривал прямую конверсию с эпоэтинов короткого действия (n=176) и дарбэпоэтина (n=2) на мирцеру с введением 1 раз в месяц. Результаты исследования продемонстрировали, что мирцера,

вводимая 1 раз в месяц, удерживает стабильный уровень гемоглобина в пределах заданного целевого диапазона (10,5–12,5 г/дл), при этом медиана дозы препарата оставила 120 мкг и практически не изменялась в ходе исследования. По профилю безопасности достоверных различий по числу побочных и серьезных побочных эффектов с препаратами сравнения не было. Таким образом, мирцера, вводимая 1 раз в месяц, эффективно и безопасно поддерживает стабильный уровень гемоглобина у пациентов на программном гемодиализе. Сходные результаты получены в недавно опубликованном исследовании MIRACEL в рамках международного протокола UMBRELLA, выполненного в Германии [16]. Оба протокола вошли в сводный анализ 9 постмаркетинговых исследований 4-й фазы, в которых Мирцера продемонстрировала стабильность уровня гемоглобина независимо от запланированного целевого уровня гемоглобина [40]. В исследование CORDATUS мирцеру вводили 1 раз в месяц в фазу коррекции пациентам с преддиализной ХБП 3–4, а препаратом сравнения был дарбэпоэтин, вводимый 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели. В результате пациенты в обеих группах демонстрировали подъем уровня гемоглобина до целевого, при этом достоверных различий по уровню гемоглобина или показателям его стабильности между группами не было. Авторы

исследования делают вывод, что введение мирцеры 1 раз в месяц эффективно не только в фазу поддерживающей терапии, но и фазу коррекции у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе [10].

Перспективы лечения нефрогенной анемии

К новому классу СЭ относятся ЭПО-миметики, химически синтезированные пептиды, относительно небольшие молекулы, обладающие способностью стимулировать эритроидные рецепторы. Один из первых препаратов этого класса, пегинесатид (ранее известный как гематид), успешно прошел III фазу клинических исследований на диализе (исследования EMERALD 1 и 2) и преддиализной ХБП (PEARL 1 и 2). К достоинствам этого препарата относится то обстоятельство, что даже в случае образования к нему антител последние не будут активны в отношении эндогенного эритропоэтина, а значит риск PRCA¹ отсутствует. Эпомиметики оказались эффективными в лечении рчЭПО-индуцированной PRCA в пилотных исследованиях [14], однако после начала широкого клинического применения в США вызывали такие серьезные побочные

¹ PRCA – pure red cell aplasia, – истинная красноклеточная аплазия костного мозга, аутоиммунное заболевание, вызванное образованием перекрестных антител к рчЭПО, атакующих эндогенный эритропоэтин.

эффекты, как анафилактические реакции, в связи с чем пегинсатид был добровольно отозван с американского рынка компанией Такеда, его коммерческие продажи прекращены. Продолжаются клинические испытания II и III фазы стабилизатора молекулы HIF² в виде таблеток для приема внутрь. Механизм его действия заключается в ингибировании фермента пролилгидралазы, расщепляющего молекулу данного фактора, что в конечном итоге ведет к накоплению HIF и активации экспрессии гена ЭПО.

² HIF – hypoxia induced factor, – фактор, вызываемый гипоксией.

Заключение

Применение СЭ позволяет отказаться от гемотрансфузий, улучшает качество жизни и толерантность к физическим нагрузкам, уменьшает выраженность ГМЛЖ, и может замедлять прогрессирование хронической трансплантационной нефропатии. Однако, наряду с этим, применение СЭ, сопровождающееся превышением рекомендуемых целевых значений уровня гемоглобина >12 г/дл, ведет к повышению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, особенно у резистентных к лечению пациентов, требующих больших доз СЭ. Не-

обходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение безопасности повышения уровня гемоглобина выше целевого отдельным группам пациентов (молодым, физически активным) при условии хорошего ответа на небольшие дозы СЭ. К нерешенным вопросам относят оценку состояния обмена железа и целевые индикаторы внутривенной ферротерапии. В ближайшем будущем ожидается внедрение в широкую клиническую практику стимуляторов эритропоэза нового поколения, обладающих еще большими удобствами применения для больных и медицинского персонала.

Список литературы

1. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. Анемия 2006; №3: 3–19.
2. Шило В.Ю. Активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия – новый подход к оптимизации лечения нефрогенной анемии. Клин. Фармакология и терапия. 2009. №5. С. 58–62.
3. Шило В.Ю. Новый эритропоэзстимулирующий препарат Аранесп (дарбэпоэтин альфа) в коррекции анемии почечного генеза. Нефрология и диализ. 2007 г., Т. 9, №3, С. 1–9.
4. Шило В.Ю., Хасабов Н.Н. Анемия при хронической болезни почек. Лечащий врач, №1. 2008. С. 25–31.
5. Шило В.Ю. Биоаналоги в лечении анемии при хронической болезни почек: потенциальная польза или неоправданный риск? Лечащий врач, 2007, №9–10, С. 56–64.
6. Шнайдер А. Сопоставление распределения изоформ фармацевтических препаратов эритропоэтина с использованием двумерного гель-электрофореза. Клиническая нефрология, №2, 2010.
7. Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K., et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med 1998; 339: 584–590
8. Canaud B., Mingardi G., Braun J. et al. On behalf of the STRIATA Study Investigators. Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study // Nephrol Dial. Transplant. 2008, Aug 26. [Epub ahead of print] PMID: 18586762.
9. Carrera F., Lok C.E., de Francisco A., Locatelli F., Mann J.F., Canaud B., Kerr P.G., Macdougall I.C., Besarab A., Villa G., Kazes I., Van Vlem B., Jolly S., Beyer U., Dougherty F.C.; PATRONUS Investigators. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycolepoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. Nephrol Dial Transplant. 2010 Dec; 25(12): 4009–17.
10. Castela et al. Oral presentation Su057. Congress ERA-EDTA, Munich, 2010.
11. Collins A.J., Brenner R.M., Ofman J.J. et al. Epoetin alfa use in patients with ESRD: an analysis of recent US prescribing patterns and hemoglobin outcomes // Am. J. Kidney. Dis. 2005; 46(3): 481–488.
12. De Francisco A.L., Sulowicz W., Klinger M. et al. BA16260 Study Investigators. Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A.) administered at extended administration intervals corrects anaemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: a randomised, multicentre, multiple-dose, phase II study // Int. J. Clin. Pract. 2006; 60(12): 1687–1696. Erratum in: Int. J. Clin. Pract. 2007; 61(10): 1776–1777.
13. Drueke T.B., Locatelli F., Clyne N., et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 2006; 355(20): 2071–2084.
14. Eckardt K.U., Macdougall I.C., Froissart M., et al. Successful treatment of anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia with Hematide™. Nephrol Dial Transplant 2008; 1(Suppl 2):i216. (abstract).
15. Eschbach W., Egrie J.C., Downing M.R. et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial // N. Engl. J. Med. 1990; 4; 323(14): 999–1000.
16. Fliser D., Kleophas W., Dellanna F. et al. Evaluation of maintenance of stable haemoglobin levels in haemodialysis patients converting from epoetin or darbepoetin to monthly intravenous C.E.R.A.: the MIRACEL study.// Curr Med Res Opin. 2010 May; 26(5): 1083–9.
17. Gilbertson D.T., Ebben J.P., Foley R.N. et al. Hemoglobin level variability: associations with mortality // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. // 2008; 3(1): 133–138.
18. Hampl H., Hennig L., Rosenberger C., et al. Effects of optimized heart failure therapy and anemia correction with epoetin beta on left ventricular mass in hemodialysis patients. Am J Nephrol 2005; 25(3): 211–20.

19. Jacobs K., Shoemaker C., Rudersdorf R. et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin // *Nature*. 1985; 6; 313(6005): 806–810.
20. Jarsch M., Brandt M., Lanzendörfer M. et al. Comparative erythropoietin receptor binding kinetics of C.E.R.A. and epoetin-beta determined by surface plasmon resonance and competition binding assay // *Pharmacology*. 2008; 81: 63–69.
21. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease, 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(3): 471–530.
22. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(5 Suppl 3): S16–18.
23. Klinger M., Arias M., Vargemezis V. et al. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial (AMICUS) // *Am. J. Kidney Dis*. 2007; 50(6): 989–1000.
24. Kupcová V., Sperl J., Pannier A. et al. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics and haematological response of C.E.R.A. // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24(7): 1943–1950.
25. Lacson E. Jr., Ofsthun N., Lazarus J.M. Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD // *Am. J. Kidney Dis*. 2003; 41(1): 111–124.
26. Levin N.W., Fishbane S., Valdés Cañedo F. et al. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA) // *Lancet*. 2007; 370: 1415–1421.
27. Locatelli F., Aljama P., Bárány P., et al., European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 2): ii1–47
28. Locatelli F., Aljama P., Canaud B., Covic A., De Francisco A., Macdougall I.C., Wiecek A., Vanholder R.; Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Sep; 25(9): 2846–50. Epub 2010 Jun 29.
29. Macdougall I.C., Robson R., Opatrna S. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 1: 1211–1215.
30. Macdougall I.C., Walker R., Provenzano R. et al. ARCTOS Study Investigators. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2008; 3(2): 337–347.
31. Miyake T., Kung C.K., Goldwasser E. Purification of human erythropoietin // *J. Biol. Chem*. 1977; 10; 252(15): 5558–5564.
32. Oral A. The complete correction of post-transplant anemia reduces the rate of progression of chronic allograft nephropathy. *American Journal of Transplantation*. 2010; 10: p. 141.
33. Panchapakesan U., Sumual S., Pollock C. Nanomedicines in the treatment of anemia in renal disease: focus on CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) // *Int. J. Nanomedicine*. 2007; 2(1): 33–38.
34. Pfeiffer M.A., Burdmann E.A., Chen C.Y., et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019–2032.
35. Provenzano R., Besarab A., Macdougall I.C. et al. BA 16528 Study Investigators. The continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) corrects anemia at extended administration intervals in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a phase II study // *Clin. Nephrol*. 2007; 67(5): 306–317.
36. Regidor D.L., Kopple J.D., Kovesdy C.P. et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 17: 1181–1191.
37. Singh A.K., Fishbane S. The optimal hemoglobin in dialysis patients: a critical review // *Semin Dial*. 2008; 21(1): 1–6. Review.
38. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L., et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Eng J Med* 2006; 335: 2085–2098.
39. Singh A.K., Milford E., Fishbane S. et al. Managing anemia in dialysis patients: hemoglobin cycling and overshoot // *Kidney Int*. 2008; 74(5): 679–683.
40. Sulowicz W., Locatelli F., Ryckelynck J-P. et al. On behalf of the PROTOS study investigators. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2007; 2: 637–646.
41. Dellanna F., Dickenmann M., Correa-Rotter R., Iatrou C., Shilo V.Y., Sulkova S., Fort J., Duman S., Locatelli F. C.E.R.A. Once-Monthly Maintains Stable Hemoglobin Values in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis: A Pooled Analysis of Nine Trials Conducted in a Real-World Setting. Abstract FR-PO1605// JASN Abstract Supplement ASN Kidney Week 2011, November 8–13, 2011. Philadelphia, PA, USA.

Мужское бесплодие. Генетические аспекты



Тавокина Л.В.

Молекулярно-цитогенетическая лаборатория Медицинского центра ООО «Исида-IVF», г. Киев

В данном обзоре представлены данные о некоторых генетических факторах мужского бесплодия и рассмотрены методы, которые могут быть использованы для его диагностики. Среди генетических факторов выделяют изменения генетического аппарата на уровне гена (мутации), хромосом (хромосомные aberrации), тотальной ДНК (дисперсия хроматина и фрагментация ДНК). Кроме стандартных цитогенетических методов обследования, спермограммы и ДНК-диагностики, существует ряд молекулярно-цитогенетических методов, таких как FISH, TUNEL, SCSA, SCGE, SCD. Углубленное изучение спермы бесплодных мужчин на нескольких уровнях организации генетического материала позволит оценить информативность каждого метода отдельно и в комплексе, а также разработать оптимальный алгоритм для проведения диагностики с целью выбора наиболее эффективного метода лечения мужского бесплодия.

Актуальность проблемы

Согласно статистике, в нашей стране около 15% пар, находящихся в браке, имеют проблемы с зачатием ребенка. По данным ВОЗ, 15% – это предел, за которым бесплодие становится социальной проблемой. Считается, что если при регулярной половой жизни без контрацепции беременность не наступает в течение года, необходимо начинать обследование и, возможно, лечение супругов. С чего же начать обследование пациентов? Это определяется тем, какой тип бесплодия будет диагностирован у супружеской пары. На сегодня основные формы бесплодия установлены.

Бесплодие является первичным, если беременности никогда не было, и вторичным, если у женщины была хотя бы одна беременность, какой бы исход она не имела (роды, внематочная беременность, выкидыш и т.д.).

При женском бесплодии выделяют несколько форм: трубное, перитонеальное, трубно-перитонеальное, эндокринное, связанное с эндометриозом бесплодие, иммунологическое, психологическое и т.д. Сочетание у женщины нескольких причин бесплодия получило название «сочетанное бесплодие». Сочетанное бесплодие надо отличать от комбинированного, при котором и мужчина, и женщина имеют проблемы с репродуктивным здоровьем. Помимо этих форм выделяют еще такую форму, как идиопатическое бесплодие, или бесплодие неясного генеза, которое наблюдается среди абсолютно здоровых и хорошо совместимых супружеских пар.

Когда женщина на протяжении определенного времени не может забеременеть, она обращается за консультацией к доктору. Если же оказывается, что она вполне здорова и может иметь ребенка, тогда акушер-гинеколог рекоменду-

ет пройти обследование супругу. Однако не каждый мужчина готов спокойно признать, что ему необходима медицинская консультация и помощь.

На сегодня установлено, что причины мужского бесплодия так же, как и женского, очень разнообразны. В числе причин мужского бесплодия рассматриваются эякуляторные, сексуальные, анатомические изменения в строении половых органов, эндокринные расстройства, воспалительные процессы, иммунологический фактор, различные нарушения сперматогенеза, факторы внешней среды и многое другое. На сегодня в структуре причин бесплодного брака мужское бесплодие занимает до 40%, и ему должно быть уделено такое же пристальное внимание, как и женскому.

В настоящей работе сделан акцент на генетических аспектах мужского бесплодия. Рассмотрение этой проблемы необходимо

проводить в двух плоскостях: способность половых клеток мужчин к зачатию ребенка и способность развития зародыша после зачатия.

Известно, что генетические факторы обуславливают по крайней мере 30–50% всех случаев тяжелых форм бесплодия у мужчин. Сперматогенез является сложным биологическим процессом, который зависит от точно контролируемого каскада активации и деактивации определенных генов. Результатом работы этих генов является процесс созревания сперматозоидов из клеток-предшественников (сперматогониев). У человека в этот процесс вовлечено более 2000 генов. По причине генетических нарушений могут возникнуть разные по своей этиологии и степени тяжести формы бесплодия: от незначительных нарушений сперматогенеза до полной дисфункции гонад.

Среди генетических факторов мужского бесплодия выделяют три основных: изменения генетического аппарата на уровне хромосом (хромосомные aberrации), на уровне гена или группы генов (мутации), на уровне тотальной ДНК (дисперсия хроматина и фрагментация ДНК). Вот почему кроме стандартных морфологических, биохимических тестов при мужском бесплодии рекомендовано применять молекулярно-цитогенетические и молекулярно-генетические методы, которые позволяют оценить состояние генетического аппарата соматических и половых клеток у мужчин.

Цитогенетический анализ, или кариотипирование

Это исследование позволяет увидеть изменения на уровне хромосом в соматических клетках (например, лимфоциты крови) и определить с конституциональными особенностями пациента. Многими работами показано, что среди мужчин с бесплодием и нарушением сперматогенеза в 5–15% случаев обнаруживают хромосомные изменения, числовые или структурные. При этом аномалии

гоносом (половых хромосом X и Y) составляют 75%, а аутосом (неполовых хромосом) – 25% [2]. Наиболее распространенными являются синдромы Клайнфельтера (кариотип 47, XXY; частота 1,5 на 1000 новорожденных), дисомия Y (кариотип 47, XYY; частота 1 на 1000 новорожденных).

Внешние половые органы у таких пациентов, как правило, сформированы по мужскому типу; для них характерен микроорхизм, который является одним из важнейших клинических критериев данных синдромов. Объем эякулята редко достигает 1,5 мл, проявляется азооспермия. При выявлении олигозооспермии целесообразно проведение молекулярно-цитогенетического (FISH-теста) исследования клеток эякулята для выявления мозаичной формы синдромов. При мозаичной форме с преобладанием клона 46,XY описаны фертильные мужчины, хотя они, как правило, имеют повышенную частоту специфических и неспецифических хромосомных aberrаций (поломок) в сперматозоидах [3]. При диагностике у пациента азооспермии, но с присутствием клеток-предшественников сперматозоидов в яичках возможно применение методов искусственного оплодотворения с забором генетического материала непосредственно из яичка путем биопсии. Описано рождение здоровых детей, зачатых таким образом. На данный момент также возможно использование метода преимплантационной генетической диагностики для выбора эмбрионов с нормальным набором хромосом до эмбриотрансфера в цикле экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Частота структурных хромосомных aberrаций в кариотипах мужчин с бесплодием различна в разных исследованных выборках и колеблется в пределах 1,6–4,2% [2, 4]. По данным других авторов [5], в группе пациентов – кандидатов на оплодотворение *in vitro* методом ICSI (внутрицитоплаз-

менная инъекция сперматозоида, ИКСИ) этот показатель достигает 13,1%. В последнем случае показаниями для цитогенетического обследования служили мужской фактор бесплодия и неудачные попытки ЭКО.

У мужчин с бесплодием встречаются кариотипы с хромосомными aberrациями типа сбалансированных перестроек: транслокации (робертсоновские и реципрокные), маркерные хромосомы, инверсии. По данным литературы, если популяционная частота, например, таких сбалансированных транслокаций не превышает 0,1%, то их частота в группах мужчин и женщин с репродуктивными проблемами достигает 3,0–6,2 и 0,7–9,8% соответственно [5]. Из числа сбалансированных перестроек в кариотипах мужчин чаще всего обнаруживается дериватная (производная) хромосома, которая образовалась в результате транслокации между 13-й и 14-й хромосомами – *der* (13;14) (q10;q10) [6, 7]. Важно знать, что сбалансированные перестройки хромосом при их формировании не приводят к потере или добавлению генетического материала, а только к перемещению его в пределах генома. Их носители, как правило, фенотипически нормальны и здоровы, но имеют риск рождения ребенка с хромосомной патологией. Напротив, присутствие несбалансированной перестройки (делеции и дупликации) в кариотипе пациента меняет дозовое соотношение генов, поэтому их носительство сопряжено с существенными отклонениями от нормы.

Молекулярно-цитогенетические методы

Метод FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*) – это метод молекулярной цитогенетики, с помощью которого можно точно идентифицировать конкретную хромосому или ее части. Это является особенно важным при диагностике хромосомных микроаномалий: микроделеции/микродупликации (метод сравни-

тельной геномной гибридизации, или CGH), не выявляемых традиционным кариотипированием микроделеционных синдромов, мозаицизма хромосом и многого другого. Метод FISH широко используется для исследования интерфазных ядер половых клеток (сперматозоидов) на предмет обнаружения численных хромосомных нарушений (анеуплоидий). Такие аномалии могут встречаться у мужчин как с нормальным кариотипом, так и с измененным, однако с разной частотой. Доказано, что в последней группе их частота выше [8].

Молекулярно-генетические методы

Эти методы необходимо использовать для исключения мутаций на уровне гена или группы генов (AZF-локус, мутации гена CFTR, определение количества CAG-повторов в гене AR, связанных с изменением чувствительности к андрогенам, и многие другие).

Делеции AZF-локуса. Помимо аномалий кариотипа наиболее частой генетической причиной бесплодия у мужчин являются делеции Y-хромосомы, захватывающие локус AZF (Azoospermia factor region – область фактора азооспермии). Делеции AZF-локуса связаны с различной степенью нарушения сперматогенеза – от умеренного снижения его активности (гипосперматогенез) до практически полного отсутствия половых клеток в семенных каналах – синдром «только клетки Сертоли».

В 1996 г. Vogt и соавт. на основе полученных данных о локализации и размере делеций предложили выделить в локусе хромосомы Yq11.21-q11.23 три неперекрывающихся субрегиона: AZFa, AZFb и AZFc [9]. В настоящее время для мужчин с тяжелой формой олигозооспермии единственным эффективным методом преодоления бесплодия является ИКСИ, а для пациентов с азооспермией – ИКСИ в соче-

тании с извлечением тестикулярных сперматозоидов с помощью ТЕЗА или ТЕЗЕ. В настоящее время использование репродуктивных технологий позволяет иметь собственных детей мужчинам-носителям микроделеции Y-хромосомы. Однако существует риск передачи данной микроделеции Y-хромосомы мальчикам (в 100% случаев), а также повышенный риска рождения детей с мозаицизмом 45,X/46,XY (т.е. с синдромом Тернера, смешанной дисгенезией гонад или другой формой гермафродитизма) [10].

Согласно данным В.Б. Черных с соавт. [10], с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в группе мужчин с азооспермией микроделеции были обнаружены у 12,7%, а в группе с олигозооспермией тяжелой степени – в 8% случаев. Причем в некоторых случаях отсутствие субрегионов AZFb и AZFc было обусловлено наличием макроделеций – терминальных делеций длинного плеча Y-хромосомы с точками разрыва в локусе Yq11.2, которые можно было видеть при цитогенетическом анализе. Частота микроделеций Y-хромосомы равна примерно 1 на 1000–1500 мужчин. Исследования ДНК Y-хромосомы показали ее высокую полиморфность [11]. Основной причиной высокой частоты микроделеций Y-хромосомы являются ее нестабильность и склонность к потере генетического материала.

Принято рекомендовать определение кариотипа и анализ микроделеций Y-хромосомы всем мужчинам с бесплодием при количестве сперматозоидов в эякуляте менее 5 млн/мл, а также мужчинам из супружеских пар, которым планируется программа ЭКО или ИКСИ. По результатам генетических тестов и медико-генетического консультирования оценивается степень риска рождения детей с нарушением репродуктивной функции. Также для оценки характера

происхождения Y-микроделеций (мутация *de novo* или унаследованная) необходимо молекулярно-генетическое обследование отца, братьев и других мужчин семьи пробанда.

Мальчики же, рожденные после применения ИКСИ у отцов с микроделециями в Y-хромосоме, подлежат диспансерному наблюдению для оценки их фертильного статуса.

Мутации гена CFTR. Трансмембранный регулятор муковисцидоза (англ. CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) – это белок, участвующий в транспорте ионов хлора через мембрану клетки. Такое же название имеет ген, кодирующий этот белок. Наличие мутаций в обеих копиях гена CFTR ведет, как правило, к развитию самого распространенного наследственного аутосомно-рецессивного моногенного заболевания – муковисцидоза, а также может быть причиной мужского бесплодия [12]. Ген CFTR человека расположен на длинном плече хромосомы 7 в области q31. На данный момент известно более 900 видов различных мутаций гена CFTR. Около 70% случаев заболевания муковисцидозом обусловлено делецией трех пар оснований, кодирующих аминокислоту фенилаланин в 508-м положении трансмембранного регуляторного белка – $\Delta F508$ (?F508). Помимо этого, наблюдаемая у мужчин обструктивная азооспермия в 25% случаев является следствием одностороннего или двустороннего врожденного отсутствия семявыносящих протоков, которое возникло по причине мутаций в гене CFTR. Поэтому скрининг перед процедурой ИКСИ обязательно включает молекулярно-генетические исследования этого гена. Для диагностики данной мутации используется метод ПЦР в реальном времени.

Делеция в SRY-локусе. В генетической детерминации развития по мужскому типу, формирова-

нии яичек, процессов сперматогенеза особо важен ген SRY (Sex-determining Region Y), который расположен в коротком плече Y-хромосомы (Yp11.3). Именно в этом гене обнаружено наибольшее количество мутаций, связанных с дисгенезией гонад и/или инверсией пола. При отсутствии участка хромосомы, содержащего ген SRY, или мутации в указанном гене фенотип будет женский при мужском кариотипе 46,XY (синдром Свайера). Напротив, при женском кариотипе 46,XX, но в присутствии встроеного в результате транслокации в X-хромосому или даже аутоному локуса с геном SRY фенотип будет мужским (синдром де ля Шапеля). Но такие мужчины, как правило, бесплодны. Тестирование на наличие SRY-локуса можно проводить FISH-методом, а мутации в этом локусе выявляются методами ПЦР в дополнение, конечно, к традиционному кариотипированию.

Ген, кодирующий андрогенный рецептор. Другим определяющим фактором мужского бесплодия является нарушение гормональной регуляции сперматогенеза, ключевую роль в котором играют мужские половые гормоны андрогены. Они взаимодействуют со специфическими андрогеновыми рецепторами, определяя развитие мужских половых признаков и активируя сперматогенез. Для гена андрогеновых рецепторов характерно наличие последовательности повторов CAG (цитозин – аденин – гуанин). Ген, кодирующий андрогенный рецептор, находится в X-хромосоме. Андрогеновые рецепторы содержатся в клетках семенников, простаты, кожи, клетках нервной системы и других тканей. От количества повторов в гене андрогенового рецептора зависит чувствительность рецептора к тестостерону, причем связь обратно пропорциональная: чем больше повторов, тем рецептор менее чувствительный. При увеличенном количе-

стве CAG-повторов у мужчин возрастает риск развития олиго- и азооспермии. Верхней границей нормы для определения риска генетической предрасположенности к гормонозависимому нарушению сперматогенеза является 23 CAG-повтора. По некоторым источникам, диапазон 20–26 повторов считается относительной нормой [13].

Таким образом, при планировании беременности комплексное генетическое тестирование на хромосомные и основные генные мутации помогает выявлять проблемы по мужской линии, не выявляемые другими тестами (биохимическими, цитологическими, иммунологическими и т.д.), и принять решение о тактике лечения пациента.

Фрагментация тотальной ДНК

В последние годы накапливается все больше данных о том, что кроме хромосомных и генных мутаций значительную роль в проблеме бесплодия играет изменение структуры самой ДНК сперматозоидов. Широкую популярность приобрела гипотеза о том, что снижение репродуктивной функции иногда связано с патологическим состоянием общей ДНК сперматозоидов (фрагментированность – наличие одноцепочечных и двухцепочечных разрывов ДНК, неправильная упаковка хроматина и др.). Поскольку в норме ДНК должна иметь определенную конформацию, химическую и физическую структуру, то любое незначительное повреждение ДНК или ее упаковки может привести к неправильному развитию событий после проникновения такого дефектного сперматозоида в яйцеклетку [14]. Важным является то, что не всегда дефектный сперматозоид внешне выглядит патологическим. Еще не доказана связь между состоянием ДНК сперматозоида и показателями спермограммы. А это особенно важно при проведении процеду-

ры ИКСИ, поскольку сперматозоиды, которые подбираются для цикла на основе нормальной морфологии, могут иметь повреждение на уровне молекулы ДНК. По многочисленным данным литературы, снижение количества спермиев с поврежденной ДНК существенно повышает шансы получить беременность, которая нормально развивается [15, 16]. И наоборот, сперматозоид с фрагментированной ДНК может оказывать влияние на ранние этапы эмбрионального развития, особенно на формирование бластоцисты. Такая беременность замирает на ранних этапах развития зародыша.

С целью исследования состояния тотальной ДНК (дисперсии хроматина и фрагментации ДНК) используют методы TUNEL (Terminal uridine deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling), SCSA (sperm chromatin structural assay), SCGE (Single Cell Gel Electrophoresis), SCD (sperm chromatin dispersion). В норме содержание сперматозоидов, несущих фрагментированную ДНК, не должно превышать, по данным разных авторов, 20–30%.

Патофизиологические механизмы, ведущие к фрагментации ДНК, не вполне ясны. Предполагается, что их причиной могут быть нерепарированные повреждения ДНК, дефекты ремоделинга хроматина, возникающие в ходе сперматогенеза, окислительные процессы и апоптоз (программируемая гибель клетки). Сперматозоиды чрезвычайно чувствительны к апоптотическим стимулам, таким как высокие дозы химиотерапии, к генотоксическим факторам окружающей среды (например, курение) и др.

Подходы к преодолению повышенной фрагментации в сперматозоидах человека только начинают разрабатываться [17]. На сегодня известны следующие:

- технология обработки спермы, которая способствует обогащению образца клетками с интактной нормаль-

- но упакованной ДНК;
- преодоление высоких показателей фрагментации ДНК в эякуляторных сперматозоидах с помощью замещения их тестикулярными сперматозоидами со значительно более низкими показателями;
- использование антиоксидантной терапии;
- донация сперматозоидов при плохом качестве blastocyst и неудачных циклах ЭКО.

Таким образом, анализ фрагментации ДНК сперматозоидов

может служить эффективным прогностическим инструментом, выявляющим мужской фактор нарушения фертильности.

Заключение

Из вышесказанного следует, что причины мужского бесплодия часто не лежат на поверхности, а требуют тщательного изучения одновременно на нескольких уровнях. Только сопоставив данные морфологических, биохимических, цитогенетических и молекулярных исследований, можно судить о реальном репродуктивном потенциале пациента и вы-

брать соответствующую тактику лечения.

Углубленное изучение спермы бесплодных мужчин на нескольких уровнях организации генетического материала позволит оценить информативность каждого метода отдельно и в комплексе, а также разработать оптимальный алгоритм для проведения диагностики мужского бесплодия. Возможно, комплексный подход, а именно всестороннее изучение качества спермы, даст более полную картину патологического процесса и, следовательно, большую эффективность лечения.

Список литературы

1. Borini A., Tarozzi N., Bizzaro D., Bonu M.A., Fava L., Flamigni C., Coticchio G. Sperm DNA fragmentation: paternal effect on early post-implantation embryo development in ART // Hum. Reprod. Advance Access published. 2006. V. 21, Issue 11. P. 2876–2881.
2. Ворсанова С.Г., Берешева Л.З., Казанцева Л.З., Демидова И.А., Шаронин В.О., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Молекулярно-цитогенетическая диагностика хромосомных аномалий у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции // Проблемы репродукции. 1998. №4. С. 41–46.
3. Cozzi J., Chevret E., Rousseaux S. Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient // Hum. Genet. 1994. V. 93. P. 32–34.
4. Mikelsaar R., Lissitsina J., Punab M. Cytogenetic analyses of families with fertility problems // Congress/Lab. Med. 2006. №1. P. 171.
5. Peschka B., Leygraaf J., van der Ven K., Montag M., Scharmann B., Schubert R., van der Ven H., Schwanitz G. Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection // Human Reproduction. 1999. V. 14, №9. P. 2257–2263.
6. Стефанович Г.В., Бутенко В.Л., Бариляк І.Р. Цитогенетичні дослідження статевих та соматичних клітин при безплідді // III з'їзд медичних генетиків України: Тези доп. Львів, 2002. С. 36.
7. Scriven P.N., Flinter F.A., Braude P.R., Mackie Ogilvie C. Robertsonian translocation reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis // Human Reproduction. 2001. V. 16, №11. P. 2267–2273.
8. Luca Gianoroli, M. Cristina Magli, Giorgio Cavallini, Andor Crippa, Marco Nadalini, Luca Bernardini, Giuseppe F. Menchini Fabris, Silvia Voliani, Anna P. Ferraretti. Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility // Human Reproduction. 2005. V. 20, №8. P. 2140–2152.
9. Vogt P.H. et al. AZF deletions and Y chromosomal haplogroups: history and update based on sequence // Hum. Reprod. Update. 2005.
10. Черных В.Б., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В., Ширшова Л.С., Чухрова А.Л., Ковалевская Т.С., Полякова А.В., Гоголевский П.А., Калугина А.С., Морина Г.В., Тогобецкий А.С., Здановский В.М., Гоголевская И.К., Крамеров Д.Н. Анализ микроделетий в локусе AZF у мужчин с бесплодием: совместный опыт исследований // Медицинская генетика. 2003. Т. 2. С. 367–379.
11. Jobling M.A., Samara V., Pandya A. et al. Recurrent duplication and deletion polymorphism on the long arm of the Y chromosome in normal males // Hum. Mol. Genet. 1996. Vol. 5. P. 1767–1775.
12. McCallum T.J., Milunsky J.M., Cunningham D.L., Harris D.H., Maher T.A., Oates R.D. Fertility in men with cystic fibrosis: an update on current surgical practices and outcomes // Chest. 2000 Oct. 118 (4). P. 1059–62.
13. Guadalupe S.M.-G. et al. Genetic Screening in Infertile Mexican Men: Chromosomal Abnormalities, Y Chromosome Deletions, and Androgen Receptor CAG Repeat Length // Journal of Andrology. 2008.
14. Tesarik J., Mendoza C., Greco E. Paternal effects acting during the first cell cycle of human preimplantation development after ICSI // Hum. Reprod. 2002. 17. P. 184–189.
15. Baker M., Aitken R.J. Reactive oxygen species in spermatozoa: methods for monitoring and significance for the origins of genetic disease and infertility // Reprod. Biol. Endocrinol. 2005. 3, 67. P. 1477–7827.
16. Findikli N., Kahraman S., Kumtepe Y. Assessment of DNA fragmentation and aneuploidy on poor quality human embryos // Reprod. Biomed. Online. 2004. 8, 2. P. 196–206.
17. Маркова Е.В., Замай А.С. Фрагментация ДНК в сперматозоидах человека (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2006. Т. 12, №4. С. 42–50.

Впервые опубликовано в журнале «Почки», 2(08), 2014, стр. 9–13.

Эффективность ципрофлоксацина в лечении инфекций мочевыводящих путей



Супрун Э.В.

Институт повышения квалификации специалистов фармации,
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Инфекции мочевых путей (ИМП) относятся к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям в амбулаторной и госпитальной практике. Согласно статистическим данным, ИМП занимают второе место после инфекций респираторного тракта по обращаемости за амбулаторной помощью. В США ИМП является причиной обращения к врачу 7 млн. пациентов в год, а у 1 млн. – госпитализации. Известно, что 3% пациентов в практике семейного врача страдают инфекционными заболеваниями мочевыводящих путей (ИМП). Однако в урологической практике доля таких пациентов намного выше – 20%. ИМП с заболеваемостью от 4 до 6,5% и распространенностью от 10 до 40% сравнимы с сахарным диабетом.

ИМП чаще развиваются у женщин (соотношение случаев ИМП у женщин и мужчин составляет приблизительно 77:23). К 24 годам около 30% женщин уже имеют в анамнезе как минимум один эпизод ИМП. Более чем у 1/4 пациенток возникают рецидивы. Однако и среди здоровых мужчин молодого возраста имеется группа лиц, склонных к развитию ИМП. Также группу риска составляют лица с сахарным диабетом.

В настоящее время наиболее авторитетным практическим руководством являются рекомендации Европейской ассоциации урологов (EAU – European Association of Urology), построенные по нозологическому принципу и регулярно обновляемые в соответствии с результатами проводимых клинических исследований. Последнее обновление клинических рекомендаций EAU по урологическим инфекциям проведено в 2014 г., в соответствии с которыми существует следующая клиническая классификация ИМП. В зависимости от локализации инфекции могут быть представлены

уретритами, циститами, пиелонефритами и уросепсисом. Выраженность воспалительной реакции варьирует от низкой (характерна для циститов) до средней (неосложненный пиелонефрит) и высокой (осложненный пиелонефрит). Крайним ее проявлением считается уросепсис, при котором встречаются синдром системного воспалительного ответа, органная дисфункция либо выраженная полиорганная недостаточность.

По характеру течения инфекции мочевых путей подразделяются на неосложненные и осложненные. Неосложненные инфекции мочевых путей возникают у больных при отсутствии каких-либо нарушений оттока мочи из почек или мочевого пузыря, без структурных изменений в почках или мочевых путях и без серьезных сопутствующих заболеваний. Осложненные инфекции мочеполовых путей возникают у больных с различными обструктивными уропатиями (разные формы мочекаменной болезни, поликистоз почек, аномалии развития и рас-

положения почек, стриктуры мочеточника, стриктуры уретры, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, доброкачественная гиперплазия предстательной железы с нарушением пассажа мочи из верхних мочевыводящих путей и т.д.), на фоне инструментальных (инвазивных) методов обследования и лечения, у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, нейтропения, иммунодефицитные состояния).

Неосложненные инфекции мочеполовых путей чаще встречаются в амбулаторной практике. К ним относятся острый первичный цистит, острый восходящий пиелонефрит без нарушения пассажа мочи у женщин, в некоторых случаях – острый первичный простатит. Больные с подобными заболеваниями обычно лечатся в амбулаторных условиях и не требуют госпитализации. Осложненные инфекции мочеполовых органов имеют тенденцию к развитию тяжелых гнойно-септических осложнений, бактериурии, сепсиса. Осложненные ИМП могут быть вне-

больничными, если они возникают в амбулаторных условиях, а также внутрибольничными (нозокомиальными) при условии их реализации после 48 ч. пребывания пациента в стационаре. Внутрибольничные ИМС вызваны полирезистентными видами микроорганизмов.

Возбудители ИМП. Большинство ИМП вызываются бактериями, которые в обычных условиях являются представителями кишечной микрофлоры. Наиболее распространенными возбудителями инфекции мочевых путей являются представители грамотрицательной флоры (80%), такие как *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, реже – грамположительные, а именно *Staphylococcus aureus*, *saprophyticus*, характерные для хронических латентных процессов. Этиологическим фактором могут также быть вирусы (аденовирусы, энтеровирусы, вирусы герпетической группы – с 1-й по 5-ю, паппариппа), простейшие (*Trichomonas vaginalis*), гельминты, грибы, внутриклеточные возбудители (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*) и зоонозные инфекции.

Доказано, что внебольничные инфекции мочевыводящих путей в амбулаторной практике и стационаре в подавляющем большинстве случаев вызываются одним микроорганизмом – кишечной палочкой (*E. coli*), выделяемой в 80% случаев, поэтому определяющим в выборе антибиотика является его природная активность против *E. coli* и в некоторой степени уровень приобретенной резистентности в популяции. В то же время при госпитальных инфекциях преобладают другие представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Enterobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *Serratia*, а доля кишечной палочки составляет не более 30%.

Грамположительную флору при осложненных инфекциях мочевыводящих путей выявляют реже, чем при неосложненных. ИМП лидируют среди внутрибольничных инфекций, составляя около 40% от их общего числа. Бактериурия развивается у 25% пациентов, имеющих уретральный катетер, в течение бо-

лее чем недели, и в дальнейшем риск ее возникновения составляет 5% в день. Согласно американским данным, возникновение внутрибольничной ИМП повышает стоимость лечения на 100–500 долларов США.

Увеличивают восприимчивость к уропатогенам следующие факторы: генетические (наличие антигенов системы ABO), биологические (врожденные пороки развития, наличие обструкции уретры и эпизоды ИМП в анамнезе), поддающиеся коррекции поведенческие особенности (использование диафрагм, презервативов и/или спермицидов для контрацепции, а также частота половых сношений и недавний прием антибиотиков) и другие факторы (дефицит эстрогенов и хирургические вмешательства на органах мочеполовой системы).

Повышен риск возникновения ИМП у таких групп пациентов, как: новорожденные, беременные женщины, пожилые люди, больные диабетом и рассеянным склерозом, пациенты с иммунодефицитом и с уретральными катетерами.

Лечение ИМП. Основным современным терапевтическим подходом является назначение антибиотиков, которые обычно дают ожидаемый положительный результат при острых эпизодах инфекции. В последнее время антибиотики стали использоваться и в качестве профилактических средств.

Главной проблемой лечения ИМП в настоящее время является прогрессирующее снижение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам из-за формирования стойкой резистентности. Последнее значительно затрудняет лечение этой широко распространенной группы заболеваний, которое в подавляющем большинстве случаев проводится эмпирически. В течение длительного времени первой линией в лечении ИМП было принято считать такие препараты, как ампициллин, а позднее ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), однако в последние годы накоплено достаточное количество данных, чтобы утверждать, что во многих регионах мира, включая Россию, Северную и Юж-

ную Америку и Западную Европу, резистентность возбудителей ИМП к этим антибактериальным средствам достигла критического уровня – более 15–20%. При достижении данного уровня резистентности применение препаратов считается нецелесообразным. В связи с изложенным выше на первый план в лечении ИМП в настоящее время вышли препараты из группы фторхинолонов.

Фторхинолоны (ФХ) – большая группа антимикробных средств класса хинолонов – ингибиторов ДНК-гиразы. Введение фтора в положение 6 хинолонового цикла и других строго определенных дополнительных структур в молекулу хинолона (или аналога, например нафтиродона) позволило получить высокоэффективные антимикробные препараты. ФХ характеризуются высокой бактерицидной активностью. Это обеспечивают в большинстве случаев высокий терапевтический эффект по клиническому и, что особенно важно, по бактериологическим показателям. ФХ характеризуются высокой активностью в отношении большинства *Enterobacteriaceae*, и в первую очередь в отношении *E. coli* (основного возбудителя ИМП), активны в отношении *N. gonorrhoeae*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*. ФХ сохраняют высокую активность в отношении штаммов бактерий, устойчивых к нефторированным хинолонам. Некоторые ФХ достаточно высоко активны в отношении хламидий, микоплазм, проявляют активность в отношении микобактерий туберкулеза.

Важное преимущество ФХ и значение для клиники имеет их активность в отношении штаммов бактерий, резистентных к антибактериальным препаратам других фармакологических групп. Несмотря на перекрестный характер устойчивости в пределах класса хинолонов (общий механизм действия на микробную клетку), ФХ за счет более высокой бактерицидной активности в большинстве случаев преодолевают уровень этой устойчивости и оказывают эффект при инфекции, вызванной резистентными к нефторированным хинолонам штаммами. Лекарственная резистентность к ФХ развивается относительно медленно.

Противомикробный препарат для системного использования

ЦИПРОЛЕТ

ЦИПРОФЛОКСАЦИН

Инфекции
мочевыводящих
путей

Инфекции
дыхательных
путей

Инфекции
кожи и мягких
тканей

Инфекции
передающиеся
половым путем

Инфекции
костей и
суставов

- Широкий спектр действия – действует на грамотрицательные, грамположительные и внутриклеточные микроорганизмы
- Низкая токсичность
- Подходит для лечения больных со сниженным иммунитетом

Показания к применению

- инфекции ЛОР-органов (средний отит, гайморит, фронтит, мастоидит, тонзиллит)
- заболевания дыхательных путей (обострение хронического бронхита, пневмония)
- неосложненные и осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит, простатит, аднексит, эндометрит)
- инфекции, передающиеся половым путем (гонорея, мягкий шанкр, уrogenитальный хламидиоз)
- инфекции желудочно-кишечного тракта (перитонит, внутрибрюшные абсцессы, сальмонеллез, брюшной тиф, кампилобактериоз, иерсиниоз) и желчных путей
- инфекции кожи и мягких тканей (нагноившиеся атеромы, абсцесс, фурункулы)
- инфекции костей и суставов (остеомиелит, септический артрит)
- профилактика инфекций при хирургических вмешательствах
- септицемия
- профилактика и лечение инфекций у больных со сниженным иммунитетом (например, при лечении иммунодепрессантами, при нейтропении).



РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

| Инфекция | Тяжесть заболевания | Разовая доза | Частота приема | Длительность |
|-------------------------------------|-------------------------|---------------------|-----------------|---------------------------------|
| Инфекции дыхательных путей | Легкой степени тяжести | 250 мг x 2 раза | каждые 12 часов | 7 дней |
| | Средней степени тяжести | 500 мг x 2 раза | каждые 12 часов | 7-10 дней |
| | тяжелые/осложненные | 750 мг x 2 раза | каждые 12 часов | 10-14 дней |
| Инфекции мочеполовой системы | Острые, неосложненные | 250 мг x 2 раза | каждые 12 часов | 3-5 дней (гонорея-1 день) |
| | Средней степени тяжести | 250-500 мг x 2 раза | каждые 12 часов | 7-10 дней |
| | тяжелые/осложненные | 750 мг x 2 раза | каждые 12 часов | 7-10 дней |
| инфекции желудочно-кишечного тракта | Легкой степени тяжести | 250 мг x 2 раза | каждые 12 часов | 5-7 дней |
| | Средней степени тяжести | 500 мг x 2 раза | каждые 12 часов | 7-10 дней |
| | тяжелые/осложненные | 750 мг x 2 раза | каждые 12 часов | 7-21 дней (брюшной тиф-21 день) |
| | тяжелые/осложненные | 500-750 мг x 2 раза | каждые 12 часов | 7-14 дней |
| инфекции костей и суставов | Легкой степени тяжести | 250 мг x 2 раза | каждые 12 часов | 5-7 дней |
| | Средней степени тяжести | 500 мг x 2 раза | каждые 12 часов | 7-10 дней |
| | тяжелые/осложненные | 750 мг x 2 раза | каждые 12 часов | 7-28 дней (остеомиелит-28 дней) |

Ципролет в виде раствора для инфузий вводят один или два раза в день, внутривенно капельно медленно. Продолжительность инфузии должна составлять 30 мин при дозе 200 мг и 60 мин при дозе 400 мг. Ципролет для инфузий совместим со следующими инфузионными растворами: 0,9% раствор хлорида натрия, 5% раствор декстрозы, 2,5% раствор Рингера с декстрозой, комбинированными растворами для парентерального питания.

Противопоказания

- гиперчувствительность к ципрофлоксацину или другим хинолонам
- эпилепсия
- поражение сухожилий после лечения антибиотиками в анамнезе
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
- псевдомембранозный колит
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Побочные действия

- повышенная утомляемость, потливость, лихорадка
- головная боль, головокружение, мигрень, тревожность, тремор, сонливость, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, психотические реакции
- нарушения зрения и слуха, обоняния, тактильной чувствительности, нарушения вкусовых ощущений, включая их утрату (восстановление происходит в пределах нескольких недель после прекращения лечения)
- удлинение интервала QT, тахикардия, падение артериального давления, обморок
- потеря аппетита, тошнота, чувство переполнения желудка, слабо выраженные боли в животе, метеоризм, диарея
- зуд, крапивница, мультиморфная эритема, аллергический пневмонит, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла или токсический эпидермальный некролиз, отек Квинке, фотосенсибилизация
- суставные и мышечные боли, мышечная слабость, поражения сухожилий (включая тендовагинит), поражения мышц (рабдомиолиз)
- холестаз, печеночная недостаточность, повышение активности ферментов печени, повышение уровня билирубина, креатинина в сыворотке крови
- нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, эозинофилия, лейкопения, гемолитическая анемия
- анафилактические и анафилактикоидные реакции, крапивница, зуд, спазм бронхов, отек кожи и слизистых оболочек, внезапное падение артериального давления, шок, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, точечные кровоизлияния на коже, появление мелких узелков на коже, аллергический пневмонит, васкулит, медикаментозная лихорадка, фотосенсибилизация
- потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, нарушения пищеварения, холестатическая желтуха, псевдомембранозный колит, диарея
- головная боль, головокружение, оцепенение, сонливость, нарушения сна, парестезии в кистях рук, дрожь, беспокойство, чувство страха, приступы судорог, спутанность сознания, нарушения зрения и слуха, нарушения вкусовой чувствительности и обоняния, понижение тактильной чувствительности, психотические реакции типа галлюцинаций и депрессий, расстройства движений, в том числе при ходьбе
- усиленное сердцебиение, падение артериального давления, сосудистый коллапс
- поражения сухожилий (включая тендовагинит), суставные и мышечные боли, разрыв сухожилий, мышечная слабость, поражения мышц (рабдомиолиз)
- повышение активности ферментов печени, повышение уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови, гипергликемия
- ухудшение функции почек вплоть до острой почечной недостаточности, интерстициальный нефрит

- эозинофилия, лейкопения, агранулоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, тромбоцитоз, гемолитическая анемия
- местные реакции: флебит

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении Ципролета с дидазонином всасывание Ципролета снижается вследствие образования комплексонов Ципролета с содержащимися в дидазонином алюминийными и магниевыми солями.

При одновременном применении с варфарином возрастает риск развития кровотечения. Одновременный прием Ципролета и теофиллина может привести к повышению концентрации теофиллина в плазме крови. Одновременный прием антацидов, а также препаратов, содержащих ионы алюминия, цинка, железа или магния, может вызвать снижение всасывания Ципролета, поэтому интервал между назначением этих препаратов должен быть не менее 4 ч.

Особые указания

У больных пожилого возраста препарат следует применять с осторожностью.

Во время лечения необходимо избегать чрезмерного солнечного и искусственного ультрафиолетового облучения во избежание фотосенсибилизации. При подозрении на псевдомембранозный колит следует немедленно отменить Ципролет и начать соответствующее лечение. При применении препарата могут наблюдаться воспаления сухожилий и их разрыв. Такие реакции наблюдались преимущественно у пациентов старшего возраста, которые одновременно применяли кортикостероиды. При первых признаках боли или воспаления необходимо немедленно отменить препарат. Следует иметь в виду, что у больных с поражением головного мозга в анамнезе (инсульт, тяжелая травма) возможно развитие судорог, при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - риск развития гемолиза. В связи с этим, лечение таких больных Ципролетом следует проводить с большой осторожностью. Необходимо соблюдать осторожность при назначении Ципролета больным сахарным диабетом. Применение Ципролета должно быть прекращено при первых признаках появления сыпи на кожных покровах или любого другого признака повышенной чувствительности.

Применение у больных с нарушенной функцией печени и почек

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с нарушениями функции почек, поскольку у таких больных увеличивается период полувыведения Ципрофлоксацина.

Пациентам с нарушенной функцией печени не требуется коррекции дозы. Фармакокинетика ципрофлоксацина у больных с циррозом печени не изменялась. Действие препарата на фармакокинетику у больных с острым гепатитом изучено не полностью.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению!

Отпускается по рецепту врача.

РК-ЛС-5-№016507 от 31.09.10г РК-ЛС-5-№016508 от 31.09.10г

РК-ЛС-5-№016609 от 31.08.10г

Представительство Компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лимитед» в РК 050012 г. Алматы, ул.Джандосова, 21, абонентский ящик №7, тел/факс: +7 727 3941294, 3941305.

Разрешение №2806, дата: 22 ноября 2010г.

Высокая активность фторхинолонов в инфицированном организме, в том числе при ИМП, обеспечивается:

- **свойствами самих препаратов** – высокой бактерицидной активностью, достаточно длительным постантибиотическим эффектом, что облегчает фагоцитарную активность в отношении клеток, не восстановивших способность к делению, и высокими концентрациями в жидкостях и тканях организма, в том числе в урогенитальном тракте;
- **величиной разовой дозы** при условии строгого контроля за интервалами дозирования (обеспечивается необходимый уровень максимальной концентрации, оптимальная величина AUC и, при чувствительности возбудителя, высокие значения показателя AUC/МПК).

Благоприятные фармакокинетические свойства ФХ (высокие сыровоточные концентрации и хорошее проникновение в органы и ткани) определяют показания к применению препаратов при ИМП. Высокая биодоступность ФХ при применении внутрь позволяет в большинстве случаев получить терапевтический эффект только при пероральном применении, а достаточно медленное выведение из организма – применять препараты два или даже один раз в сутки, что крайне важно для амбулаторной практики.

Переносимость ФХ больными в целом оценивается как хорошая. Важным свойством препаратов является отсутствие нефро-, гепато- и ототоксического действия. Учитывая, что ФХ достаточно часто применяются в амбулаторной практике, в том числе и у больных, которым не показан постельный режим, необходимо предупреждать пациентов о возможном фототоксическом эффекте (развитие фотодерматоза) и запрещать во время терапии ФХ и еще в течение 2–3 дней после окончания приема препаратов пребывание на солнце или УФ-облучение. При назначении фторхинолонов следует учитывать возможность фармакокинетического взаимодей-

ствия с другими лекарственными средствами. Данный риск имеется при пероральном приеме фторхинолонов – ряд препаратов (антациды, соли висмута, кальция, препараты железа) уменьшают биодоступность фторхинолонов, что может привести к снижению эффективности последних. Некоторые фторхинолоны вызывают повышение концентраций теофиллина в крови при их сочетанном назначении.

В соответствии с обновленными в 2014 г. рекомендациями EAU [EAU Guidelines, 2014], фторхинолоны рассматриваются в качестве препаратов первого выбора в лечении внебольничных ИМП у взрослых. Чувствительность возбудителей внутрибольничных ИМП к фторхинолонам существенно ниже, чем внебольничных, однако ципрофлоксацин значительно превосходит в этом отношении все остальные пероральные препараты.

Ципрофлоксацин является первым фторхинолоном с широким спектром антибактериальной активности, который охватывает большинство как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, включая *Pseudomonas aeruginosa*. Благодаря высокой эффективности и хорошей переносимости данный препарат со второй половины 80-х годов прошлого века получил широкое распространение в лечении не только ИМП, но и инфекций, передающихся половым путем, инфекционных поражений кожи и скелета, а также желудочно-кишечных инфекций.

Современная тактика ведения больных с различными клиническими вариантами инфекций мочевой системы учитывает резистентность к антибиотикам, которая традиционно была ведущей проблемой осложненной госпитальной инфекции мочевой системы (ИМС), однако сегодня стала не менее серьезной проблемой и при неосложненной ИМС. В соответствии с рекомендациями EAU [Guidelines, 2014], остается низкой резистентность уропатогенов к фторхинолонам, что учитывается в приведенных ниже основных особенностях лечебной тактики при ИМП.

Острый цистит

У подавляющего большинства пациентов лечение проводится в амбулаторных условиях. В ряде случаев (выраженная дизурия, несоблюдение предписанного лечебного режима, необходимость в уточнении диагноза) возможна госпитализация (в том числе в отделение интенсивной терапии) на 12–24 ч.

Женщинам антибактериальная терапия проводится перорально и назначается эмпирически, при этом:

- лечение одной дозой антибактериального препарата (за исключением фосфомицина) уступает по эффективности 3-дневной курсовой терапии теми же препаратами;
- 3-дневные курсы лечения ципрофлоксацином сопоставимы по эффективности с более длительным применением этих же препаратов, хотя характеризуются более высокой частотой рецидивов цистита. В то же время длительное лечение (>3–5 дней) ассоциируется с более высоким риском развития побочных эффектов;
- ципрофлоксацин рекомендован по 250 мг 2 раза в сутки;
- короткие (3-дневные) курсы антибактериальной терапии неприемлемы при беременности; цистите у мужчин; сохранении клиники цистита после 3-дневного курса; ранних (2–4 недели после окончания курса) рецидивах цистита; сахарном диабете (СД); использовании противозачаточных диафрагм и/или спермицидов.

Профилактика рецидивирующих циститов у женщин

При частом рецидивировании цистита у молодых сексуально активных женщин, использующих в целях контрацепции спермициды (изолированно или вместе с диафрагмами), рекомендуется сокращение или отказ от использования диафрагм и спермицидов. Если женщина не желает изменять привычный для нее метод контрацепции, следует рекомендовать профилактическое применение антимикробных

средств. **Антимикробная профилактика** назначается после эрадикации инфекции, что должно быть подтверждено отрицательными результатами посева мочи через 1–2 недели после завершения лечения. Наиболее важными факторами, влияющими на принятие решения о назначении профилактического приема уроантисептиков, являются частота рецидивов и степень дискомфорта, который испытывает пациент при эпизодах цистита. Лекарственные режимы антимикробной профилактики могут включать ципрофлоксацин – 125 мг 1 раз в сутки.

Лечение неосложненного пиелонефрита

В отличие от неосложненного цистита лечение острого пиелонефрита должно обязательно определяться результатами бактериологического исследования мочи и чувствительности выделяемых уропатогенов к антибиотикам. Терапия должна начинаться незамедлительно при постановке диагноза еще до получения результатов бактериологического исследования мочи, т.е. начало терапии носит эмпирический характер. При этом принципиальные подходы эмпирического выбора антибактериальных препаратов не отличаются от таковых у больных острым неосложненным циститом, что рассмотрено нами выше.

Лечебная тактика определяется особенностями клинической картины. Амбулаторное лечение возможно у больных с нетяжелым острым пиелонефритом или обострением хронического пиелонефрита при отсутствии тошноты и рвоты, признаков обезвоживания и при условии соблюдения пациентом предписанного лечебного режима. Антимикробные агенты приемлемо назначать внутрь. В качестве препаратов выбора могут использоваться фторхинолоны. Длительность лечения при остром пиелонефрите – не менее 14 дней. При персистировании возбудителя к концу лечения целесообразно продлить курс терапии еще на 2 недели. Вопрос о целесообразности антибактериальной терапии обострений хронического пиелонефрита до сих пор остается дискуссионным. Нарастание степени

бактериурии, выделение диагностически значимых количеств уропатогенов из мочи на фоне клинических проявлений, включающих лихорадку, ознобы, боли в области поясницы, служат достаточным основанием для назначения антимикробных средств. Антибиотики в подобных случаях назначаются сроком на 2–4 недели. Лекарственные режимы при нетяжелом течении острого пиелонефрита или обострениях хронического пиелонефрита включают ципрофлоксацин – по 500–750 мг 2 раза в сутки.

Госпитализация больного с острым пиелонефритом или обострением хронического пиелонефрита в стационар мотивируется тяжелой клинической картиной (интоксикационный синдром, дегидратация и др.). При этом антибиотики назначаются парентерально в течение 2–3 дней (до нормализации температуры тела). Затем лечение продолжается антибиотиками для перорального применения. Препаратами выбора являются фторхинолоны (предпочтительны те из них, которые имеют лекарственные формы для парентерального и перорального применения). Лекарственные режимы при тяжелом течении острого пиелонефрита или обострении хронического пиелонефрита включают ципрофлоксацин – по 400 мг 2 раза в сутки.

ИМП при сахарном диабете. Традиционно ИМП у больных СД рассматриваются как осложненная инфекция. По мнению многих авторов, инфицирование МС при СД ассоциируется с довольно специфическими и серьезными осложнениями, включающими эмфизематозный пиелонефрит и цистит, фунгальные инфекции, а также почечные и перинефральные абсцессы, почечный пиллярный некроз и ксантогранулематозный пиелонефрит. Уропатогены при СД чаще, чем у лиц без диабета, представлены граммотрицательными и атипичными формами, нередко характеризуются полирезистентностью к антимикробным препаратам. К факторам риска развития ИМС при СД относят плохой гликемический контроль, продолжительность СД, наличие периферической нейропатии и диабетической микроангиопатии, рецидивы вагинитов.

Для лечения ИМС с клиническими проявлениями у больных СД следует использовать антибактериальные препараты широкого спектра действия (избегать назначения нефротоксических препаратов), учитывая результаты посевов мочи. В связи с высокой чувствительностью большинства уропатогенов у больных СД к фторхинолонам в ряде стран (в частности, в США) они назначаются эмпирически в качестве терапии первого шага (особенно амбулаторным больным). Продолжительность антибактериальной терапии должна составлять 7 дней и более в зависимости от характера ИМС (например, при пиелонефрите – не менее 14 дней). До и после лечения показано проведение бактериологического исследования мочи.

Лечебные подходы при различных клинических вариантах ИМС у больных СД следующие:

- острый цистит у женщин: ципрофлоксацин – 500 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней;
- острый цистит у мужчин: используются те же антибактериальные препараты, что и у женщин, однако продолжительность их применения должна быть как минимум в два раза больше;
- бессимптомная бактериурия: у женщин с СД 2-го типа проводится антибактериальная терапия. При этом используются приведенные выше терапевтические режимы;
- острый пиелонефрит, обострение хронического пиелонефрита (парентерально): ципрофлоксацин – 400 мг 2 раза в сутки.

Таким образом, ФХ относятся к группе важнейших высокоэффективных антимикробных препаратов для лечения ИМП, что подтверждено 20-летним опытом их клинического применения. Эти препараты с высокой эффективностью применяются у взрослых при лечении инфекций практически любой локализации. Однако их применение строго по показаниям с учетом чувствительности возбудителя позволит надолго сохранить значение ФХ для химиотерапии инфекционных заболеваний.

Длительность безрецидивного периода хронического простатита при постоянном применении препарата Простамол® Уно (результаты 5-летнего наблюдения)



Спивак Л.Г., Винаров А.З., Демидко Ю.Л.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России, г. Москва
НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, г. Москва

В урологической клинике им. Р.М. Фронштейна Первого МГМУ им. И.М. Сеченова был проведен ретроспективный анализ эффективности в отношении профилактики рецидивов хронического простатита у пациентов, длительно (более 5 лет) принимавших в этих целях препарат Простамол® Уно в стандартной дозировке (320 мг 1 раз в сутки) в дополнение к традиционной терапии обострений хронического простатита. Полученные в ходе ретроспективного анализа данные позволяют сделать вывод, что Простамол® Уно при постоянном применении является эффективным и безопасным способом профилактики рецидивов хронического простатита, что позволяет значительно улучшить состояние здоровья и качество жизни мужчин.

Важность адекватной терапии хронического простатита в настоящее время ни у кого не вызывает сомнения. Так, терапия симптомов нижних мочевых путей (СИМП) на ежегодных съездах Европейской ассоциации урологов (EAU) является одной из наиболее активно обсуждаемых тем. Например, на 26-м ежегодном Конгрессе EAU 2011 г. в Вене широко освещался вопрос терапии СИМП растительными экстрактами [1].

Комплексная терапия хронического простатита – ключ к успеху в контроле над симптомами нижних мочевых путей. Этиологическая взаимосвязь воспалительного процесса в ткани предстательной железы и возникновения в ней гиперплазии обуславливает особое внимание, которое уделяется профилактике рецидивов хронического простатита [2].

Однако одной из наиболее сложных задач, которые необходимо решить для достижения успеха в профилактике рецидивов простатита, является правильный подбор методов терапии. Неэффективной профилактикой обострений простатита представляется тактика, которая включает курсовые назначения антибактериальных препаратов, альфа-1-адреноблокаторов, сеансы массажа предстательной железы и физиотерапевтические методики [3]. Это связано с тем, что указанные методы лечения не могут изменяться постоянно: длительные курсы антибактериальной терапии имеют выраженные нежелательные явления и вызывают резистентность микробов, а терапия альфа-1-адреноблокаторами носит лишь симптоматический характер и не

влияет на патогенез простатита. Кроме того, использование данных методов не позволяет оказать воздействие на предстательную железу в фазе ремиссии с целью максимальной пролонгации последней, следовательно, применение данных методов в качестве профилактики рецидивов хронического простатита не обосновано. Исключением является назначение лекарственных средств, относящихся к группе растительных экстрактов. Наиболее изученным фитотерапевтическим агентом в лечении простатита являются экстракты плодов североамериканской пальмы ползучей – *Serenoa repens*. Обусловлено это, во-первых, тем, что комплексное действие биологически активных веществ, содержащихся в данном растении, является патогенетическим,

во-вторых, экстракт *Serenoa repens* обладает высокой безопасностью, низкой токсичностью и низкой аллергенностью, в-третьих, препараты *Serenoa repens* все шире применяются для терапии хронического простатита ввиду своих противовоспалительных свойств [4–8].

В настоящее время фитотерапия особенно популярна в Европе и ее доля постоянно растет. Ежегодные продажи фитотерапевтических препаратов в США составляют более 1 млрд. долларов, в Италии почти в половине случаев при лечении гиперплазии простаты применяют растительные экстракты, а в Германии и Австрии фитотерапевтические препараты – это препараты первой линии при начальных проявлениях СНМП [9–11]. Экстракт *Serenoa repens* обладает максимальным уровнем безопасности, доказанным в проведенных ранее мультицентровых исследованиях. Препарат не влияет на артериальное давление, не ухудшает эректильную функцию, обладает практически абсолютной переносимостью и неограниченной длительностью применения, что важно для любых пациентов, а особенно для тех, кому предстоит принимать терапию многие месяцы и годы [4–7, 12–14]. *Serenoa repens* обладает комплексным патогенетическим действием, направленным на ингибирование процесса роста гиперплазии простаты и ликвидацию симптомов хронического простатита за счет комплексного противовоспалительного действия. Препарат не снижает уровень ПСА и, соответственно, не маскирует развитие рака простаты, что крайне важно для скрининга данного заболевания [15]. По данным 2011 г. ЦМИ «Фармэксперт», наиболее широкое распространение среди экстрактов *Serenoa repens* в нашей стране и других странах Восточной Европы на протяжении последних лет приобрел препарат Простамол® Уно («Берлин-Хеми», Германия).

Мы поставили перед собой задачу по изучению способа, позволяющего увеличить срок ремиссии хронического простатита. В урологической клинике им. Р.М. Фронштей-

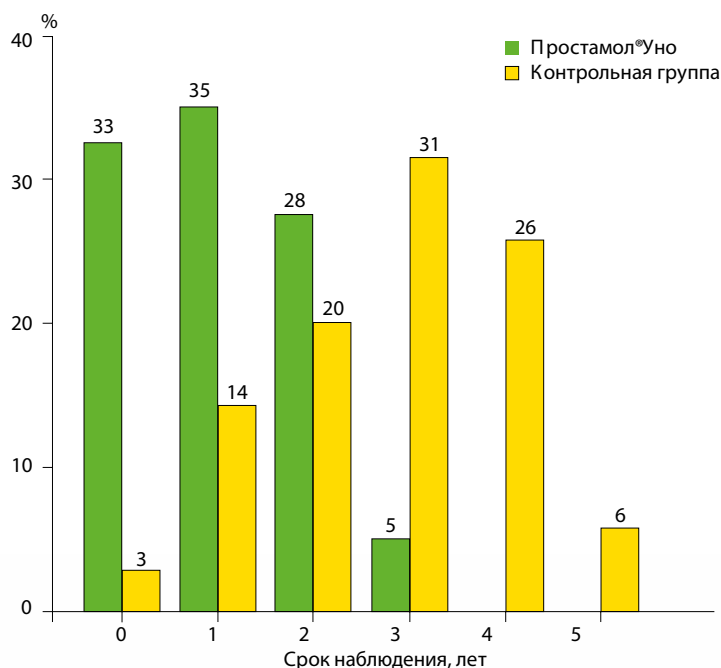


Рисунок 1. Число рецидивов в течение наблюдения

на Первого МГМУ им. И.М. Сеченова был проведен ретроспективный анализ эффективности в отношении профилактики рецидивов хронического простатита у пациентов, длительно (более 5 лет) принимавших в этих целях препарат Простамол® Уно в стандартной дозировке (320 мг 1 раз в сутки) в дополнение к традиционной терапии обострений хронического простатита, в сравнении с пациентами, получавшими только традиционную курсовую антибактериальную и противовоспалительную терапию. Выбор стандартной дозировки *Serenoa repens* в 320 мг в сутки является оптимальным согласно данным международных исследований, так как при увеличении дозы эффективность не увеличивается [16, 17].

Целью ретроспективного исследования была оценка влияния препарата Простамол® Уно на длительность безрецидивного периода хронического простатита. В ходе ретроспективного анализа оценке и изучению подвергались сроки безрецидивного течения хронического простатита, изменение субъективной симптоматики у пациентов обеих групп при помощи анкет IPSS и QoL (BS) и изменение объективных параметров состояния здоровья пациентов, таких как объем предстательной железы, скорость мо-

чеиспускания, объем остаточной мочи. Основным критерием эффективности была частота возникновения рецидивов, а также количество дней безрецидивного периода. Второстепенными критериями эффективности были изменения количества баллов по шкалам IPSS и QoL (BS), максимальной скорости потока мочи, объема остаточной мочи, объема предстательной железы в обеих группах. Безопасность оценивали по частоте и выраженности нежелательных явлений, показателям жизненных функций (артериальное давление, частота сердечных сокращений) и лабораторным показателям. Ретроспективному анализу подвергались пациенты, соответствующие следующим критериям:

1. Возраст от 35 до 45 лет.
2. Отсутствие объективных признаков гиперплазии предстательной железы (объем простаты по данным ТРУЗИ не более 35 см³).
3. Наличие симптомов хронического простатита.
4. Не менее одного рецидива хронического простатита в течение 6 месяцев перед началом ретроспективного анализа.
5. Оценка симптомов по шкале IPSS от 8 до 15 баллов в ходе обострения хронического простатита.

Простамол[®] УНО

Экстракт из плодов сабаля мелкопильчатого



Лечение расстройств мочеиспускания при ДГПЖ

- ✓ Сохраняет сексуальную функцию
- ✓ Удобство в применении: всего 1 капсула в сутки

Механизмы действия Простамол Уно:

- ✓ Противовоспалительное
- ✓ Антиэкссудативное
- ✓ Антиандрогенное

Показания к применению:

Воспаление мочевого пузыря при доброкачественной гиперплазии предстательной железы I-II стадии.

Способ применения и дозы:

Простамол[®] Уно следует принимать по 1 капсуле 2-3 раза в день после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости, в одно и то же время суток.

Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией.



МИН. КУРС
ЛЕЧЕНИЯ
3 МЕСЯЦА

Длительность применения зависит от вида, тяжести течения и стадии заболевания и не должна превышать 3 месяцев. Продолжение терапии после 3 месяцев можно проводить только по назначению лечащего врача. Нельзя одновременно назначать дозировку до приема, так как это может вызвать побочные эффекты.

Условия отпуска из аптек:
По рецепту.

М БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕДИАРШИН

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в Казахстане, 050051, г. Алматы, ул. Луганского 54/2
тел.: +7 727 244 61 83; факс: +7 727 244 61 80

6. Лабораторно подтвержденное воспаление по результатам анализа третьей порции мочи (после массажа предстательной железы).
7. Максимальная скорость мочеиспускания – не менее 10 мл/с. при объеме мочеиспускания от 125 до 350 мл.
8. Объем остаточной мочи – менее 50 мл.
9. ПСА сыворотки крови – менее 4 нг/мл.
10. Период наблюдения непрерывного приема препарата Простамол® Уно в суточной дозе 320 мг – не менее 5 лет (для основной группы).
11. Период наблюдения при стандартной терапии (для обеих групп) – также не менее 5 лет.

Суммарно был проведен ретроспективный анализ 40 пациентов в основной группе (принимавшей Простамол® Уно) и 35 пациентов в группе контроля. В ходе анализа изучали следующие параметры: возраст пациентов, срок наблюдения, частота рецидивов, исходные и конечные показатели субъективных и объективных методов обследования. Ниже приведены основные данные, иллюстрирующие изменения, произошедшие за период ретроспективного анализа. Важным результатом исследования было изучение количества рецидивов в ходе ретроспективного анализа пациентов в обеих группах. В основной группе, в которой пациенты получали Простамол® Уно на постоянной основе в течение всего срока наблюдения, количество рецидивов при отдаленном наблюдении было значительно меньше ($p=0,001$), чем в группе контроля. Рисунок 1 наглядно демонстрирует процент пациентов в обеих группах с тем или иным количеством рецидивов в ходе наблюдения, минимальный срок которого составил 5 лет. Из рисунка следует, что практически треть пациентов из основной группы, принимавших Простамол® Уно, не имели рецидивов в течение всего времени наблюдения. Более трети пациентов (35%) имели один рецидив за весь срок наблюдения, 28% пациентов – два рецидива, и лишь 5% – три рецидива за сроки наблюдения. В контрольной

группе ситуация была противоположной: только у 3% не было рецидива в течение всего срока наблюдения, 14% имели один рецидив, а 20% – два рецидива. Не менее трех рецидивов было у 31% пациентов, 4 рецидива – у 26% больных и 5 рецидивов – у оставшихся 6% больных.

На рисунке 2 представлены сроки наблюдения – максимально до 10 лет (среднее время наблюдения в обеих группах составило 6–8 лет). Даже при столь длительном времени анализа число рецидивов не меняется: у части пациентов в группе, постоянно принимавшей Простамол® Уно, не было ни одного рецидива на протяжении 5 лет наблюдения, часть пациентов имели один или два рецидива за период наблюдения 8–10 лет. За тот же период времени у большинства пациентов контрольной группы рецидивов было три и более.

При сравнении исходных и контрольных данных у пациентов основной группы отмечено значимое снижение суммы баллов по шкале IPSS ($p=0,001$), улучшение качества жизни ($p=0,001$). Объем простаты значимо не изменился по сравнению с исходными данными ($p=0,964$). Отмечено статистически значимое увеличение максимальной скорости мочеиспускания ($p=0,001$), средней скорости мочеиспускания ($p=0,001$) и уменьшение остаточной мочи ($p=0,023$).

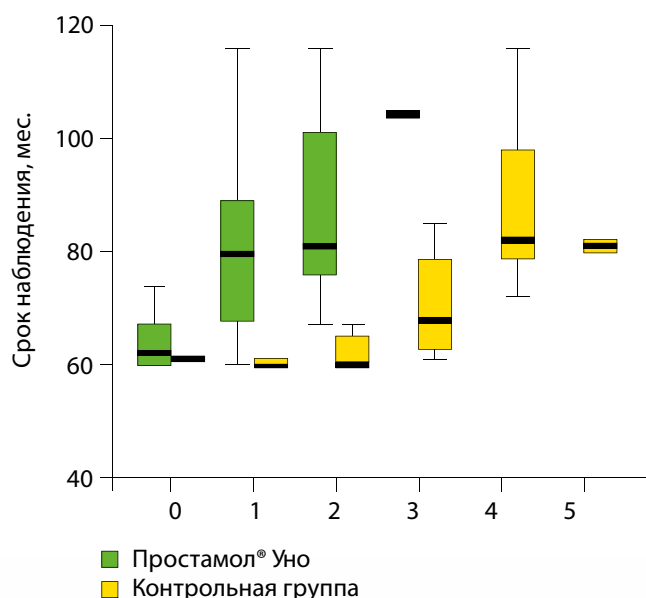


Рисунок 2. Частота рецидивов за время наблюдения

У пациентов контрольной группы отмечено значимое снижение суммы баллов по шкале IPSS ($p=0,001$), улучшение качества жизни ($p=0,001$). Объем простаты в контрольной группе увеличился ($p=0,5$). Отмечено статистически значимое увеличение максимальной скорости мочеиспускания ($p=0,007$), средней скорости мочеиспускания ($p=0,001$) и незначимое уменьшение остаточной мочи ($p=0,275$).

За весь период наблюдения в обеих группах ни у одного пациента не было острой задержки мочи. Ряд пациентов за время проведения исследования перенесли различные респираторные заболевания и другие, не связанные с приемом препарата нежелательные явления.

Полученные в ходе ретроспективного анализа данные позволяют сделать вывод, что экстракт плодов *Serenoa repens* при постоянном применении (в суточной дозе 320 мг) можно считать эффективным и безопасным способом проведения профилактики рецидивов хронического простатита. Это позволяет значимо улучшить состояние здоровья и качество жизни мужчин. Кроме того, по данным анализа, у пациентов улучшалась эректильная функция (по шкале МИЭФ-5) и отсутствовали нежелательные явления.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «ЭФ. Урология», 1/2012, стр. 20–22.

Оценка состояния микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с хроническим рецидивирующим циститом



Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Жарких А.В., Шабудина Н.О.
Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета имени акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

Целью исследования стало изучение состояния микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у больных с хроническим рецидивирующим циститом.

Для изучения микроциркуляции стенки мочевого пузыря была использована оригинальная методика внутривезикулярной высокочастотной ультразвуковой доплерографии, с помощью которой проведено изучение состояния кровотока в мочевом пузыре у 37 женщин с хроническим рецидивирующим циститом и 32 здоровых женщин из контрольной группы. Метод внутривезикулярной УЗДГ дал возможность оценить состояние кровотока в стенке мочевого пузыря у женщин с хроническим циститом и установить наличие и степень его нарушений.

Нарушение микроциркуляции можно рассматривать как один из основных факторов, способствующих хронизации и рецидивированию воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря. Назначение лекарственных препаратов, улучшающих кровоток в стенке мочевого пузыря, является патогенетически оправданным.

Введение

Цистит – изменение слизистой оболочки мочевого пузыря воспалительного характера, сопровождающееся нарушением его функции [17, 18]. Как правило, циститом страдают женщины трудоспособного возраста. Частота цистита велика и составляет 15–20 тыс. на 1 млн. человек в год [16]. В случае распространения воспалительного процесса глубже слизистой оболочки процесс приобретает хроническое течение, что наблюдают примерно в трети случаев. Хронизация воспалительного процесса возникает на фоне органических и функциональных изменений мочевого пузы-

ря или у людей с серьезными сопутствующими заболеваниями [24].

Распространенность хронического цистита зависит от возраста больных. У женщин детородного возраста она составляет около 5%, в период менопаузы – 10–15%, в пожилом возрасте – 15–20% [8, 15]. Заболевание может протекать как в виде единичных эпизодов, легко купирующихся короткими курсами антибактериальной химиотерапии, и как заболевание с выраженным болевым синдромом, часто рецидивирующим, резистентным к традиционным методам лечения. Несмотря на то что хронический цистит не угрожает жизни пациентов, он

существенно ухудшает качество их жизни, приводя к развитию неврозов и нарушению социальной адаптации [21].

Ведущую роль в патогенезе любых хронических воспалительных заболеваний играет гипоксия тканей и транзиторная дисфункция иммунной системы [9, 22]. Под хроническим воспалением понимают процессы, протекающие длительное время, при которых повреждающий фактор, реактивные изменения и рубцевание развиваются одновременно [27]. Традиционно воспалительный процесс считается хроническим по времени возникновения при сроке более 60 дней. Специфи-

ческой предпосылкой хронического воспалительного процесса является невозможность завершения острого воспаления регенерацией, протекающей на фоне нарушенного тканевого гомеостаза [4]. В результате при хроническом воспалении нередко имеет место смена фаз затихания и обострения процесса, что накладывает отпечаток и на его морфологию. Если при остром течении воспалительных процессов на первое место выступают альтеративные и сосудисто-экссудативные изменения, то при подостром и хроническом – пролиферативные, завершающиеся склерозом [33]. Подслизистые структуры в стенке мочевого пузыря играют чрезвычайно важную роль, поскольку между эпителиальными клетками нет капилляров, и жизнедеятельность клеток эпителия зависит от эффективности диффузии кислорода и питательных веществ из подлежащей соединительной ткани (через ее межклеточное вещество и базальную мембрану) [29].

Наличие очагов хронического воспаления зависит от возрастных и конституциональных особенностей эпителиальных тканей, модифицирующих как клеточную устойчивость, так и метаболический фон, на котором развивается процесс воспаления. Развитию хронического воспаления содействуют в первую очередь возрастное увеличение чувствительности клеток к окислительному стрессу. В то же время при гипоксии ускоряется процесс мобилизации и деления незрелых эпителиальных клеток [25], блокируется их созревание. Известно, что незрелый эпителий обладает повышенной способностью клеток к бактериальной адгезии. Так, если возбудителем цистита является кишечная палочка, рецидивы в течение первого года возникают у 36% женщин в возрасте до 55 лет и у 53% женщин старше 55 лет [30]. Частые рецидивы цистита отмечаются у 10–15% женщин старше 60 лет [32].

При всех формах пролиферативного цистита в подслизистом слое стенки мочевого пузыря определяются явления выраженного нарушения кровообращения, очаговые

кровоизлияния, отек и значительная лимфоидная инфильтрация [16]. Результаты морфо-функционального анализа показали, что интерстициальная форма хронического цистита характеризуется преобладанием воспалительно-склеротических изменений в строме слизистой оболочки и выраженной редукцией микроциркуляторного русла [26].

В последние годы во всем мире усиливается интерес исследователей к изучению состояния микроциркуляции при различных заболеваниях [12, 13, 14]. Этот интерес в большей мере обусловлен тем, что микрососудистое русло является тем местом, где в конечном итоге реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается транкапиллярный обмен [2, 10]. От восстановления микроциркуляции зависит эффективность лечения и профилактики многих заболеваний [1].

Под микроциркуляцией понимают особенность тока крови в терминальных артериолах, прекапиллярных сфинктерах, капиллярах и посткапиллярных венулах. Она равна произведению показателя гематокрита на среднеквадратичную величину скорости эритроцита при движении по капиллярному руслу [23]. Именно в капиллярах, имеющих развитую сеть в стенке мочевого пузыря, протекают процессы взаимного обмена газов и других метаболитов между кровью и клетками, образующими стенку мочевого пузыря. Капиллярный кровоток определяется изменениями радиуса прекапиллярных сосудов, зависящих в свою очередь от миогенного базального тонуса. Миогенный базальный тонус непрерывно меняется под влиянием местных сосудорасширяющих факторов, к которым относятся кинины, простагландины и ряд других биологически активных веществ [3].

В случае, когда происходит замедление кровотока в капиллярах, влияние сосудорасширяющих средств усиливается. Определенное влияние на тонус прекапиллярных сосудов оказывают симпатические нервные окончания, при непосредственном воздействии которых происходит сужение этих сосудов.

В условиях покоя сосудосуживающее влияние симпатической нервной системы происходит только на 15–20%. Однако в случае стрессовых ситуаций симпатическое влияние на прекапиллярные сосуды может быть более выраженным. Стенка мочевого пузыря хорошо иннервируется сосудорасширяющими нервами, которые влияют на прекапиллярные и посткапиллярные сосуды.

В стрессовых ситуациях, когда происходит снижение кровотока на 30% от исходной величины, возникает нарушение жизнеспособности тканей [23]. В этот момент происходят трофические изменения в слизистой оболочке мочевого пузыря. В данной ситуации при объемном дефиците капиллярного кровотока повреждаются механизмы, регулирующие его ритмические изменения, что является ведущим патофизиологическим звеном развития нарушений микроциркуляции. Поэтому объективная регистрация динамических ритмов кровотока важна как для оценки степени нарушений микроциркуляции, так и для прогноза течения имеющихся патологических состояний.

Расстройства микроциркуляции весьма разнообразны. К ранним признакам расстройства микроциркуляции относят: местный спазм артериол, застойные процессы в венулах, снижение интенсивности кровотока в капиллярном русле [28]. В данной ситуации, при объемном дефиците капиллярного кровотока, повреждаются механизмы, регулирующие ритмические его изменения, что является ведущим патофизиологическим звеном развития нарушения микроциркуляции. Объективная регистрация кровотока важна для оценки степени нарушений микроциркуляции и прогноза течения имеющихся патологических состояний.

Для диагностики микроциркуляции в современной медицине используются такие методы, как биомикроскопия, изотопный метод, лазерная и высокочастотная ультразвуковая доплерография [11].

Лазерная флоуметрия и ультразвуковая высокочастотная

доплерография основаны на эффекте Доплера и используют достаточно близкие длины волн: в лазере – 550 Нм, в ультразвуке – 660 Нм. Данные длины волн позволяют работать в зоне микроциркуляторного кровотока, в то же время физические основы световой волны в лазере и механической в ультразвуке подразумевают ряд существенных отличий. Лазерные флоуметры измеряют уровень кровотока в 1 мм исследуемой ткани, в результате чего отсутствуют прямые показатели параметров кровотока. Ультразвуковые флоуметры определяют такие характеристики, как линейную и объемную скорости кровотока [5]. На сегодняшний день лазерную и ультразвуковую флоуметрию используют в диагностике степени микроциркуляторных нарушений в стенке мочевого пузыря для выбора метода лечения и прогнозирования ожидаемых результатов лечения его заболеваний [7, 18, 20].

Целью настоящей работы явилось изучение состояния микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с хроническим циститом и сопоставление полученных данных с клиническими проявлениями заболевания.

Пациенты и методы исследования

В основу настоящего исследования положены результаты обследования и лечения 37 женщин с хроническим рецидивирующим циститом, проведенных в урологической клинике Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова в период с 2007 по 2011 годы. Средний возраст наблюдаемых нами больных составил $37,8 \pm 11,3$ года и варьировал в диапазоне от 22 до 61 года. Продолжительность заболевания составляла от 6 месяцев до 6 лет. В группу сравнения были включены 32 женщины без признаков хронического цистита и других нарушений со стороны нижних мочевых путей сопоставимого возраста. Перед включением в группу исследования всем пациентам проводили комплексное урологическое обследование для исключения какой-либо другой па-

тологии, которая могла влиять на функцию нижних мочевых путей.

Критериями включения в исследование было рецидивирующее течение хронического цистита в сочетании с типичной для хронического цистита цистоскопической картиной. Пациентов с симптоматикой острого или обострения хронического цистита, сопровождающейся бактериурией и лейкоцитурией, в настоящее исследование не включали. Всем больным выполняли лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам, цитологическое исследование мочевого осадка на атипичные клетки (три раза), урофлоуметрию.

Оценку кровотока в мочевом пузыре проводили методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии (УЗДГ). Исследование выполняли с помощью ультразвукового компьютерного доплерографа «Минимакс-Допплер-К» (Россия) с применением внутривезикулярного ультразвукового датчика с частотой 10 МГц в области мочевого треугольника. Использование данного датчика позволяло оценить состояние кровотока на глубине до 40 мм. Исследование проводили при наполнении мочевого пузыря до 100 мл по результатам ультразвуковой диагностики.

Во время УЗДГ определяли значения линейной и объемной скорости кровотока отдельно для артериального, венозного и капиллярного кровотока. Показатели, характеризующие линейную скорость кровотока, включали максимальную систолическую скорость по кривой максимальной скорости (V_s), максимальную систолическую скорость по кривой средней скорости (V_{as}), среднюю скорость по кривой максимальной скорости (V_m) и среднюю скорость по кривой средней скорости (V_{am}). К показателям, характеризующим объемную скорость кровотока, относились максимальная объемная систолическая скорость по кривой средней скорости (Q_{as}) и средняя объемная систолическая скорость по кривой средней скорости (Q_{am}). Показатели линейной

скорости кровотока выражались в мм/с, объемной скорости кровотока – в мл/с. На основе полученных при УЗДГ данных рассчитывали индекс периферического сопротивления (ИПС) $ИПС = (V_s - V_d) / V_s$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования показали различие в состоянии микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с хроническим циститом и в контрольной группе (табл. 1).

У женщин с хроническим циститом выявлено достоверное уменьшение двух важных показателей, характеризующих кровоток в артериальном звене микроциркуляторного русла, максимальной систолической скорости по кривой максимальной скорости и средней скорости по кривой максимальной скорости. Показатели, значения которых различались у больных хроническим циститом и здоровых женщин, характеризовали линейную скорость кровотока в артериолах стенки мочевого пузыря. Известно, что линейная скорость кровотока зависит от реологических свойств крови, степени агрегации и возможности функционального деформирования эритроцитов. Уменьшение линейной скорости артериального кровотока может приводить к нарушению кровоснабжения стенки мочевого пузыря и ее ишемии. Для показателей объемного кровотока достоверных различий между двумя группами не отмечено.

Различия между пациентками с хроническим циститом и женщинами контрольной группы были выявлены также по показателям, характеризующим венозный отдел микроциркуляторного русла. У женщин с хроническим циститом оказались меньше значения всех четырех параметров линейного кровотока, в то время как показатели объемного кровотока у больных этих двух групп не различались.

Среди показателей капиллярного кровотока статистически значимых различий между больными с хроническим циститом и здоровыми отмечено не было.

Таблица 1. Показатели кровотока в микроциркуляторном русле мочевого пузыря у женщин с хроническим циститом и у здоровых женщин

| Показатель | Контрольная группа (n=32) | Больные с хроническим циститом (n=37) |
|---|---------------------------|---------------------------------------|
| Показатели артериального кровотока | | |
| Vs, мм/с | 18,7±1,8 | 12,7±1,2* |
| Vas, мм/с | 4,7±0,5 | 4,0±0,4 |
| Vm, мм/с | 9,4±0,9 | 5,9±0,5* |
| Vam, мм/с | 1,8±0,3 | 1,4±0,1 |
| Qas, мл/с | 2,0±0,2 | 1,8±0,2 |
| Qam, мл/с | 0,9±0,1 | 0,8±0,1 |
| Показатели венозного кровотока | | |
| Vs, мм/с | 11,7±1,4 | 7,4±1,3* |
| Vas, мм/с | 2,7±0,2 | 2,0±0,1* |
| Vm, мм/с | 7,0±0,6 | 4,3±0,5* |
| Vam, мм/с | 1,8±0,1 | 1,1±0,1* |
| Qas, мл/с | 1,2±0,2 | 1,0±0,1 |
| Qam, мл/с | 0,6±0,1 | 0,6±0,1 |
| Показатели капиллярного кровотока | | |
| Vs, мм/с | 5,8±1,3 | 5,4±1,1 |
| Vas, мм/с | 1,7±0,2 | 1,5±0,1 |
| Vm, мм/с | 2,8±0,5 | 2,6±0,5 |
| Vam, мм/с | 0,5±0,1 | 0,5±0,1 |
| Qas, мл/с | 1,1±0,1 | 0,9±0,1 |
| Qam, мл/с | 0,2±0,02 | 0,2±0,01 |

* Различие со значениями в контрольной группе достоверно ($p<0,05$).

Линейная скорость капиллярного кровотока значительно меньше линейной скорости кровотока в артериолах и венолах. Это связано с тем, что по мере уменьшения диаметра сосудов от более крупных к капиллярам прогрессивно увеличивается суммарная площадь поперечного сечения кровяного русла и снижается внутрисосудистое давление, что приводит к уменьшению линейной скорости кровотока.

Таким образом, сравнение показателей, характеризующих кровоток в микроциркуляторном русле у больных с хроническим циститом и у здоровых женщин, показало его ухудшение по некоторым параметрам у пациентов с хроническим циститом. В артериальном и венозном отделах микроциркуляторного русла у больных с хроническим циститом оказалась меньшей скорость линейного кровотока.

Проведенные исследования показали наличие ухудшения крово-

тока в микроциркуляторном русле у пациенток с хроническим циститом. Результатом этих нарушений являлись ишемия тканей мочевого пузыря и развитие хронической сосудистой недостаточности. Справедливо предположить, что в этих условиях продукция уротелием мочевого пузыря гликозаминогликанов или его способность связывать гликозаминогликан, образующийся в других отделах мочевой системы, нарушается. В результате разрушается защитный слой муцина. Это делает мочевой пузырь менее устойчивым к инфекции и более проницаемым для потенциально токсичных градиентов мочи, которые могут абсорбироваться и вызывать воспалительную реакцию [31].

Метод внутривезикулярной УЗДГ позволил оценить характер микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с хроническим циститом. Полученные данные подтверждают предположение о значи-

мой роли нарушений регионарной тканевой перфузии в развитии хронических циститов у женщин.

Закключение

Применение внутривезикулярной УЗДГ позволило установить нарушения микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с хроническим циститом. В результате нарушений регионарной гемодинамики развивается гипоксия стенки мочевого пузыря, уротелия и возрастает его проницаемость. В результате происходит проникновение мочи в подслизистый слой мочевого пузыря, разрушение сенсорных нервов токсическими компонентами мочи и развитие стойкой дизурии. Полученные данные свидетельствуют о патогенетической оправданности включения в комплексную терапию хронических рецидивирующих циститов лекарственных средств, направленных на улучшение состояния микроциркуляции в стенке мочевого пузыря.

Список литературы

1. Александров П.Н. Регуляция микроциркуляции в условиях патологии // Чтения им. Чернуха. М., 1986. С. 23–27.
2. Акимов А.Г., Батулин Л.А. Некоторые методологические аспекты лазерной доплеровской флоуметрии // Материалы третьего Всероссийского симпозиума: «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». М., 2000. С. 18–19.
3. Брискин Б.С., Алиев И.М., Верткин А.Е. и др. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для микроциркуляторных нарушений в слизистой оболочке желудка при гастродуоденальных язвах. М., 1999. 15 с.
4. Возианов А.Ф., Романенко А.М., Клименко И.А. и др. Предрак и ранние формы рака мочевого пузыря. Киев, 1994. 222 с.
5. Гирина М.Б., Морозова Е.А. Перспективы развития ультразвуковой высокочастотной доплеровской флоуметрии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2005. Т. 4. №1(13). С. 42–49.
6. Иванинский О.И. Патоморфологическое и клинико-эндоскопическое исследование различных форм хронических циститов: Автореф. дис... канд. мед. наук. Новосибирск, 1995. 25 с.
7. Ишемгулов Р.Р. Микроциркуляция стенки мочевого пузыря у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы при оперативном и консервативном лечении: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2007. 29 с.
8. Кан Д.В., Лоран О.Б., Левин Е.И. Морфологические изменения мочевого пузыря // Урол. и нефрол. 1988. №6. С. 16–20.
9. Каприн В.А. Теоретическая схема хронического патологического процесса // Российский медицинский журнал. 2006. №2. С. 50–52.
10. Козлов В.И., Мельман Е.П., Шутка Б.В., Нейко Е.М. Гистофизиология капилляров. М.: Наука, 1994. 232 с.
11. Козлов В.И., Гурова О.А., Азизов Г.А. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния микроциркуляции крови // Научно-практическая конференция. Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции, Материалы. СПб., 2004. С. 71.
12. Козлов В.И., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. и др. Расстройства тканевого кровотока, их патогенез и классификация // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007. №1(21). С. 75–76.
13. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина, 2005. 254 с.
14. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Оценка спектральных и нелинейных параметров микрогемодикуляции тканей и ее регуляции с помощью лазерной доплеровской флоуметрии // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Приложение, 2008. Т. 9, №6. С. 154.
15. Левин Е.И. Цистит у женщин: диагностика и лечение: Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 1991. 24 с.
16. Лоран О.Б., Зайцева А.В., Годунов Б.Н. и др. Современные аспекты диагностики и лечения хронического цистита у женщин // Урология и нефрология. 1997. №6. С. 7–14.
17. Лоран О.Б., Зайцев А.В., Годунов Б.Н. и др. Особенности диагностики и лечения хронического цистита у женщин // Акушерство и гинекология. 2000. №3. С. 40–43.
18. Лоран О.Б., Зайцев А.В. Наш взгляд на диагностику и лечение хронического цистита у женщин // Актуальные вопросы урологии и андрологии: Сб. науч. тр. СПб., 2001. С. 200–204.
19. Мацаев А.Б., Зайцев А.В., Алиев И.М., Давидьянц А.А., Алиев Р.И. Особенности микроциркуляции слизистой мочевого пузыря при хроническом цистите у женщин // Лазерная медицина. 2004. №8(3). С. 76.
20. Неймарк Б.А. Роль микроциркуляторных нарушений в генезе стойкой дизурии у женщин: Автореф. дис... канд. мед. наук. Новосибирск, 2001. 20 с.
21. Неймарк А.И., Чулюкова И.И., Мазырко А.В. и др. Лечение стойкой дизурии у женщин // Урология. 2003. №1. С. 46–49.
22. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. М.: Медицина, 2000. Т. 1. С. 528.
23. Румянцев В.Г., Назаров В.А., Сидоров В.В. Применение лазерного анализатора капиллярного кровотока в проктологии для нарушений микроциркуляции: пособие для врачей // М., 1998. 22 с.
24. Скрыбин Г.Н., Александров В.П., Кореньков Д.Г., Назаров Т.Н. Циститы. СПб., 2006. 146 с.
25. Степанов В.Н., Перельман В.М., Абдухакимов А.Ф. Трансабдоминальный и трансуретральный ультразвук в диагностике стадий рака мочевого пузыря // Урология и нефрология. 1991. №3. С. 33–37.
26. Чулюкова Е.И. Морфологические изменения мочевого пузыря у женщин со стойкой дизурией: Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2000. 24 с.
27. Ярыгин Н.Е. Атлас патологической гистологии. М.: Медицина, 1977. 200 с.
28. Fagrell B., Intaglietta M. Microcirculation: its significance in clinical and molecular medicine // International Medicine. 1997. Vol. 241, №5. P. 349–362.
29. Fluorescence diagnosis of bladder tumor by use of 5-aminolevulinic acid: fundamental and results / Baumgartner R., Wagner S., Zaak D., Knuchel-Klarke R. Tutlingen, Germany: Endo-Press, 1991. 58 p.
30. Ikaheimo S., Sutonen A., Heiskanen T., Karkkainen U., Kuosmanen P. et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women // Clin. Infect. Dis. 1996. Vol. 22. P. 91–99.
31. Parsons C.L. Interstitial cystitis: new concepts in pathogenesis, diagnosis and management // 93rd Annual Meeting. Am. Urol. Association, San Diego, 1998. P. 38.
32. Romano J.M., Kaye D. UTI in the elderly: common yet atypical // Geriatrics. 1981. Vol. 36. P. 113–115.
33. Zaak D., Stepp H., Baumgartner R. et al. Endoscopic detection of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid based fluorescence endoscopy // Journal of Urology. 1999. Vol. 161. P. 70–173.

Впервые опубликовано в журнале «Урологические ведомости», Том 2, №2, 2012, стр. 26–31.

Содержание циркулирующих клеток эндотелия, VE-кадгерина и стабильных метаболитов оксида азота у больных хронической болезнью почек и гипертонической болезнью в динамике лечения с применением L-аргинина



Топчий И.И., Кириенко А.Н., Щенявская Е.Н., Ефимова Н.В., Бондарь Т.Н., Песовая А.В.
ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой» АМН Украины, г. Харьков

Одной из чрезвычайно важных функций клеток у большинства, если не во всех органах человека и животных является продукция оксида азота (NO) из L-аргинина. Неспособность клеток производить NO приводит к нарушению кровотока и повреждению органов. Нарушения в системе L-аргинин/NO у больных с хронической болезнью почек (ХБП) характеризуются снижением синтеза NO вследствие дефицита субстрата для NO-синтаз (NOS) – L-аргинина и повышением концентрации эндогенного ингибитора NO-синтаз – асимметричного диметил-аргинина (ADMA) [Бабушкина А.В., 2009].

Помимо этого, у больных ХБП снижена биодоступность NO в результате оксидантного стресса и образования пероксинитритов [И.И. Топчий и соавт., 2008]. Вместе с тем, эндотелиальный монослой на внутренней поверхности кровеносных сосудов является не только наибольшей по объему железой внутренней секреции – он служит также полупроницаемым барьером на пути перемещения питательных веществ, сигнальных молекул и клеток крови в ткани. Наруше-

ние барьерной функции эндотелия происходит как за счет сокращения клеток и появления межклеточных щелей, сквозь которые свободно проходят молекулы любого размера, так и в связи с нарушением его регенерации при ускоренном апоптозе клеток, связанном с наличием хронического эндотоксического дистресс-синдрома [Ан Е.С., 2009; Синяченко О.В., 2007; Mehta D., Malik A.B., 2006]. В течение прошлого десятилетия наиболее доступным морфологическим маркером

повреждения эндотелия стали циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК), которые использовались как показатель нарушения целостности эндотелия при множестве заболеваний [Blann A.D., 2005]. Были проведены некоторые исследования при сердечно-сосудистых заболеваниях, приведшие к следующей вехе в методологии – открытию C-Endo-1-антигена. Соответствующие антитела тогда позволили применять иммуномагнитическое выделение как наиболее достовер-

ную методику (Blann A.D., 2005). Совсем недавно стали использовать сортировку клеток, активизированных флюоресценцией (FACS), а как показатель сосудистого здоровья – рассчитывать соотношение между апоптозными клетками эндотелия (CD-146) и клетками-предшественниками (CD-34) [Woywodt A., 2006]. У этих методик есть свои преимущества и недостатки, продолжают дискуссии относительно правомочности использования CD-34 как показателя эндотелиальных клеток-предшественников [Li B. et al., 2010]. В связи с этим для определения состояния эндотелия у обследованных нами больных дополнительно определяли VE-кадгерин (CD-144), который является строго эндотелиальной молекулой адгезии, расположенной в соединениях между эндотелиальными клетками [Vestweber D., 2008; Dejana E. et al., 2008]. Установлено повышение содержания VE-кадгерина в крови больных с острым коронарным синдромом [Soeki T. et al., 2004; Bernard S. et al., 2009], при васкулитах [Habibagahi Z. et al., 2010], однако взаимосвязь между морфологическими изменениями эндотелия и его NO-продуцирующей функцией остается малоизученной.

Цель работы

Установление взаимосвязи нарушений функции эндотелия

с показателем целостности эндотелиального монослоя в динамике лечения с применением L-аргинина.

Материалы и методы

Обследовано 112 больных с артериальной гипертензией, из них 61 мужчина (55%) и 51 женщина (45%). Больные в возрасте от 20 до 39 лет составили 22,8%, от 40 до 59 лет – 62,2%, 60 и более – 15%. По нозологическим критериям больные были разделены на следующие группы: 48 больных с хроническим пиелонефритом (ХрПН), 42 больных с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии и 22 больных с острым коронарным синдромом (ОКС, группа сравнения). Контрольную группу составили 18 практически здоровых лиц соответствующего пола и возраста. Диагноз ГБ и ОКС устанавливали в соответствии с рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов (2004), диагноз хронической болезни почек (ХБП) – согласно классификации Украинской ассоциации нефрологов (2005). Всем больным было проведено комплексное клиническое обследование с учетом жалоб, данных анамнеза, объективных и дополнительных методов исследований: клинические анализы крови и мочи, биохимические показатели – функциональные пробы печени, почек, показатели липидного обмена; электрокардиография в покое,

суточное мониторирование АД и ЭКГ, рентгенотелевидение органов грудной клетки, количественная двухмерная эхокардиография и эхосоноскопия почек. Изменение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по пробе Реберга-Тареева.

Кровь для биохимического исследования брали утром, на следующий день после поступления больного в стационар, через 12–18 часов после приема пищи. Забор крови проводили из локтевой вены силиконизированной иглой, самотеком, в пробирки на льду с внесенными реактивами. Для изучения метаболизма оксида азота исследовали содержание нитрита (NO_2^-), а также сумму стабильных метаболитов NO – ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) в сыворотке крови спектрофотометрическим методом с реактивом Грисса (Орлова Е.А., 2002; Кюелик и соавт., 2001). Содержание VE-кадгерина (CD-144) в плазме крови больных определяли иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы Bender MedSystems (Австрия), уровень фактора Виллебранда (vWF) – с помощью наборов фирмы Technoclone GmbH (Австрия). Содержание в крови циркулирующих клеток эндотелия определяли по методу Hladovec J., Boos C.J. [Hladovec J., Boos C.J., 2007]. Исследуемые показатели изучали в динамике лечения с применением ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангио-

Таблица 1. Количество ЦЭК, содержание VE-кадгерина и фактор Виллебранда в крови больных ($M \pm m$)

| Группы больных | Количество ЦЭК, клеток/10 мкл | | VE-кадгерин, нг/мл | | Фактор Виллебранда, Ед/мл | |
|----------------|-------------------------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| ГБ II ст. | 13,2 \pm 2,9 (n=49) | 10,8 \pm 1,5 (n=16) | 0,810 \pm 0,122 (n=18) | 0,443 \pm 0,059* (n=14) | 0,520 \pm 0,049 | 0,508 \pm 0,073 |
| ХрПН | 18,5 \pm 2,8 (n=26) | 13,0 \pm 1,4* (n=15) | 1,112 \pm 0,246 (n=24) | 0,535 \pm 0,125* (n=20) | 0,526 \pm 0,029 | 0,561 \pm 0,054 |
| ОКС | 20,1 \pm 2,5* (n=11) | – | 1,109 \pm 0,095* (n=11) | – | 0,698 \pm 0,076# | – |

Примечание. 1. * $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения; 2. # $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе с ГБ.

тензину II. У больных ОКС исследуемые показатели определялись однократно при поступлении; все остальные больные находились на базовой гипотензивной терапии с применением ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину II или бета-адреноблокаторов. Дозу препаратов подбирали индивидуально, при необходимости в процессе лечения дозу увеличивали. У 27 больных ХрПН и 23 больных ГБ наряду с базовой терапией применяли L-аргинин (Тивортин, производство «Юрия-фарм»). Препарат в виде 4,2% раствора в количестве 100 мл вводили внутривенно капельно в соответствии с инструкцией производителя. Курс лечения во всех группах составлял в среднем 14–17 дней.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что плазменная концентрация vWF и VE-кадгерина (CD-144), а также количество ЦЭК у больных с ОКС была достоверно выше, чем у больных

с ГБ II (табл. 1). Это свидетельствует о том, что содержании VE-кадгерина и фактора Виллебранда изменяются синхронно с нарушением целостности эндотелия в коронарных артериях. Такая же тенденция отмечена и при подсчете количества циркулирующих клеток эндотелия – см. табл. 1. Значительных половых и возрастных различий по этим показателям выявлено не было. По данным регрессионного анализа, взаимосвязи между плазменной концентрацией vWF и CD-144, сывороточным альбумином и содержанием гемоглобина у больных выявлено не было.

Концентрация нитрита была снижена как в группе с ГБ, так и с ХрПН (на 26,9% и 17,8%, соответственно, $p < 0,05$), тогда как сумма (нитрит+нитрат) в группе больных с ГБ не отличалась от контроля, а в группе с ХрПН была выше контрольных значений на 26,0% ($p < 0,05$), вероятно за счет активации индуцибельного звена синтеза NO. Содержание NO в плазме крови больных

с ОКС достоверно не отличалось от контроля, но характеризовалось высокими значениями разброса данных.

У больных ХрПН и ГБ скорость клубочковой фильтрации коррелировала с содержанием в крови стабильных метаболитов NO, что может говорить о снижении возможности буферного накопления NO у пациентов с более выраженными изменениями в структуре эндотелия (табл. 2).

Снижение концентрации стабильных метаболитов NO в крови может быть обусловлено снижением синтеза оксида азота в результате дефицита субстрата NO-синтаз – L-аргинина, что было установлено нами в предыдущих исследованиях (Топчий И.И. и соавт., 2008). Можно предположить также, что одной из причин снижения концентрации стабильных метаболитов оксида азота в крови является нарушение регенеративной способности эндотелия и снижение утилизации десквамированного эндотелия у больных с более тяжелым течением заболевания.

Таблица 2. Динамика содержания нитрита (NO_2) и суммы нитрит/нитрат ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) в плазме больных ($M \pm m$)

| Группа больных | До лечения | | После лечения | |
|----------------|--------------------------|--|--------------------------|--|
| | NO_2 , мкмоль/л | $(\text{NO}_2 + \text{NO}_3)$, мкмоль/л | NO_2 , мкмоль/л | $(\text{NO}_2 + \text{NO}_3)$, мкмоль/л |
| Контроль, n=20 | 2,75±0,15 | 37,79±1,74 | – | – |
| ГБ II, n=66 | 2,01±0,17 | 36,89±4,89 | 2,11±0,59 | 49,54±8,59 |
| ХрПН, n=33 | 2,26±0,17 | 47,63±5,35 | 2,30±0,16 | 40,49±6,46 |
| ОКС, n=11 | 2,41±0,37 | 33,00±11,45 | | |

Примечание. 1. * по сравнению с контролем; 2. # $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения.

Таблица 3. Индекс агрегации нейтрофилов у больных ХрПН и ГБ ($M \pm m$)

| Группы | Индекс агрегации нейтрофилов, % | |
|----------------------|---------------------------------|---------------|
| | До лечения | После лечения |
| Контроль (n=18) | 15,1±1,2 | – |
| ГБ II–III ст. (n=28) | 19,4±1,8 | 17,2±1,3 |
| ХБП (n=32) | 24,7±3,1* | 17,4±2,1# |

Примечание. 1. * $P < 0,05$ по сравнению с контролем; 2. # $P < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения.

В литературе последних лет сообщается об отрицательном влиянии повышения уровня пула циркулирующих клеток эндотелия на течение заболеваний сердечно-сосудистой системы [Puddu P. et al., 2010]. О напряженности врожденного иммунитета у обследованных больных свидетельствует повышение агрегационных свойств нейтрофилов. Так у здоровых пациентов индекс их агрегации составил $15,1 \pm 1,2\%$ и повышался у больных ХрПН в 1,5 раза ($p < 0,05$) – см. табл. 3.

Применение стандартной ренопротекторной терапии оказывало достаточный по эффективности клинический результат – во всех обследованных группах отметили положительное влияние лечения с применением ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II на СКФ и артериальное давление. Так, СКФ у больных ХрПН с $86,7 \pm 7,1$ мл/мин. возросла при стандартной терапии до $97,4 \pm 7,2$ мл/мин. Вместе с тем, наибольший эффект оказало применение комбинированной терапии в сочетании с тивортином: СКФ возросла с $95,7 \pm 5,8$ мл/мин. до $114,5 \pm 7,0$ мл/мин. ($p < 0,05$). По-видимому, существует тесное взаимодействие системы L-аргинин/оксид азота и РАС в регуляции гломерулярного артериального сопротивления и почечной гемодинамики в целом. Гломерулярный мезангий рассматривается в настоящее время как главный регулятор скорости гломерулярной фильтрации, изменение тонуса мезангиальных клеток и сосудов почек в ответ на изменения в системе L-аргинин/NO оказывает существенное влияние на капиллярный ультрафильтрационный коэффициент. При этом вызываемое ангиотензином II сокращение мезангиальных клеток может быть уменьшено в связи с усилением продукции NO эндотелием под влиянием Тивортина, что согласуется с литературными данными о подавлении влияния асимметричного диметиларгинина – блокатора

NOS – L-аргонином (Teerlink T. et al., 2009). Под воздействием лекарственной терапии, наряду со снижением АД и уменьшением протеинурии, происходила перестройка в соотношении стабильных метаболитов оксида азота (табл. 1). Отмеченный дисбаланс в метаболизме оксида азота под влиянием терапии уменьшился, при применении тивортина у больных с ХрПН и ГБ произошло возрастание концентрации нитрита ($p < 0,05$), суммы (нитрит+нитрат) ($p < 0,05$). В конце периода наблюдения выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией суммы нитрит+нитрат и уровнем АД ($r = +0,52$, $p < 0,05$), что может быть связано с увеличением синтеза NO или высвобождением NO из депо под влиянием проводимой терапии. Возможно, это связано и с улучшением регенерационной способности эндотелия, так как содержание циркулирующих клеток эндотелия при назначении тивортина уменьшалось более значительно, чем при проведении стандартной терапии (табл. 1).

Известно, что NO играет важную и уникальную роль в функционировании почек, он оказывает свое действие на кровоток не только как магистральное сосудорасширяющее средство, но и как постоянный антагонист различных вазоконстрикторов в системе капилляров почек [Yu B. et al., 2010]. Снижение синтеза оксида азота или уменьшение его биодоступности при ХБП приводит к нарушению перфузии тканей почки, которая и так уже уменьшена в связи с фиброзирующим процессом (Wen X. et al., 2010). Кроме того, хронические воспалительные заболевания почек могут приводить к несостоятельности межклеточных контактов эндотелиоцитов как это происходит при ишемии, сепсисе, токсемии, различных аллергических состояниях (Lampugnani M.G. et al., 1993; Cohen R.I. et al., 2001; Heemskerk S., 2006). В то же время, само воспаление как защит-

ная реакция организма включает в себя компонент активации клеток белой крови и повышения активности индуцибельной NOS, что приводит к локальному повышению проницаемости микрососудов с целью ликвидации причины воспаления. К агентам, вызывающим повышение проницаемости сосудистого эндотелия, относятся тромбин, гистамин, фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), брадикинин, бактериальный эндотоксин, фактор некроза опухоли, активные формы кислорода, избыточная механическая деформация. Эти вещества действуют в разных патофизиологических контекстах и по разным механизмам, но приводят к единому результату – модуляции барьерной функции эндотелия сосудов за счет изменения контактных взаимодействий эндотелиальных клеток.

Ранее нами было установлено, что у больных ХБП наблюдается значительное снижение по сравнению с контрольной группой уровня L-аргинина (Топчий И.И. и соавт., 2006). Следствием ограничения доступности субстрата для NO-синтаз является обнаруженное нами снижение уровня маркера эндогенного синтеза NO-нитрита: на 21,5% при ХрПН ($p < 0,05$) и на 12,8% при ГБ ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, оксидантный стресс приводит к разобщенности NO-синтаз, с увеличением активности iNOS при наличии воспалительного процесса в почках (Топчий И.И. и соавт., 2009).

Основное биологическое действие ADMA – ингибирование синтеза NO и теоретически такое ингибирование может быть преодолено воздействием больших доз L-аргинина, которая является субстратом для NO-синтаз. Однако, противодействие ADMA только большими дозами L-аргинина, по-видимому, не является адекватным вмешательством для ограничения кардиотоксических влияний этого вещества.

Конститутивные изоформы NOS восприимчивы к ингибирующему влиянию повышенного уровня NO и некоторые исследователи предположили, что воспаление может вызвать iNOS-зависимое уменьшение активности eNOS, что приводит к ухудшению капиллярного гомеостаза и функции почек [Schwartz D., 1999]. Другими словами, локальные микромолярные концентрации NO не могут оказывать существенного влияния на активность iNOS, но могут фактически ингибировать активность eNOS, усиливая чувствительность почек к действию вазоконстрикторов и уменьшая почечный кровоток в результате увеличенного сосудистого сопротивления. Эта селективная разобщенность NOS приводит к нарушению авторегуляции, что может привести к прerenальному снижению СКФ при ХБП. Уменьшение активности eNOS полностью предотвращалось при селективном ингибировании iNOS *in vitro* и *in vivo* (Heemskerk S. et al., 2009). Однако, определенное количество NO необходимо для

сохранения СКФ при эндотоксемическом шоке, учитывая его сосудорасширяющие эффекты на приводящую артериолу [Chauhan S.D., 2003]. В дополнение к гемодинамическим эффектам даже небольшое количество эндогенного NO предотвращает гломерулярный тромбоз при эндотоксинемии у крыс. По этим причинам селективное ингибирование iNOS, оставляя неизменным физиологическое содержание eNOS, может быть новым подходом для лечения болезни почек (Schwartz D., 1997). Положительное влияние тивортина может быть связано и с метаболизмом L-аргинина, так как по данным R. Komers et al. (2003) инфузия L-аргинина субстрата для eNOS и конкурента АДМА – у практически здоровых добровольцев нормализовала АД. Эти данные согласуются с наблюдением (Watanabe G. et al., 2000), которые установили, что назначение L-аргинина приводило к улучшению почечной функции, что было расценено авторами как дополнительное влияние лечения на окислительный стресс.

Выводы

У больных острым коронарным синдромом, хроническим пиелонефритом и гипертонической болезнью повышается количество циркулирующих эндотелиальных клеток и содержание VE-кадгерина в плазме крови, что свидетельствует о нарушении целостности эндотелиального монослоя как в капиллярах почек, так и в артериальных сосудах.

Одновременно с нарушением целостности эндотелия у больных ОКС, ХрПН и ГБ снижается содержание в плазме крови стабильных метаболитов NO₂ и NO₃, что может быть обусловлено как уменьшением активности eNOS, так и снижением содержания субстрата для NOS – L-аргинина.

Применение препарата тивортин (L-аргинин) для внутривенного введения на фоне общепринятой гипотензивной и ренопротекторной терапии способствовало улучшению показателей целостности эндотелия и его NO-продуцирующей способности.

Список литературы

1. Ан Е.С., Миронов А.В., Петухов В.А., и соавт. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита. РМЖ. 2009. №17(22). 881 с.
2. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины. Укр. мед. часопис. 2009. №6(74). С. 43–48.
3. Кіселик І.О., Луцик М.Д., Шевченко Л.Ю. Особливості визначення нітратів та нітритів у крові хворих на вірусні гепатити та жовтяниці іншої етіології. Лабораторна діагностика. 2001. №3. С. 43–45.
4. Орлова Е.А. Анализ нитритов и нитратов в ткани при экспериментальной острой почечной недостаточности. Укр. журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можая. 2002. №3(1). С. 79–82.
5. Синяченко О.В., Зяблицев С.В., Чернобривцев П.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе мезангиальных гломерулонефритов. Укр. журнал нефрології та діалізу. 2007. №2(14). С. 36–38.

Полный перечень литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале «Сімейна медицина», №3, 2010, стр. 35–39.

Тревожно–депрессивные расстройства у больных с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения



Гяургиев Т.А., Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Курносова Н.В., Куташов В.А., Попов Д.В.
ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, г. Воронеж

Целью данного исследования является оценка психического статуса и качества жизни у пациенток с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом в стадии обострения. Данное заболевание имеет большую медицинскую и социальную значимость, что связано как с большой частотой рецидивов и осложнений, так и с тем фактом, что оно охватывает работоспособных женщин, приводя к снижению физической и психической активности, развитию неврозоподобного состояния.

Материалы: 30 женщинам с диагнозом «Хронический рецидивирующий бактериальный цистит в стадии обострения» был проведен комплекс обследований, включающий общеклинические лабораторные анализы, УЗИ верхних и нижних мочевых путей, заполнение дневника мочеиспускания, цистоскопия мочевого пузыря. Также было проведено обследование с помощью батареи психометрических и психологических методик для оценки психоэмоционального состояния и качества жизни пациенток. Всем пациенткам проводилась антибактериальная терапия препаратом левофлоксацин. На 1-е сутки у всех пациенток отмечались выраженные дизурические явления. В общем анализе крови был выявлен умеренный лейкоцитоз. В общем анализе мочи имелась лейкоцитурия. При цистоскопическом исследовании определялись воспалительные изменения слизистой мочевого пузыря. При оценке пси-

хоэмоционального статуса у пациенток были выявлены выраженные тревожно-депрессивные расстройства. Результаты: на 10-е сутки лабораторные показатели нормализовались, дизурия была купирована в 100% случаев. Купирование воспалительной реакции у пациенток с хроническим циститом в стадии обострения на фоне проведенной терапии позволило улучшить их психоэмоциональное состояние, снизив выраженность тревожно-депрессивных расстройств, а также повысить качество жизни данной группы больных.

Инфекции мочевых путей (ИМП) – наиболее распространенные заболевания в амбулаторной и госпитальной практике, самым частым проявлением которых является цистит, приобретающий хронический рецидивирующий характер у каждой 10-й женщины [1, 6]. Рецидивирующая инфекция (РИ) нижних мочевых путей (НМП) является одной из главных и обсуж-

даемых проблем современной урологии, что обусловлено высокой частотой рецидивов заболевания [3]. Почти у половины пациенток после первого эпизода цистита в течение года развивается рецидив; у трети молодых женщин рецидив развивается в течение 6 месяцев; у 50% больных инфекция рецидивирует чаще 3 раз в год [2]. При этом хронический цистит представляет собой осложненную инфекцию, возникающую на фоне анатомических, функциональных, гормональных и дисбиотических нарушений организма [5].

Кроме медицинской составляющей, крайне важна социальная значимость этой проблемы. В связи с неожиданным началом, острым течением, ярко выраженной симптоматикой, заболевание представляет для больных серьезные неудобства, что приводит к резкому снижению физической и психической активности, ограничению свободы передвижений. Как и любой хро-

нический процесс, данное состояние откладывает свой отпечаток и на психоэмоциональном статусе больных [4, 6]. Хронический цистит охватывает в большинстве своем работоспособное население, может приводить к утрате трудоспособности и развитию неврозоподобного состояния, лишает женщин полноценного ночного сна и привычного образа жизни. Таким образом, высокая медико-социальная значимость этой проблемы обуславливает необходимость совершенствования диагностики и методов лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей, в частности хронического цистита.

Материалы и методы исследования

За период с января по май 2013 г. нами было обследовано 30 женщин в возрасте от 19 до 60 лет (средний возраст – $37 \pm 2,4$ года) с диагнозом: «Хронический рецидивирующий бактериальный цистит в стадии обострения». Всем больным было проведено обследование: сбор анамнеза заболевания и жизни, физикальное обследование; *общий анализ крови* (ОАК) с определением лейкоцитарной формулы; *общий анализ мочи* (ОАМ) при поступлении, на 3–5-е, 9–10-е сутки; трехкратное бактериологическое исследование проб мочи с посевом урокультуры на твердые питательные среды, установлением вида возбудителей, чувствительностью к антибиотикам и степени бактериурии; УЗИ верхних и нижних мочевых путей; заполнение дневника мочеиспускания на протяжении всего периода лечения. Каждой женщине была выполнена цистоскопия с биопсией мочевого пузыря в день поступления и на 9–10-е сутки. С целью оценки психоэмоционального состояния больных, был проведен анализ показателей тяжести тревожно-депрессивных расстройств, качества жизни пациенток на 1-е, 3–5-е и 10-е сутки госпитализации. Было проведено обследование с помощью батареи психометрических и психологических методик: шкалы Гамильтона

для оценки депрессии (HDRS), тревоги (HARS); шкалы оценки качества жизни Sf-36. Всем пациенткам проводилась антибактериальная терапия препаратом левофлоксацин по 500 мг per os один раз в день в течение 10 суток.

Результаты и их обсуждение

При поступлении все женщины предъявляли жалобы на частое мочеиспускание с резями, императивные позывы, ноктурию. 18 пациенток (60%) отмечали боли в проекции мочевого пузыря. По данным дневников мочеиспускания за первые сутки его ведения частота микций составила от 10 до 13 раз (средний показатель $11,5 \pm 1,5$), количество императивных позывов от 3 до 6 (средний показатель $4,5 \pm 1,5$), ноктурия от 0 до 4 раз за ночь.

Из психических жалоб отмечалось пониженное настроение, бессонница тревога, за своё состояние, невозможность получить удовольствие от простых вещей.

На 1-е сутки в общем анализе крови: эритроциты крови от $3,61 \times 10^{12}/л$ до $4,01 \times 10^{12}/л$ (средний показатель $3,92 \pm 0,1$ на $10^{12}/л$); уровень гемоглобина находился в пределах от 94 г/л до 110 г/л (средний показатель $101,6 \pm 7$ г/л); гематокрит от 36,2% до 40,9% (средний показатель $38,47 \pm 2,35\%$); лейкоциты крови от $9,0 \times 10^9/л$ до $12,3 \times 10^9/л$ (средний показатель

$11,4 \pm 0,95 \times 10^9/л$). В общем анализе мочи количество лейкоцитов составило от 50 до 300 (средний показатель $172,3 \pm 20$ г/л), количество эритроцитов от 0 до 10 в п/зр (средний показатель 7 ± 3), плотность от 1010 до 1020 (средний показатель 1013 ± 2), прозрачность мочи от слабо-мутной до мутной. В бактериальном посеве мочи в 19 случаях (63,3%) возбудителем являлась *E. coli*, *St. saprophiticus* – в 5 случаях (16,6%), *Enterococcus spp.* – в 4 случаях (13,3%), *Klebsiella spp.* – в 1 случае (3,3%) и *Enterococcus faecalis* – в 1 случае (3,3%). Все возбудители были чувствительны к левофлоксацину, гентамицину, фурадонину, меронему, цефотаксиму. По данным УЗИ верхних и нижних мочевых путей больных исследуемых групп значимой патологии не обнаружено. По данным цистоскопического исследования у 100% пациенток слизистая мочевого пузыря отечная, гиперемирована, сосудистый рисунок усилен, устья мочеточников расположены типично, очаговых образований в просвете не обнаружено.

Оценка психического статуса на 1-е сутки: по шкале Гамильтона для оценки депрессии у больных наиболее выражены симптомы депрессивного настроения, суточные колебания состояния и их выраженность, психическая тревога, ранняя и поздняя бессонница, ипохондрия. Средний балл по шкале Гамильтона составил 15, что

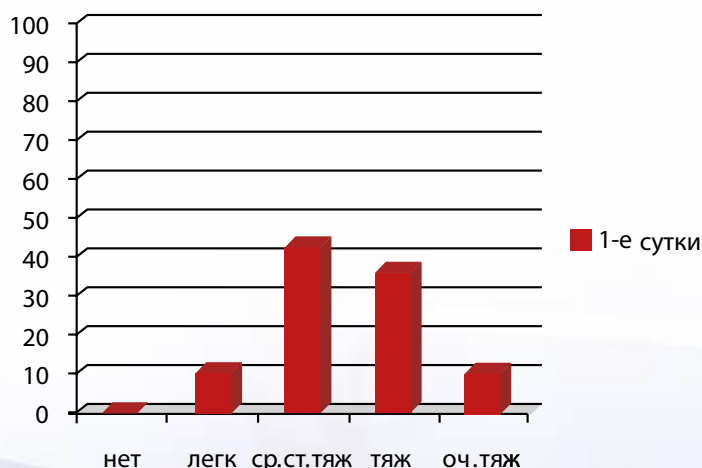


Рисунок 1. Оценка уровня депрессии у больных с хроническим циститом в фазе обострения на 1-е сутки лечения

соответствует средней степени выраженности депрессивной симптоматики. Депрессия легкой степени наблюдалась у 3 пациентов (10%), средней степени тяжести – у 13 человек (43,3%), тяжелая депрессия – у 11 больных (36,7%), очень тяжелая – у 3 пациентов (10%) (рис. 1).

По шкале Гамильтона для оценки тревоги наиболее выражены симптомы тревожного и депрессивного настроения, мочеполовые симптомы, напряжение, инсомния. У больных уровень тревоги в среднем составил 16 баллов, что по шкале Гамильтона соответствовало «симптомам тревоги».

При поступлении тревогу испытывали 25 пациентов (83,3%), отсутствие тревоги отмечалось у 5 опрошенных (16,6%) (рис. 2).

По опроснику качества жизни Sf-36 в данной выборке больных наиболее низкие показатели наблюдались по шкалам: «общее здоровье»; «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием»; «жизненная активность»; «социальное функционирование».

На 3–5 день, согласно дневникам мочеиспускания, частота микций снизилась у 27 пациентов (90%) и составила от 8 до 10 раз в сутки (средний показатель 9 ± 1). Интенсивность резей уменьшилась у 28 пациентов (93,3%). У 29 пациентов (96,6%) обследованных исчезли императивные позывы. Ноктурия купирована в 27 случаях (90%). В общем анализе крови: эритроциты крови от $3,9 \times 10^{12}/л$ до $4,2 \times 10^{12}/л$ (средний показатель $4,1 \pm 0,01 \times 10^{12}/л$; $p < 0,05$); уровень гемоглобина находился в пределах от 110 г/л до 115 г/л (средний показатель $112,3 \pm 2$ г/л; $p < 0,05$); гематокрит от 35,1% до 41,9% (средний показатель $38,5 \pm 3,4\%$; $p > 0,05$); лейкоциты крови от $8,03 \times 10^9/л$ до $11,3 \times 10^9/л$ (средний показатель $9,2 \pm 1,01 \times 10^9/л$; $p < 0,05$). В общем анализе мочи количество лейкоцитов составило от 1 до 15 (средний показатель $7,3 \pm 2,3$; $p < 0,05$), количество эритроцитов от 0 до 1 в п/зр (средний показатель $0,23 \pm 0,03$; $p < 0,05$), плотность от 1012 до 1020

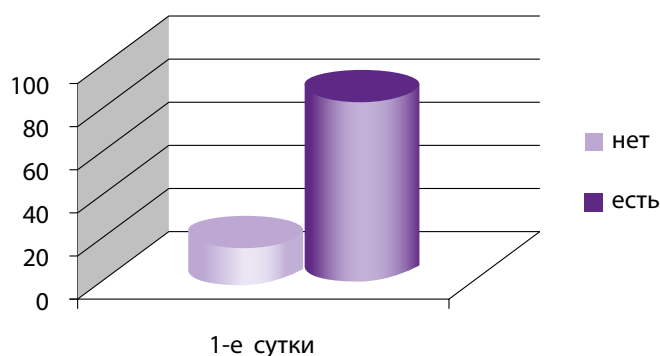


Рисунок 2. Оценка уровня тревоги у больных с хроническим циститом в фазе обострения на 1-е сутки лечения

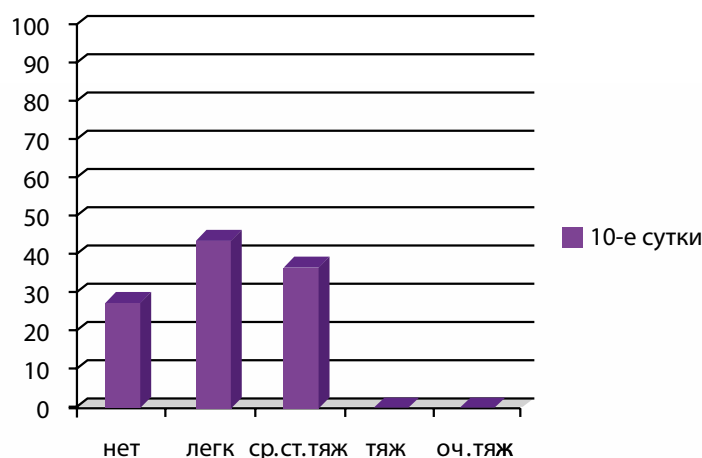


Рисунок 3. Оценка уровня депрессии у больных с хроническим циститом в фазе обострения на 10-е сутки лечения

(средний показатель $1017,7 \pm 4$; $p > 0,05$), прозрачность мочи от слабо-мутной до мутной. По данным бактериологических посевов, эрадикация возбудителя на 3–5-е сутки отмечена в 28 случаях (93,3%).

На 10-е сутки частота мочеиспускания снизилась в 100% случаев и составила от 5 до 6 раз в сутки (средний показатель $5 \pm 2,7$; $p < 0,05$). Рези, императивные позывы, ноктурия были купированы в 100% наблюдений. В общем анализе крови: эритроциты крови от $4,0 \times 10^{12}/л$ до $4,5 \times 10^{12}/л$ (средний показатель $4,25 \pm 0,1 \times 10^{12}/л$; $p < 0,05$); уровень гемоглобина находился в пределах от 119 г/л до 139 г/л (средний показатель $123,3 \pm 4,01$ г/л; $p < 0,05$); гематокрит от 36,1% до 40,9% (средний показатель $38,4 \pm 2,4\%$; $p > 0,05$); лейкоциты крови от $6,0 \times 10^9/л$ до $8,2 \times 10^9/л$ (средний показатель $7,1 \pm 1,04 \times 10^9/л$; $p < 0,05$); в общем анализе мочи количество лейко-

цитов составило от 0 до 5 (средний показатель $3,3 \pm 1,5$; $p < 0,05$), количество эритроцитов от 0 до 1 в п/зр (средний показатель $0,23 \pm 0,5$; $p < 0,05$), плотность от 1012 до 1020 (средний показатель $1015,1 \pm 4$; $p > 0,05$), прозрачность мочи от слабо-мутной до мутной. Эрадикация возбудителя отмечена в 100% наблюдений. При цистоскопии у всей группы больных слизистая мочевого пузыря обычной окраски, сосудистый рисунок выражен удовлетворительно, устья мочеточников расположены типично, очаговых образований в просвете не обнаружено. Депрессия отсутствовала в 8 (26,6%) случаях, легкая степень депрессии отмечалась у 13 (43,3%) пациенток, а средней степени тяжести депрессия – у 11 (36,6%). Тяжелая депрессия и очень тяжелая отсутствовала (0%) (рис. 3).

Тревога была купирована у 25 пациенток (83,3%), при ее сохранении у 5 женщин (16,6%) (рис. 4).

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

По опроснику качества жизни Sf-36 определялось повышение показателей по шкалам: «общее здоровье»; «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием»; «жизненная активность»; «социальное функционирование».

Выводы

При оценке психоэмоционального статуса у пациенток с диагнозом: хронический рецидивирующий бактериальный цистит в стадии обострения были выявлены выраженные тревожно-депрессивные расстройства, о чем свидетельствует наличие депрессии различной степени тяжести в 100% и тревоги в 83,3% наблюдений согласно данным шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) и тревоги (HARS).

Все больные отмечали ухудшение качества жизни преимущественно за счет низких показателей по шкалам, входящим в «психологический компонент здоровья», таким как «общее здоровье»; «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием»; «жизненная активность»; «социальное функционирование». Снижение данных показателей, на наш взгляд, связано с развитием у пациенток тревожно-депрессивных расстройств на фоне основного заболевания.

После проведенной терапии и купирования воспалительной реакции у больных с хроническим циститом в стадии обострения было отмечено снижение уровня депрессии с «очень тяжелой» до «средней степени тяжести», количество пациенток с симптомами тревоги уменьшилось на 66,7% (рис. 5). Сле-

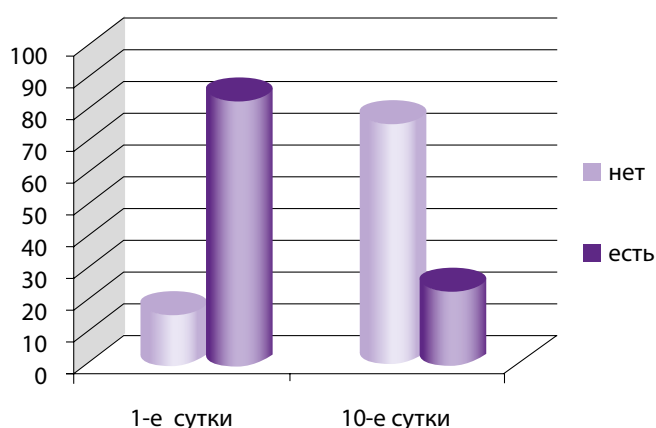


Рисунок 4. Сравнительная оценка уровня тревоги у больных с хроническим циститом в фазе обострения на 1-е и 10-е сутки лечения

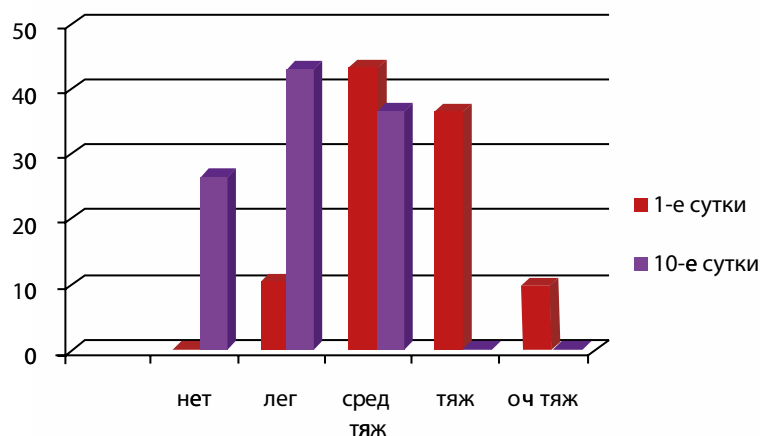


Рисунок 5. Сравнительная оценка уровня депрессии у больных с хроническим циститом в фазе обострения на 1-е и 10-е сутки лечения

довательно, данная терапия лишь частично купирует тревожно-депрессивные расстройства.

По опроснику качества жизни Sf-36 определялось повышение показателей по шкалам: «общее здоровье»; «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием»; «жизненная активность»; «социальное функци-

онирование», что свидетельствует об улучшении качества жизни.

Таким образом, купирование воспалительной реакции у пациенток с хроническим циститом в стадии обострения на фоне проведенной терапии позволило улучшить их психоэмоциональное состояние, а также повысить качество жизни данной группы больных.

Список литературы

1. Лоран О.Б. Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы: учеб. пособие для врачей / О.Б. Лоран, Л.А. Синякова. М., МИА, 2008. 88 с.
2. Синякова Л.А. Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей: сложности упрощенной диагностики / Л.А. Синякова // Урология сегодня. 2013. №1. С. 18.
3. Перепанова Т.С. Возможности фитотерапии при рецидивирующей инфекции мочевых путей / Т.С. Перепанова // Эффективная фармакотерапия в урологии. 2010. №1. С. 21.
4. Циститы / Г.Н. Скрябин [и др.]. Санкт-Петербург, 2006. 54 с.
5. Ибишев Х.С. Целесообразность интерферонотерапии при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей / Х.С. Ибишев // Лечащий врач. 2012. №10. С. 11.
6. Курносова Н.В. Актуальные аспекты фармакотерапии хронического цистита в стадии обострения у женщин / Н.В. Курносова, А.В. Кузьменко, В.В. Кузьменко // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 6. №3. С. 19.

Впервые опубликовано в электронном журнале «Вестник новых медицинских технологий», №1, 2013.

АНТИБИОТИК ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Перед назначением и применением лекарственного препарата следует внимательно прочитать инструкцию!

ОФЛОКСИН

Торговое название

Офлоксин

Международное непатентованное название

Офлоксацин

Лекарственная форма

таблетки, покрытые оболочкой 200 мг, 400 мг, раствор для инфузий во флаконах 100 мл – 2 мг/мл.

Состав

Одна таблетка содержит:
активное вещество — офлоксацин.

Показания к применению

- инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония);
- инфекции ЛОР-органов (синусит, фарингит, средний отит, ларингит);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- инфекционно-воспалительные заболевания брюшной полости;
- инфекции желчевыводящих путей (за исключением бактериального энтерита);
- инфекции почек (пиелонефрит), мочевыводящих путей (цистит, уретрит);
- инфекции органов малого таза (эндометрит, сальпингит, оофорит, цервицит, параметрит, простатит), половых органов (кольпит, орхит, эпидидимит);
- гонорея;
- хламидиоз;
- септицемия (только для в/в введения);
- менингит;
- профилактика инфекций у больных с нарушением иммунного статуса (в том числе при нейтропении).

Способ применения и дозы

Препарат принимается за полчаса или 1 час до еды и запивается водой. Антациды, лекарства, содержащие Mg, Al, Fe и Zn следует применять не позже, чем за 2 часа до приема офлоксацина, или не раньше, чем через 2 часа после приема офлоксацина.

В зависимости от типа и тяжести инфекции, Офлоксин назначается в течение 7–10 дней.

Взрослые пациенты с нормальной функцией почек

Обычная индивидуальная доза составляет от 200 до 400 мг офлоксацина (1 таблетка Офлоксина 400, покрытая оболочкой) через каждые 12 часов; также можно применять в один прием всю дневную дозу через каждые 24 часа.

Для лечения цистита офлоксацин назначается в течение 3-х дней.

В отличие от вышеуказанного, в случае простатита лечение продолжается в течение нескольких недель. В случае острой гонореи без осложнений, предпочтительно лечение однократной дозой 400 мг.

Лечение легочной формы туберкулеза, вызванной штаммами микобактерий, резистентными к лекарственным средствам: 400 мг каждые 12 часов в течение 3–12 месяцев в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами.

Пациенты старше 60 лет: при нормальной почечной функции коррекция дозы не требуется. Внутривенно капельно. Дозы подбираются индивидуально в зависимости от локализации и тяжести течения инфекции, а также чувствительности микроорганизмов, общего состояния больного и функции печени и почек.

Внутривенное капельное введение начинают с однократной дозы 200 мг, которую вводят медленно в течение 30–60 мин. При улучшении состояния больного переводят на пероральный прием препарата в той же суточной дозе.

Инфекции мочевыводящих путей — 100 мг 1–2 раза в сутки, инфекции почек и половых органов — от 100 мг 2 раза в сутки до 200 мг 2 раза в сутки, инфекции дыхательных путей, а также ЛОР-органов, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции костей и суставов, инфекции брюшной полости, бактериальный энтерит, септические инфекции — 200 мг 2 раза в сутки. При необходимости дозу увеличивают до 400 мг 2 раза в сутки.

Для профилактики инфекций у больных с выраженным снижением иммунитета — по 400–600 мг/сут. При необходимости в/в капельно — 200 мг в 5% растворе глюкозы. Длительность инфузии — 30 мин. Следует использовать только свежеприготовленные растворы.

Побочные действия

- гастралгия, анорексия, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, абдоминальные боли, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, холестатическая желтуха, псевдомембранозный энтероколит;
- головная боль, головокружение, неуверенность движений, тремор, судороги, онемение и парестезии конечностей, интенсивные сновидения, «кошмарные» сновидения, психотические реакции, тревожность, состояние возбуждения, фобии, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации, повышение внутричерепного давления;
- тендинит, миалгия, артралгия, тендосиновит, разрыв сухожилия;
- нарушение цветовосприятия, диплопия, нарушения вкуса, обоняния, слуха и равновесия;
- тахикардия, снижение артериального давления, васкулит, коллапс;
- кожная сыпь, зуд, крапивница, аллергический пневмонит, аллергический нефрит, эозинофилия, лихорадка, отек Квинке, бронхоспазм, синдром Стивенса-Джонсона и Лайелла, фотосенсибилизация, мультиформная экссудативная эритема, анафилактический шок;
- точечные кровоизлияния (петехии), дерматит буллезный геморрагический, папулезная сыпь с коркой, свидетельствующие о поражении сосудов (васкулит);
- лейкопения, агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, гемолитическая и апластическая анемия;
- острый интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, гиперкреатинемия, повышение содержания мочевины;
- дисбактериоз, суперинфекция, гипогликемия (у больных сахарным диабетом), вагинит.

Противопоказания

- индивидуальная повышенная чувствительность к офлоксацину или любому другому ингредиенту препарата или к противомикробным препаратам, содержащим хинолон;
- пациентам, страдающим от эпилепсии или при снижении у них судорожного порога в т.ч. после черепно-мозговой травмы, инсульта или воспалительных процессов центральной нервной системы;
- детям и подросткам до 18 лет, до завершения роста скелета, т.к. не исключается повреждение хрящей растущего организма;
- беременность и период грудного вскармливания.



Лекарственные взаимодействия

Пищевые продукты, антациды, содержащие Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} или соли железа, снижают всасывание офлоксацина, образуя нерастворимые комплексы (интервал времени между назначением этих препаратов должен быть не менее 2 ч).

Снижает клиренс теофиллина на 25 % (при одновременном применении следует уменьшать дозу теофиллина). Циметидин, фуросемид, метотрексат и препараты, блокирующие канальцевую секрецию повышают концентрацию офлоксацина в плазме.

Особые указания

У детей применяется только при угрозе жизни с учетом предполагаемой пользы и потенциального риска развития побочных эффектов, когда невозможно применить другие менее токсические препараты. Средняя суточная доза в этом случае — 7,5 мг/кг, максимальная — 15 мг/кг.

Пациенты с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, дефицитом Lapp лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать Офлоксин, так как в его составе имеется лактоза.

Влияние лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами

В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нельзя употреблять этанол.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток упакованных 200 мг и 400 мг, раствор для инфузий во флаконах 100 мл – 2 мг/мл. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Производитель

Зентива а.с., Чешская Республика. У Кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы

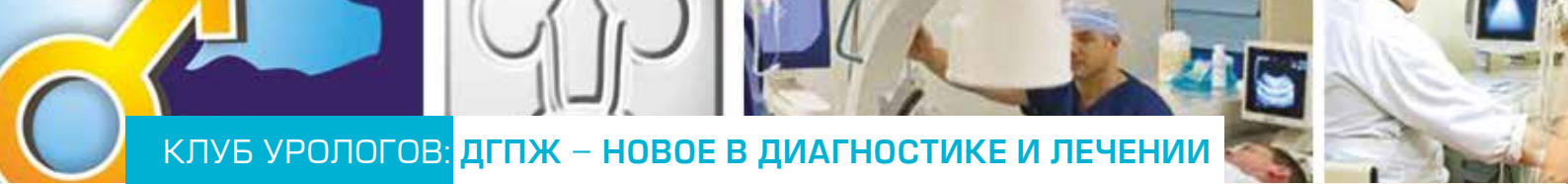
РК-ЛС-5-N015639 от 15.02.2010 г.

РК-ЛС-5-N003609 от 15.12.2010 г.

РК-ЛС-5-N009472 от 8.11.2010 г.

Разрешение на рекламу № 32-98 от 10.02.2012 г.





Эффективность и переносимость дополнительной терапии троспия хлоридом у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и гиперактивным мочевым пузырем: неинтервенционное исследование, показывающее эффективность использования гибкой схемы дозирования

Уайдмэн А., Ньюмэн Ж., Ньюмейстер К., Куше В., Швантс У.

Больница Виттен, отделение урологии, Виттен/Гердеке, Германия

Частная практика урологии, Гейденхейм, Германия

Отделение Медицинская наука/Клинические научные исследования, д-р Р. Пфледжер, Бамберг, Германия

СРО Клиникал Ресеч Сервисез ГмбХ, Висбаден, Германия

Блокаторы α -рецепторов, такие как тамсулосин, альфузосин, доксазосин или теразосин, являются действующим стандартом в лечении заболеваний нижних мочевыводящих путей (ЗНМП) у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). В то время как антихолинергические средства, такие как толтеродин или троспия хлорид, представляют собой фармакологический вариант терапии первой линии в лечении синдрома гиперактивного мочевого пузыря (ГМП).

За последние годы были опубликованы результаты нескольких исследований комбинированной терапии блокаторами α -рецепторов и антихолинергическими средствами у больных с ЗНМП из-за ДГПЖ и сопутствующего синдрома ГМП. Ученые пришли к выводу о большей терапевтической пользе комбинированной терапии (например, тамсулосин или доксазосин плюс толтеродин или пропиверин) по сравнению с монотерапией соответствующим блокатором α -рецепторов.

По словам авторов исследования, клинические данные по комбинированной терапии тро-

спия хлоридом и блокаторами α -рецепторов в вышеуказанной группе больных ранее не публиковались, и настоящее исследование было предпринято чтобы восполнить этот пробел. Оно фокусировалось на изучении эффективности дополнительной пероральной терапии троспия хлоридом у больных с ДСПЖ без обструкции, имеющих 8 баллов по Международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (МССОСЗПЖ), и с синдромом ГМП от средней до тяжелой степени тяжести при лечении блокатором α -рецепторов.

Больные и методы

В это неинтервенционное проспективное исследование было включено в целом 4382 пациента 692 частных урологических практик в Германии. Критерием включения было наличие симптомов ГМП у больных с ДСПЖ без клинически значимой обструкции, которые имели балл МССОСЗПЖ ≥ 8 и принимали лечение блокатором α -рецептора. Антропометрические данные больных показаны в таблице 1.

Противопоказаниями, определенными в краткой характеристике препарата троспия хлорид, являются механический стеноз желудочно-кишечного тракта, задержка мочеиспускания, закрытоугольная глаукома, тахикардическая аритмия, тяжелая миастения, почечная недостаточность, требующая диализа, и гиперчувствитель-



Таблица 1. Антропометрические данные всех включенных больных (n=4325)

| | Возраст (лет) | Вес (кг) | Рост (см) |
|------------------------|---------------|----------|-----------|
| Среднее значение | 68,4 | 83,4 | 175,2 |
| Стандартное отклонение | 8,8 | 10,9 | 6,1 |
| Усредненное | 69 | 82 | 175 |
| Всего | 3307 | 4266 | 4259 |

ность к тропия хлориду или любым неактивным ингредиентам. Перед началом лечения тропия хлоридом проводилось обследование больных для исключения обструкции нижних отделов мочевого пузыря с помощью урологических рутинных процедур по анализу мочи, сбора анамнеза, сонографии или рентгенографии. Также исключению из группы исследования подлежали пациенты с гормональными и органическими причинами заболевания МП в соответствии с краткой характеристикой препарата.

Протокол исследования не содержит каких-либо спецификаций относительно дозирования дополнительной пероральной терапии тропия хлоридом или периода лечения. Вместо этого исследователей попросили придерживаться рекомендаций, изложенных в инструкции по применению препарата. Это неинтервенционное исследование проводилось в пределах показаний по применению, указанных в инструкции и с учетом противопоказаний и мер предосторожности, определенных в нем.

Формы отчета по индивидуальным случаям необходимы для сбора следующих данных при первом визите, включающем демографию, историю болезни, симптомы ГМП (мочеиспускания в день/ночь), эпизоды недержания мочи в неделю, использование подгузников, а также оценку баллов МССОСЗПЖ (сумма баллов симптома, каждый варьирующая от 0 = никогда до

5 = почти всегда) и баллы качества жизни (от 0 = отлично до 6 = очень плохо). Дополнительные данные о начале лечения блокаторами α -рецептора и их переносимости должны быть документированы. При втором визите нужно записать: период лечения и дозировку тропия хлорида, симптомы ГМП, эпизоды недержания мочи, использование подгузников, баллы МССОСЗПЖ и качества жизни, оценку эффективности лечения исследователем и больным, переносимости и любых нежелательных явлений от лекарства.

Данные вводились в компьютер и отдельно анализировались статистической программой SPSS 10 в исследовательских целях. Данные представлены как средние значения стандартного отклонения.

В соответствии с параграфом 67 немецкого закона о лекарственных средствах компетентные органы были проинформированы о протоколе, планируемом в начале и конце исследования, а также об участующих урологах. Все законные предварительные условия были соблюдены. Официальные рекомендации по проведению неинтервенционных испытаний были соблюдены. Одобрение Комитета по этике не требовалось для таких неинтервенционных пострегистрационных исследований в Германии.

Результаты

Популяция испытания и основные демографические данные

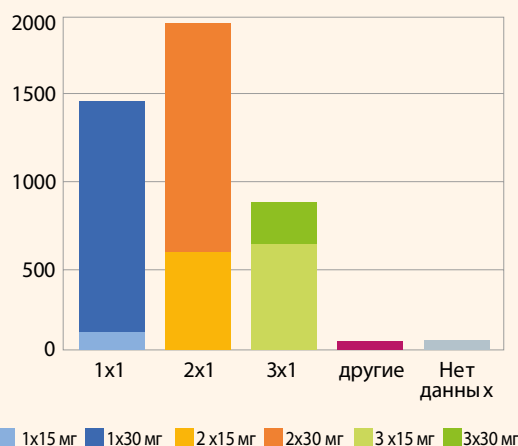


Рисунок 1. Режимы дозирования назначенного тропия хлорида, таблеток с пленочной оболочкой немедленного высвобождения (n=4325)

Все полученные отчеты о 4382 случаях были введены в анализ безопасности. 57 больных с ретроспективной документацией были исключены из дальнейшего анализа, исходное число популяции составило 4325 больных. Подгруппа пациентов для оценки эффективности составляла 4104 человека. В соответствии с предопределенными причинами в протоколе испытания всего 221 случай не прошли анализ эффективности (балл МССОСЗПЖ ≤ 7 при первом визите или не имели баллов МССОСЗПЖ, период лечения тропия хлоридом был менее 10 дней или не было документации).

Средний возраст больных составлял 68,4 года (СО 8,8; усредненное значение 69; минимальное 30; максимальное 98), средний вес тела – 83,4 кг (СО 10,9; усредненное 82; минимальное 49; максимальное 183).

История заболевания ДСПЖ и синдрома ГМП в начале

В исходной популяции (n=4325) 2672 (61,9%) больных много лет болели ДСПЖ, 1411 (32,6%) больных страдали данным заболеванием в течение нескольких месяцев. У 205 (4,7%) больных был поставлен недельный диагноз ДСПЖ, у 20 (0,5%) больных длительность болезни составила несколько дней. Средняя дневная частота мочеиспускания составляла 11,8 эпизодов (СО 3,5; усредненное значение 12), средняя частота ночного мочеиспускания – 3,2 (СО 1,3; усредненное 3).

Большинство больных оценили степень императивных позывов к мочеиспусканию как сильную (44,2%) или среднюю (48,4%), в то время как 7% больных оценили степень императивных позывов как незначительную или отсутствующую.

У 1400 (32,4%) больных наблюдалось в среднем 4,9 эпизодов недержания мочи в неделю (СО 5,3; усредненное 3). 859 (19,9%) больных использовали подгузники в среднем 9,3 раз в неделю (СО 6,8; усредненное 7).

Основное лечение блокаторами α -рецепторов

В качестве основного лечения блокаторами α -рецепторов в 73,4% случаев применялся тамсулозин, в 14,2% – альфузосин, в 8,6% – теразосин, в 3,1% – доксазосин. У 1480 (34,2%) больных было начато лечение блокаторами α -рецепторов за 12 мес. до начала исследования; у 1965 (45,4%) больных продолжительность лечения составила 30 дней; у 545 (12,6%) больных – более 7 дней. Во многих случаях дневная доза лечения блокаторами α -рецепторов соответствовала официальным рекомендациям (табл. 2).

Исходное значение баллов МССОСЗПЖ и качества жизни

В подгруппе больных для оценки эффективности из 4104 больных усредненный балл МССОСЗПЖ составил 18 (среднее = 18,2; СО = 5,1). Балл МССОСЗПЖ у 2571 больных составил 8–19 (умеренная степень ЗНМП), в то время как 1533 паци-

Таблица 2. Предписанный режим лечения блокаторами α -рецепторов

| | Больные | |
|------------|---------|------|
| | n | % |
| тамсулозин | | |
| 1×0,4 мг | 2991 | 94,3 |
| 1×0,8 мг | 11 | 0,4 |
| альфузосин | | |
| 1×10 мг | 551 | 90,0 |
| 2×5 мг | 5 | 0,8 |
| 1×5 мг | 13 | 2,1 |
| теразосин | | |
| 1×2 мг | 179 | 48,0 |
| 1×2,5 мг | 7 | 1,9 |
| 1×5 мг | 97 | 26,0 |
| 1×10 мг | 14 | 3,7 |
| 2×2 мг | 19 | 5,1 |
| доксазосин | | |
| 1×1 мг | 2 | 1,5 |
| 1×2 мг | 32 | 23,5 |
| 1×4 мг | 71 | 52,2 |
| 1×5 мг | 5 | 4,4 |
| 2×2 мг | 8 | 5,9 |

ента имели балл 20–35 (тяжелая степень ЗНМП). Усредненное значение балла качества жизни было равно 4 (среднее 3,8; СО 0,9).

Троспия хлорид – дозировка и период лечения

Наиболее часто предписываемые дневные дозы троспия хлорида составляли 30 мг (45,6%), 45 мг (16,8%), и 60 мг (28,8%). В 1432 (33%) случаях троспия хлорид в таблетках в пленочной оболочке немедленно высвобождался предписывалось

принимать один раз в день, в 1907 (44,1%) случаях троспия хлорид был назначен к употреблению 2 раза в день и 3 раза в день – в 905 (20,9%) случаях (рис. 1). Средний период лечения составил 40,5 (17,9) дней. Регулярный прием лекарства был подтвержден у 93,8% больных.

Симптомы ДСПЖ и синдрома ГМП после дополнительного лечения троспия хлоридом

Во время последующего наблюдения было выявлено значительное

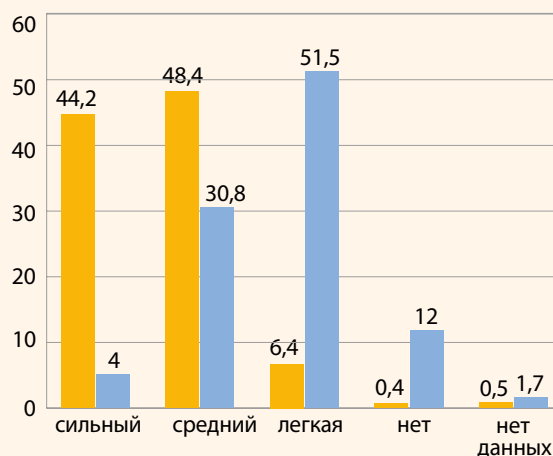


Рисунок 2. Степень императивного позыва перед и после дополнительной терапии с троспия хлоридом (% больных)

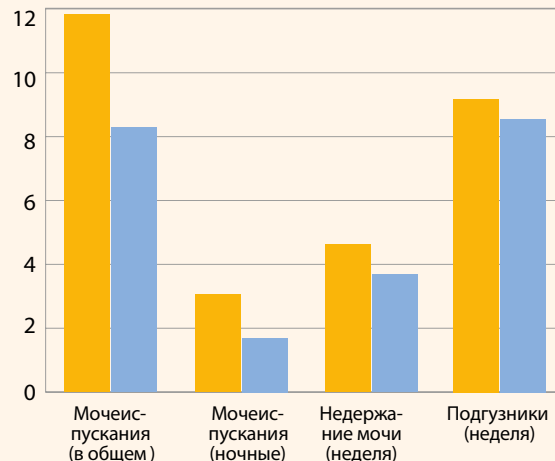


Рисунок 3. ЗНМП и использование подгузников перед и после дополнительной терапии троспия хлоридом (n=4325). Значения: общих дневных мочеиспусканий, ночных мочеиспусканий, эпизодов недержания мочи/нед. и использованных подгузников/нед



Таблица 3. Оценка эффективности дополнительного лечения (n=4104)

| | Исследователь | | Больной | |
|--------------|---------------|------|---------|------|
| | n | % | n | % |
| Очень хорошо | 1475 | 35,9 | 1424 | 34,7 |
| Хорошо | 1915 | 46,7 | 1788 | 43,6 |
| Неплохо | 496 | 12,1 | 614 | 15,0 |
| Плохо | 183 | 4,5 | 217 | 5,3 |
| Очень плохо | 20 | 0,5 | 43 | 1,0 |
| Нет данных | 15 | 0,3 | 18 | 0,4 |

Таблица 4. Оценка переносимости дополнительного лечения (n=4325)

| | Исследователь | | Больной | |
|--------------|---------------|------|---------|------|
| | n | % | n | % |
| Очень хорошо | 1831 | 41,8 | 1686 | 38,5 |
| Хорошо | 2298 | 52,4 | 2221 | 50,7 |
| Неплохо | 208 | 4,7 | 386 | 8,8 |
| Плохо | 24 | 0,5 | 58 | 1,3 |
| Очень плохо | 7 | 0,2 | 12 | 0,3 |
| Нет данных | 14 | 0,3 | 19 | 0,4 |
| Всего | 4382 | 100 | 4382 | 100 |

улучшение всех симптомов. Количество больных, которые оценивали чувство императивного позыва к мочеиспусканию как сильное, сократилось с 44,2 до 4%. Одновременно процент больных с легкой формой императивного позыва к мочеиспусканию повысился с 6,4 до 51,5% и число больных без проблем с позывами к мочеиспусканию возросло с 0,5 до 12% (рис. 2).

Частота дневного мочеиспускания (в начале равная 11,8) снизилась до 8,5 (СО 2,5; усредненное 8), средняя частота ночных мочеиспусканий (3,2 в начале) была снижена до 1,7 события (СО 1; усредненное 2).

Число больных без эпизодов недержания мочи возросло с 66,6 до 83,1%, среднее общее количество эпизодов недержания мочи снизилось с 4,9 (5,3) до 3,6 (3,9) эпизодов в неделю. Как показано на рис. 3, процент больных, которым требовались подгузники, снизился до 11,7% (исходное значение – 19,9%); среднее количество подгузников, использованных за неделю, уменьшилось с 9,3 (6,8) до 7,1 (4,8).

Баллы МССОСЗПЖ и качества жизни после дополнительного лечения с троспия хлоридом

В подгруппе больных, состоящей из 4104 больных, для оценки эффективности усредненный балл МССОСЗПЖ был снижен на одну треть до 12 (исходное значение – 18) и усредненный балл качества жизни был улучшен на 50% (исходное значение – 4).

Рейтинг эффективности дополнительного лечения

Общая оценка эффективности дополнительного лечения исследователями и больными показана в табл. 3. В 82,6% случаев исследователи оценивали исход терапии как очень хороший или хороший, и только в 5% случаев как плохой. Оценки больных были сравнительными.

Рейтинг переносимости дополнительного лечения

94,2% исследователей и 89,2% больных оценили общую переносимость перорального дополнительного лечения с троспия хлоридом как очень хорошую или хорошую (табл. 4).

Отмена терапии и побочные эффекты

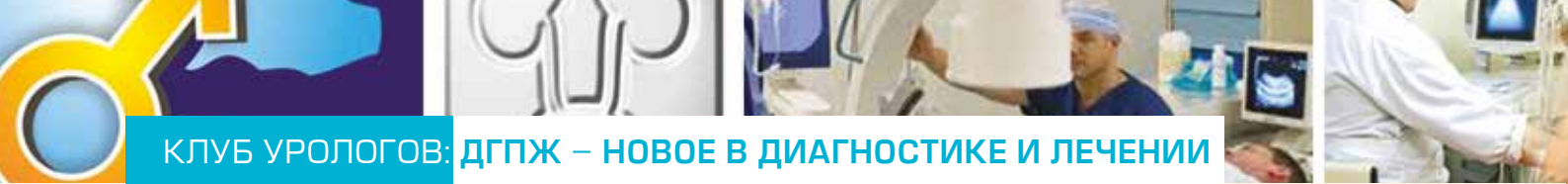
Дополнительное лечение с троспия хлоридом было преждевременно прервано у 121 из 4382 (2,8%) больных: в 56 (1,3%) случаях из-за

отсутствия эффективности, в 49 (11%) – из-за некомплаентности пациентов, в 17 (0,4%) – из-за нежелательных эффектов. Всего в отчетных формах было обнаружено 42 случая возникновения нежелательных эффектов у 35 (0,8%) пациентов, включая типичные побочные эффекты, такие как сухость во рту и запор, и 9 случаев задержки мочеиспускания (0,2%).

Обсуждение

Была изучена эффективность различных комбинаций блокаторов α-рецепторов и антихолинергических средств в лечении ЗНМП и синдрома ГМП, связанных с ДППЖ. Оценку соответствующих клинических результатов можно подытожить, заключив, что это многообещающий вариант лечения, который требует подтверждения более крупными контрольными испытаниями.

Объединенные результаты, полученные в данном неинтервенционном исследовании, представляют явное доказательство полезного клинического эффекта комбинированного лечения троспия хлоридом и тамсулозином, альфузосином, теразосином или доксazosином.



В подгруппе пациентов для оценки эффективности из 4104 больных с ЗНМП от средней до тяжелой степени тяжести было сообщено об улучшении всех симптомов синдрома ГМП; улучшение баллов МССОСЗПЖ и качества жизни сравнивалось с результатами, полученными при комбинированном приеме толтероидина и тамсулзина.

Сочетание тропия хлорида и блокаторов α -рецептора обычно хорошо переносится. Показатель нежелательных эффектов был низким (0,8%), не было свидетельств появления дополнительного риска острой задержки мочи. Из 4382 больных 9 (0,2%) случаев острой задержки мочи были на сравнительно низком уровне, что также сообщалось по другим сочетаниям

антихолинергических средств и блокаторов α -рецептора или во время лечения одним только блокатором α -рецептора. Учитывая, что толтероидин и тамсулозин метаболизируются изоферментами цитохрома P450, комбинированное лечение тамсулозином и тропия хлоридом, который не распадается от этих ферментов, может быть благоприятным.

Если рассматривать дозы тропия хлорида, использованные в настоящем исследовании (варьирующие от 15 мг до 90 мг), либо интервалы между приемами, предписанные врачом (от 1 до 3 раз в день), можно предположить, что урологи привыкли корректировать дозы тропия хлорида индивидуально с целью достижения оптимального баланса между эффективностью и

побочными эффектами. Такая же практика используется и при назначении некоторых других антихолинергических средств. Более того, если рассматривать показатель выявленных нежелательных явлений, то становится ясно, что дозы тропия хлорида до 90 мг в день хорошо переносятся и не представляют риска для больного.

Заключение

Согласно результатам данного испытания, предполагается, что дополнительное лечение тропия хлоридом принесет пользу больным ЗНМП от умеренной до тяжелой степени, включая симптомы ГМП, которые не были в достаточной мере пролечены блокаторами α -рецептора.

Список литературы

1. Чапл С.Р. Фармакологическая терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы/симптомы нижних мочевыводящих путей: обзор практикующего врача. БиДжиЮ Интернэшнл. 2004 г.; 94(5): 738–744.
2. Андерсон К.Е. Лечение синдрома гиперактивного мочевого пузыря и гиперактивность детрузора с антимускариновыми лекарствами. Полное удержание мочи. 2005; 1: 1–8.
3. Саито Х., Ямада Т., Ошима Х. и др. Сравнительное исследование эффективности и безопасности тамсулосина гидрохлорида в отдельности и в сочетании с пропиверином гидрохлоридом в доброкачественной гипертрофии предстательной железы с поллакиурией и/или недержанием мочи. Японский журнал Урологической хирургии. 1999; 8: 525–536.
4. Атанасопулос А., Гифтопулос К., Гианитас К., Фисфис Дж., Перименис П., Барбалиас Г. Комбинированное лечение с блокатором α плюс антихолинергическим средством для лечения обструкции выходного отверстия мочевого пузыря: перспективное, рандомизированное, контролируемое исследование. Журнал Урологии 2003 г.; 169(6): 2253–2256.
5. Ли Л.И., Ким Х.В., Ли С.Л., Кох Дж.С., Сух Х.Дж., Чанселлор М.Б. Сравнение доксазосина с или без толтероидина у мужчин с симптоматической обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря и гиперактивного мочевого пузыря. БиДжиЮ Интернэшнл. 2004 г.; 94(6): 817–820.
6. Абрамс П., Каплан С., Де Конинг Ганс Х.Дж., Миллард Р. Безопасность и переносимость толтероидина для лечения гиперактивного мочевого пузыря у мужчин с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря. Журнал Урологии 2006 г.; 175(3): 999–1004.
7. BfArM. Empfehlung zur Planung und Durchführung von Anwendungs-beobachtungen. Banz. 1998; 229: 16884–5.
8. Атанасопулос А., Перименис П. Эффективность комбинирования блокатора- α_1 с антихолинергическим средством в лечении симптомов заболевания нижних мочевыводящих путей связанных с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря. Фармакотерапия Экспертное мнение. 2005 г.; 6(14): 2429–2433.
9. Новара Г., Галфано А., Фикарра В., Артибани В. Антихолинергические лекарства у больных с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря и симптомов нижних мочевыводящих путей: систематический обзор. Европейская Урология. 2006 г.; 50(4): 675–683.
10. Каплан С.А., Роэборн С.Г., Ровнер И.С., Карлсон М., Бавендам Т., Гуан З. Толтероидин и тамсулозин для лечения мужчин с симптомами нижних мочевыводящих путей и гиперактивным мочевым пузырем. Джама. 2006 г.; 296: 2319–28.
11. Оэлке М., Хофнер К., Бергс Р.Р., Йонас У. Лекарственная терапия синдрома доброкачественной гиперплазии предстательной железы с альфа блокаторами рецептора. Основные принципы и клинические результаты. Урология А. 2002; 41(5): 425–441.
12. Ровнер И.С. Толтероидин для лечения гиперактивного мочевого пузыря: обзор. Экспертное мнение Фармакотерапия. 2005 г.; 6(4): 653–666.
13. Камимура Х., Ойши С., Матсushima Х., и др. Идентификация изоферментов цитохрома P450 участвующих в метаболизме блокатора альфа1-адреноцептора тамсулосина в печеночных микросомах человека. Ксенобиотика. 1998 г.; 28(10): 909–922.
14. МакДиармид С.А. Максимизация антихолинергической терапии по гиперактивному мочевому пузырю. Был ли достигнут потолок? Британский журнал Международная Урология. 2007 г.; 99(3): 8–12.
15. Стаскин Д.Р., МакДиармид С.А. Использование антихолинергических средств для лечения гиперактивного мочевого пузыря. Вопрос переносимости лечения. Американский журнал Медицины. 2006 г.; 119(3A): 9S–15S.

Впервые опубликовано в журнале «Урология Интернэшнл», №2(2), Апрель 2009 г., doi:10.3834/uij.1944-5784.2009.04.02.

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

Диабетическая болезнь почек в свете рекомендаций ADA, 2014



Иванов Д.Д.
НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Существующие критерии для диагностики сахарного диабета:

- $A_{1c} \geq 6,5\%$. Тест должен проводиться в лаборатории с использованием метода, сертифицированного и стандартизированного NGSP для контроля диабета и его осложнений;
- глюкоза в плазме натощак (ГПН) ≥ 126 мг/дл (7,0 ммоль/л). Натощак определяется как неупотребление пищи (отсутствие калорий) в течение 8 ч., или
- 2-часовая глюкоза в плазме крови ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) в течение перорального теста на толерантность к глюкозе. Тестирование должно быть выполнено как описано Всемирной организацией здравоохранения с использованием глюкозы, содержащей эквивалент 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде, или
- у пациентов с классическими симптомами гипергликемии или гипергликемического криза, при случайном выявлении глюкозы в плазме крови ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л);
- в отсутствие однозначной гипергликемии результат должен быть подтвержден при повторном тестировании.

Тестирование диабета у бессимптомных пациентов

Тестирование для выявления сахарного диабета (СД) 2-го типа и преддиабета у бессимптомных людей следует считать целесообразным для взрослых любого возраста, имеющих избыточный вес или страдающих ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²) и имеющих один или более из дополнительных факторов риска для сахарного диабета. У лиц без этих факторов риска тестирование должно начинаться в возрасте 45 лет. (В)

Если анализы в норме, повторение тестирования является целесообразным, по крайней мере, 1 раз в 3 года. (Е)

Для выявления диабета или преддиабета использование значений HbA_{1c} , ГПН или 2-часовой глюкозы плазмы крови в нагрузочном тесте с 75 г глюкозы является приемлемым. (В)

При установлении преддиабета выявляйте и, при необходимости, лечите другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). (В)

Скрининг сахарного диабета 2-го типа у детей

Тестирование для выявления сахарного диабета 2-го типа и преддиабета следует проводить у детей и подростков с избыточной массой тела и имеющих два или более дополнительных фактора риска для сахарного диабета. (Е)

Скрининг на сахарный диабет 1-го типа

Рассмотреть вопрос о направлении родственников пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на тестирование антител для оценки риска в условиях клинического исследования. (Е)

Выявление и диагностика гестационного сахарного диабета

Обследуйте для выявления недиагностированного сахарного диабета 2-го типа при первом пренатальном визите пациентов с факторами риска с использованием стандартных диагностических критериев. (В)

Обследуйте на наличие гестационного диабета (ГСД) на 24–28-й неделе у беременных женщин, у которых ранее не было неизвестно о наличии диабета. (А)

Обследуйте женщин с гестационным СД на наличие диабета в послеродовом периоде 6–12 недель с



использованием орального теста толерантности к глюкозе и диагностических критериев, принятых для небеременных. (Е)

Женщины с анамнезом гестационного СД должны проходить пожизненный скрининг для выявления развития диабета или преддиабета с периодичностью, по крайней мере, каждые 3 года. (В)

Женщины с анамнезом гестационного СД и установленным преддиабетом должны соблюдать соответствующий образ жизни или получать метформин, чтобы предотвратить развитие сахарного диабета. (А)

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить единый подход к диагностике ГСД. (Е)

Профилактика/предотвращение сахарного диабета 2-го типа

Пациенты с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) (А), нарушением гликемии натощак (НГН) (Е) или A_{1c} 5,7–6,4% (Е) должны быть ориентированы на эффективное выполнение программы поддержки целевой потери веса 7% от массы тела и увеличение физической активности – по меньшей мере 150 мин./нед. умеренной активности, такой как, например, ходьба.

Последующее консультирование таких пациентов представляется важным для достижения успешных результатов. (В)

На основе экономической эффективности профилактики диабета такие программы должны быть покрыты плательщиками третьей стороны. (В)

Терапия метформином для профилактики сахарного диабета 2-го типа может быть рекомендована для пациентов с НТГ (А), НГН (Е) или A_{1c} 5,7–6,4% (Е), и особенно для тех, у кого ИМТ >35 кг/м², возраст <60 лет, а также для женщин с имевшим место ранее гестационным СД. (А)

Целевые значения гликемии у взрослых

Снижение уровня HbA_{1c} менее или около 7%, как известно, уменьшает частоту микрососудистых осложнений сахарного диабета, а в случае реализации такого подхода в ближайшие сроки от дебюта сахарного диабета демонстрирует долгосрочное снижение макрососудистых заболеваний. Таким образом, для многих небеременных взрослых $A_{1c} <7\%$ является разумным целевым значением. (В)

Было бы разумно предлагать более жесткие целевые значения A_{1c} (например, $<6,5\%$) для отдельных пациентов, если эти значения могут быть достигнуты без существенной гипогликемии или других побочных эффектов лечения. К таким пациентам могут быть отнесены имеющие малую длительность диабета, ожидаемую

большую продолжительность жизни и не имеющие существенных сердечно-сосудистых заболеваний. (С)

Менее жесткие целевые значения A_{1c} (например, $<8\%$) могут быть целесообразными для пациентов с анамнезом тяжелой гипогликемии, ограниченной продолжительностью жизни, выраженными микрососудистыми или макрососудистыми осложнениями, наличием выраженных сопутствующих заболеваний и для тех, кто давно страдает сахарным диабетом и целевого значения гликемии трудно достичь, несмотря на самоконтроль диабета (DSME), соответствующий мониторинг глюкозы и эффективные дозы нескольких сахароснижающих препаратов, включая инсулин. (В)

Предлагается по крайней мере ежегодный мониторинг развития диабета у пациентов с преддиабетом. (Е)

Предлагается скрининг и лечение модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. (В)

Натрий

Рекомендацией для общего населения является уменьшение потребления натрия <2300 мг/день, что также подходит для людей с диабетом. (В)

Для людей с диабетом и гипертензией дальнейшее снижение потребления натрия должно быть индивидуализировано. (В)

Гипертензия/контроль артериального давления

Скрининг и диагностика

Артериальное давление следует измерять при каждом рабочем визите. У пациентов с выявленным повышенным артериальным давлением его следует подтвердить на следующий день. (В)

Цели

Пациентов с диабетом и гипертензией следует лечить до достижения целевого систолического артериального давления <140 мм рт.ст. (В)

Более низкое целевое систолическое АД, такое как <130 мм рт.ст., может быть предложено для отдельных лиц, например молодых пациентов, если его достижение не требует чрезмерных мер лечения. (С)

Пациентов с сахарным диабетом следует лечить до достижения целевого диастолического АД <80 мм рт.ст. (В)

Лечение

Пациентам с АД $>120/80$ мм рт.ст. следует рекомендовать изменение образа жизни для снижения кровяного давления. (В)

Пациентам с подтвержденным АД $\geq 140/80$ мм рт.ст. в дополнение к изменению образа жизни следует незамедлительно начинать и своевременно в последующем титровать фарма-

кологическую терапию для достижения целевого артериального давления. (B)

Терапия изменения образа жизни для пациентов с повышенным артериальным давлением включает снижение массы тела, если имеет место избыточный вес; использование DASH (диетические подходы – стоп гипертензия – DASH) диеты в структуре питания, в том числе снижение натрия и увеличение калия, умеренность в потреблении алкоголя и повышение физической активности. (B)

Фармакологическая терапия для пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией должна включать в себя ингибитор АПФ или блокатор рецепторов к ангиотензину (БРА). Если один класс плохо переносится, то его заменяют другим. (C)

Комбинированная лекарственная терапия (два препарата или более в максимальных дозах), как правило, необходима для достижения целевого артериального давления. (B)

Назначайте один антигипертензивный препарат или несколько перед сном. (A)

Если используются ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II или мочегонные средства, следует мониторировать сывороточную концентрацию креатинина/скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и сывороточный уровень калия. (E)

У беременных с сахарным диабетом и хронической гипертензией целевое артериальное давление составляет 110–129/65–79 мм рт.ст., что предлагается в интересах долгосрочного здоровья матери и сведения к минимуму нарушений в развитии плода. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II противопоказаны во время беременности. (E)

Дислипидемия/контроль липидов

Скрининг

У большинства взрослых пациентов с сахарным диабетом контролируйте липидный профиль натошак, по крайней мере, ежегодно. (B)

У взрослых с низким уровнем риска по значениям липидов (ЛПНП <100 мг/дл, ЛПВП >50 мг/дл и триглицеридов <150 мг/дл) оценку липидов можно повторять каждые 2 года. (E)

Рекомендации по лечению и цели

Для улучшения липидного профиля у пациентов с сахарным диабетом следует рекомендовать изменение образа жизни с упором на снижение потребления насыщенных жиров, трансжиров и холестерина, увеличение омега-3 жирных кислот, вязких волокон и растительных станолов/стеролов; потерю веса (если показано), а также повышение физической активности. (A)

Терапия статинами должна быть добавлена к изменению образа жизни независимо от базовых

уровней липидов для больных сахарным диабетом:

- при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (A);
- отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов в возрасте старше 40 лет, имеющих один фактор или более риска сердечно-сосудистых заболеваний (семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, гипертензия, курение, дислипидемия или альбуминурия). (A)

Для пациентов низкого риска, кроме указанных выше (например, без явных сердечно-сосудистых заболеваний и в возрасте до 40 лет), статины следует рассматривать в дополнение к изменению образа жизни, если уровень холестерина ЛПНП остается выше 100 мг/дл или у пациентов с несколькими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. (C)

У лиц без явных признаков сердечно-сосудистых заболеваний целевой уровень холестерина ЛПНП <100 мг/дл (2,6 ммоль/л). (B)

У лиц с выраженными сердечно-сосудистыми заболеваниями достижение более низкого целевого уровня холестерина ЛПНП <70 мг/дл (1,8 ммоль/л) при помощи высоких доз статинов является опцией выбора. (B)

Если пациенты, получающие препарат, не достигают вышеуказанных целевых значений при использовании максимально переносимых доз статинов, снижение холестерина ЛПНП ~30–40% от исходного уровня является альтернативной терапевтической целью. (B)

Уровни триглицеридов <150 мг/дл (1,7 ммоль/л) и ЛПВП >40 мг/дл (1,0 ммоль/л) у мужчин и >50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин являются желательными (C). Тем не менее, целевой уровень холестерина ЛПНП на основе терапии статинами остается предпочтительной стратегией. (A)

Комбинированная терапия не продемонстрировала дополнительных сердечно-сосудистых преимуществ в сравнении с монотерапией статинами и в большинстве случаев не рекомендуется. (A)

Терапия статинами противопоказана при беременности. (B)

Антиагреганты

Рассматривайте аспирин (75–162 мг/сут.) в качестве первичной профилактики у пациентов с диабетом 1-го или 2-го типа и повышенным сердечно-сосудистым риском (10-летний риск >10%). Это назначение включает большинство мужчин в возрасте >50 лет и женщин в возрасте >60 лет, имеющих, по крайней мере, один из дополнительных основных факторов риска (семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, гипертензия, курение, дислипидемия или альбуминурия). (C)

Аспирин не следует рекомендовать для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний



для взрослых с сахарным диабетом с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний (10-летний риск ССЗ <5%, например, у мужчин в возрасте <50 лет и женщин в возрасте <60 лет без серьезных дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний), так как потенциальные негативные последствия от кровотечения, вероятно, не могут компенсировать потенциальные выгоды. (С)

У пациентов в этих возрастных группах с несколькими другими факторами риска (например, 10-летний риск 5–10%) требуется (индивидуальная) клиническая оценка. (Е)

Используйте аспирин (75–162 мг/сут.) в качестве вторичной стратегии профилактики у пациентов, страдающих сахарным диабетом, с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний. (А)

Для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и документально подтвержденной аллергией на аспирин следует использовать клопидогрель (75 мг/сут.). (В)

Комбинированная терапия аспирином (75–162 мг/сут.) и клопидогрелем (75 мг/сут.) в течение года оправдана после острого коронарного синдрома. (В)

Отказ от курения

Советуйте всем пациентам не курить и не употреблять табачные изделия. (А)

Включайте пропаганду отказа от курения в общий план консультаций, как и другие формы лечения, что составляет стандартный компонент терапии диабета. (В)

Кардиоваскулярная болезнь

Скрининг

У бессимптомных больных рутинный скрининг для выявления ишемической болезни сердца не рекомендуется, так как он не улучшает результаты лечения при условии, что факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний лечатся. (А)

Лечение

У пациентов с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями рассматривайте использование ингибиторов АПФ (С), аспирина и статинов (А) (при отсутствии противопоказаний) с целью уменьшения риска сердечно-сосудистых событий.

У пациентов с перенесенным инфарктом миокарда β-блокаторы следует продолжать принимать в течение не менее 2 лет после перенесенного события. (В)

Избегайте лечения тиазолидиндионом у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью. (С)

Метформин может быть использован у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью,

если функция почек в норме. Следует избегать назначения метформина у нестабильных или госпитализированных больных с ХСН. (С)

Нефропатия

Общие рекомендации

Для снижения риска или замедления прогрессирования нефропатии оптимизируйте контроль глюкозы. (А)

Для снижения риска или замедления прогрессирования нефропатии оптимизируйте контроль артериального давления. (А)

Скрининг

Выполняйте ежегодный тест для оценки экскреции альбумина с мочой у пациентов с диабетом 1-го типа продолжительностью ≥5 лет и у всех пациентов с момента установления диагноза диабета 2-го типа. (В)

Лечение

ИАПФ или БРА не рекомендуются для первичной профилактики диабетической болезни почек у диабетических пациентов с нормальным артериальным давлением и экскрецией альбумина с мочой менее 30 мг/24 часа. (В)

Ингибиторы АПФ или БРА (но не в сочетании) рекомендуются для лечения небеременных пациентов с умеренно повышенными (30–299 мг/24 ч.) (С) или повышенными уровнями (более 300 мг/24 ч.) экскреции альбумина с мочой. (А)

Для людей с диабетом и диабетической болезнью почек (альбуминурия >30 мг/24 ч.) уменьшение количества диетического белка ниже обычной нормы потребления не рекомендуется, так как это не изменяет уровень гликемии, сердечно-сосудистые показатели риска и не влияет на снижение СКФ. (А)

Когда используются ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II или мочегонные средства, следует контролировать уровень креатинина и калия сыворотки крови для установления развития повышения или изменения их концентрации. (Е)

Постоянный мониторинг экскреции альбумина с мочой является разумным для оценки как ответа на терапию, так и прогрессирования заболевания. (Е)

При СКФ <60 мл/мин./1,73 м² оценивайте и корригируйте возможные осложнения ХБП. (Е)

Рассмотрите необходимость направления к врачу, имеющему опыт в лечении заболеваний почек при неопределенности в этиологии заболевания почек, сложных вопросах ведения таких пациентов или при прогрессирующем заболевании почек. (В)

Оригинал рекомендаций: Diabetes Care. January 2014; Vol. 37, Suppl. 1: S5–S13.

Впервые опубликовано в газете «Новости медицины и фармации», 11–12 (505–506), 2014, стр. 26–28.

Результаты лечения хронической болезни почек у беременных женщин



Ногаева М.Г., Тулеутаева С.А.

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Несмотря на позитивные сдвиги в демографической ситуации, сохраняется низкий уровень здоровья женщин и детей. Остается актуальной проблема репродуктивного здоровья, до 16% браков являются бесплодными. Основными причинами материнской смертности (2005 г. – 40,5, 2009 г. – 36,9 на 100 тыс. родившихся живыми) продолжают оставаться экстрагенитальные патологии, акушерские кровотечения, гестозы.

В структуре экстрагенитальной патологии беременных одно из ведущих мест занимают заболевания мочевыделительной системы (10-12%) [2]. Заболевания почек оказывают негативное влияние на исход и течение беременности, родов и послеродового периода, в частности пиелонефрит неблагоприятно влияет на течение беременности и состояние плода. Поздний гестоз присоединяется не менее чем у 40% больных пиелонефритом, особенно хроническим. Невынашивание у них достигает 30% за счет преждевременных родов [Л.А. Сафронова, 2013].

Гестационный процесс у беременных с почечной патологией часто осложняется анемией (35-70%), гестозом (до 40%), преждевременным прерыванием беременности в различные сроки (15-20%), плацентарной недостаточностью (25-30%), хронической внутриутробной гипоксией плода (30-40%), задержкой внутриутробного развития плода (12-15%) и рядом других серьезных состояний [3].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности фитотерапии в комплексном лечении и профилактике гестоза у пациенток с патологией мочевыделительной системы и его влияние на плод.

Материалы и методы

Проанализирована медицинская документация 60 беременных женщин, с диагнозом: хронический пиелонефрит, закончившихся родами, во время которых с 16 до 32 нед. (в среднем $27 \pm 6,1$) нед. беременности женщины принимали фитопрепарат Канефрон® Н. Возраст беременных от 19 до 42 лет (средний возраст $33,2 \pm 2,53$). Первородящих было – 18%, повторнородящих – 82%.

В 60 случаях исследование носило ретроспективный характер, т.е. анализировалась медицинская документация после окончания беременности. Растительный препарат назначался в составе комплексного лечения по 2 таблетки \times 3 раза за 30 мин. до еды, в течение одного месяца. В дальнейшем мы наблюдали этих женщин и прослеживали исход беременности.

Беременные с обострением хронического пиелонефрита, получали комбинированное лечение, назначались антибиотики категории А и В, чаще пенициллины и цефалоспорины. На этом фоне обязательно назначался Канефрон® Н.

Пациентки с латентно текущим пиелонефритом и мочекишечным диатезом получали монотерапию

Канефроном® Н в стандартной дозировке.

Основными критериями возможного неблагоприятного влияния препарата было выявление у новорожденных врожденного дефекта развития. Кроме того, учитывали оценку новорожденного по шкале Апгар и заболеваемость в ранний неонатальный период.

Всем беременным проводились: общий осмотр, лабораторно-инструментальные исследования: ОАК, ОАМ, моча по Нечипоренко, бактериоскопический и бактериологический анализ мочи, чувствительность микрофлоры мочи к антибиотикам (лаборатория «INVIVO»), биохимия: общий белок, сахар, АЛТ, АСТ, холестерин, креатинин, мочевины, гемостазиограмма, УЗИ почек, протокол доплерографии маточно-плацентарного кровотока до и после лечения, шкала Апгар.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Microsoft Excel XP с вычислением средней арифметической (М) и ее ошибки (m), среднего квадратического отклонения (δ), степени достоверности с использованием критерия Стьюдента (t), установлением по ряду параметров наличия корреляции.

Беспокоят почки или мочевого пузыря?

Канефрон® Н

- Уменьшает спазм и воспаление
- Предотвращает образование камней в почках
- Обладает диуретическим и антибактериальным эффектом



Для лечения и профилактики болезней почек и мочевыводящих путей!

| Возраст | Капли для приёма внутри 100 мл | Таблетки, покрытые оболочкой № 60 |
|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Детям от 1 года до 6 лет | 10-15 капель | - |
| Детям старше 6-ти лет | 25 капель | 1 таблетка |
| Взрослым | 50 капель | 2 таблетки |
| Способ применения | 3 раза в день | |

СОСТАВ: Золототысячника трава, Любисток лекарственного корня, Розмарина листья. **ФОРМЫ ВЫПУСКА:** таблетки №60; капли 100мл. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** обладает диуретическим, спазмолитическим, противовоспалительным, антибактериальным и стимулирующим кровообращение действием. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** острый и хронический цистит, пиелонефрит (в качестве дополнительного средства лечения), профилактика образования мочевых камней, после операционного удаления мочевых камней. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** взрослым: по 2 таблетки (или по 50 капель) 3 раза в день; детям старше 6 лет: по 1 таблетке (или по 25 капель) 3 раза в день; детям от 1 года до 6 лет: по 10-15 капель 3 раза в день. После ослабления остроты заболевания следует продолжить лечение в течение 2 – 4 недель. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** (возможны) аллергические реакции на компоненты препарата (сыпь, зуд); желудочно-кишечные расстройства (рвота, диарея). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, язва желудка и двенадцатиперстной кишки в острый период, детский возраст до 1 года (капли); детский возраст до 6 лет (таблетки). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Беременность и лактация: во время беременности и кормления грудью применение препарата возможно лишь в том случае, когда предполагаемая польза для матери и ребенка превышает потенциальный риск для матери и ребенка. Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами: не влияет. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** без рецепта. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Бионорика СЕ, Германия.

РЕГИСТРАЦИОННЫЕ УДОСТОВЕРЕНИЯ: Таблетки, покрытые оболочкой №60 №РК-ЛС-5-№020040 от 26.07.2013; Капли для приема внутри 100 мл №РК-ЛС-5-№020016 от 16.07.2013.

РАЗРЕШЕНИЕ НА РЕКЛАМУ: №4469 от 20.11.2013 г. Перед применением внимательно прочитайте инструкцию. Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара): Представительство «Бионорика СЕ», Казахстан 050060, Алматы, ул. Жарокова, 331 | Тел./Факс: +7(727)250 93 99 | e-mail: marketing@bionorica.kz

Результаты и обсуждение

В ходе анализа медицинской документации выявлены следующие экстрагенитальные заболевания: анемия у 97%, артериальная гипертензия – 13%, отеки, вызванные беременностью – 58%, мочекишлый диатез – 95%, дискинезия желчевыводящих путей – 18%, синдром развития задержки плода – 5%, гидронефроз – 48%, пиелозктазия – 30%, носители цитомегаловирусной инфекции и вируса простого герпеса – 35%.

Из ЭГП превалируют – гипохромная анемия у 97% женщин, мочекишлый диатез – у 95%, отеки, вызванные беременностью – 58%.

У 45% пациенток с обострением хронического пиелонефрита отмечались выраженные признаки интоксикации сопровождающимися болями в пояснице, симптом Пастернацкого положительный, повышение температуры до субфебрильных цифр, в некоторых случаях боли в поясничной области.

У 55% с латентно текущим пиелонефритом отмечались неотчетливые жалобы на недомогание, головную боль, тупую боль в пояснице.

У 34 (58%) выявлен лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг влево за счет увеличения палочкоядерных форм, повышение СОЭ, в ОАМ – признаки лейкоцитурии, бактериурии, соли. Бактериологически: микробная колонизация от 10^3 КОЕ/мл и выше. При бактериологическом исследовании мочи было выявлено наличие бактерий факультативно-анаэробной условно-патогенной флоры с преобладанием *Escherichia coli* – кишечная палочка (56,3%), *Streptococcus faecalis* (19%), *Staphylococcus epidermidis* (19,7%).

В биохимическом анализе крови повышение цифр фибриногена до 5–8 г/л и ПТИ, приближенное к 100–105%. На УЗИ почек у большинства беременных женщин – расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), эхоплотные включения в лоханках почек (соли).

На 35–36 неделе беременности всем женщинам проводилась доплерография.

Установлено, что Канефрон® Н усиливает выведение солей мочевой кислоты. Эта сторона действия лишь отчасти связана с мочегонным

эффектом и довольно специфична. Усиление выделения мочевой кислоты препятствует выпадению в мочевыводящих путях кристаллов, росту имеющихся камней и формированию новых. Также было отмечено, что данный препарат подщелачивает мочу, если она резко кислая, и поддерживает значение pH в пределах 6,2–6,8, что также препятствует образованию уратных камней [3].

На фоне комплексного лечения отмечалось субъективное и объективное улучшение состояния беременных. Все женщины отмечали улучшение общего самочувствия, уменьшение отеков и увеличение суточного диуреза (на 10–14 сутки после лечения), нормализация уровня гемоглобина на фоне приема железосодержащих препаратов.

Динамика снижения лейкоцитурии была зарегистрирована на 14–20 день использования комплексной терапии.

До лечения кислотно-щелочное равновесие мочи (pH) от 5,0–7,0 после лечения от 6,2–6,8, что свидетельствовало о снижении воспалительного процесса в почках.

Безопасность лечения оценивалась согласно регистрации нежелательных явлений, аллергических реакций и индивидуальной непереносимости.

Протокол доплерографии: нарушений плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока не выявлено у 95%.

Несмотря на фоновую соматическую патологию и осложнения беременности, проведенное лечение позволило пролонгировать беременность у 93% женщин до срока родов, путем кесарева сечения – 7%. Взаимосвязи между нарушением плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока и рождением детей с синдромом задержки развития плода не выявлено.

Родились 60 живых детей, в том числе 4 с синдромом задержки развития плода. У 23% женщин – крупный плод (от 4 кг до 4 кг 200 гр). Оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. Случаев асфиксии не зарегистрировано. Все новорожденные осмотрены неонатологом, диагноз – здоров.

Все дети после рождения были привиты БЦЖ (вакцина против туберкулеза) и от вирусного гепатита, с

информированного согласия матери.

Все дети на грудном вскармливании, при достаточной лактации.

По данным нашего исследования врожденных пороков развития плода не выявлено, соответственно препарат не обладает тератогенным действием.

Таким образом, Канефрон® Н эффективен как в монотерапии, так и в комбинированном лечении пиелонефритов. Среди пациенток, получавших терапию, не отмечены тяжелая преэклампсия и инфекционные осложнения в послеродовой период. Таким образом, Канефрон® Н можно использовать у беременных в различные сроки беременности.

Проведенный нами анализ исследования в лечении заболеваний мочевых путей во время беременности свидетельствует о хорошей переносимости препарата и отсутствии данных о риске для матери или плода. Естественно, что применение любого препарата во время беременности должно осуществляться под наблюдением врача, который определяет необходимость использования этого средства.

Получен инновационный патент «Способ лечения гестационного пиелонефрита» №27600 от 15.04.2013 г.

Таким образом, подтвердилось положительное влияние терапии на течение и исходы беременности, об этом свидетельствует высокий процент срочных родов, рождение здоровых детей с высокой оценкой по шкале Апгар.

Выводы

Одним из основных путей профилактики гестоза является раннее выявление заболеваний мочевыделительной системы на этапе первичной медико-санитарной помощи. Препарат Канефрон® Н может быть использован в качестве монотерапии и в комбинации с другими лекарственными средствами для беременных с почечной патологией, для профилактики и лечения гестоза. Данная терапия способствовала снижению частоты тяжести осложнений, таких как маточно-плацентарная недостаточность и преэклампсия. Оценка новорожденных детей показала безопасность фитотерапии для матери и плода.

Список литературы находится в редакции

ЗОКСОН (ZOXON®)

Международное непатентованное название

Доксазозин

Лекарственная форма

Таблетки 1 мг, 2 мг, 4 мг

Фармакотерапевтическая группа

Антигипертензивные препараты. Периферические антиадренергические препараты. Альфа 1 –адреноблокатор.

Код АТС C02 CA04

Показания к применению

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы: для лечения нарушений мочеиспускания, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. У больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы Зоксон можно применять как при наличии артериальной гипертензии, так и при нормальном уровне артериального давления. У пациентов, одновременно страдающих артериальной гипертензией и доброкачественной гиперплазией предстательной железы, Зоксон эффективно воздействует на оба заболевания.
- артериальная гипертензия.

В том случае, если не удастся получить требуемого контроля артериального давления, используя Зоксон в качестве средства монотерапии, препарат можно комбинировать с другими антигипертензивными средствами (тиазидными диуретиками, β-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента).

Способ применения и дозы

Препарат применяется по назначению врача во избежание осложнений.

Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы, как правило, начинают препаратами с меньшей дозировкой активного вещества. Начальная рекомендуемая доза составляет 1 мг 1 раз в сутки. В зависимости от индивидуальных особенностей уродинамики и симптомов заболевания, при недостаточном эффекте доза может быть увеличена до 2 мг, далее до 4 мг и затем до максимально допустимой дозы — 8 мг. Увеличивать режим дозирования следует постепенно в течение 1–2 недель. Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 2–4 мг 1 раз в сутки.

При артериальной гипертензии начальная рекомендуемая доза составляет 1 мг 1 раз в сутки в течение 1 или 2 недель. В дальнейшем доза может быть увеличена до 2 мг в сутки. При недостаточном эффекте суточную дозу препарата следует постепенно увеличивать в зависимости от выраженности реакции пациента на проводимое лечение и степени снижения артериального давления. Увеличивать режим дозирования следует постепенно в течение 1–2 недель. Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 2–4 мг один раз в сутки, максимально допустимая доза — 16 мг в сутки.

Таблетки следует проглатывать целиком, не раскусывая, запивая водой или другой, не содержащей алкоголь, жидкостью.

Курс лечения Зоксоном длительный и назначается индивидуально лечащим врачом.

Побочные действия

Обычно препарат Зоксон переносится хорошо.



- редко: ортостатическая гипотензия (в единичных случаях с обморочным состоянием), как правило, после первого приёма препарата или при увеличении дозы
- головокружение, головная боль, утомляемость, недомогание, периферические отёки, астения, сонливость, тошнота, ринит, носовое кровотечение
- диарея, рвота, боль в животе
- единичные случаи: ажитации, тремор, тахикардия, ощущения сердцебиения, боли в груди, приступы стенокардии, инфаркт миокарда, аритмия, цереброваскулярные нарушения, однако не была установлена достоверная связь их появления с приёмом препарата
- редко: кожные высыпания и зуд
- единичные случаи нарушения зрения, недержания мочи, приапизма, полиурии.

Пациентам следует сообщать своему врачу о всех побочных (необычных) эффектах, в том числе, не указанных в настоящей инструкции.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к доксазозину, производным хиназолина или другим компонентам препарата
- детский возраст до 18 лет
- беременности и период лактации.

Лекарственные взаимодействия

Возможность одновременного применения препарата Зоксон с другими лекарственными средствами определяется врачом. Пациентам не следует без консультации врача применять препарат одновременно с другими лекарственными средствами.

При одновременном применении препарата Зоксон и других лекарственных средств, предназначенных для лечения артериальной гипертензии, возможно взаимное усиление гипотензивного действия.

Особые указания

Осторожность следует соблюдать при назначении препарата Зоксон больным с нарушением функции печени (как и при назначении других препаратов, которые подвергаются активной биотрансформации в печени).

Влияние на способность вождению автотранспорта и управлению механизмами

Приём препарата Зоксон может оказывать отрицательное влияние на деятельность, требующую высокой скорости психических и физических реакций, например: управление транспортными средствами, обслуживание машин, работа на высоте и т.д.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Перед назначением и применением внимательно изучите инструкцию по медицинскому применению

РК-ЛС-5-№006037 от 03.07.2007, РК-ЛС-5-№006046 от 03.07.2007, РК-ЛС-5-№006047 от 03.07.2007

Разрешение на рекламу №3269 от 10.02.2012 г.

Наш опыт лечения опухолей мочеоточника



Серняк П.С., Коценко П.И., Фролов А.С.

Национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

В статье авторы приводят данные литературы, а также собственный опыт диагностики и лечения относительно редкой урологической патологии – новообразований мочеоточника. Даны рекомендации по выбору хирургической тактики лечения этой категории больных.

Опухоли верхних мочевых путей начали изучать с середины XIX в. Первое описание первичного рака мочеоточника принадлежит французскому патологоанатому Р. Рауе (1841). Впервые до операции опухоль мочеоточника диагностировал J. Albarran в 1902 г. В последние десятилетия количество выявляемых новообразований мочеоточника заметно выросло в связи с внедрением новых клиническо-инструментальных методов исследования: рентгенологических, ультразвуковых и эндоскопических. Любой участок чашечек и лоханки почки может явиться исходным пунктом образования опухоли [7]. Важной особенностью папиллярных новообразований чашечек и лоханки является то, что примерно у 50% больных одновременно выявляется такой же бластоматозный процесс в мочеоточнике или в мочевом пузыре.

Опухоли мочеоточника преимущественно развиваются в его дистальном отделе. Такая локализация наблюдается в 68% случаев, в 20,3% поражается средняя треть мочеоточника, в 9,4% – верхняя треть и в 2,3% – весь мочеоточник [6]. Albeshouse B.S. опубликовал 592 случая первичных опухолей мочеоточника [8]. В. Birarelli, G. Morbiducci описывают 10 больных (9 мужчин и 1 женщина) с опухолями мочеоточника. У пяти из них опухоль была доброкачественной и у остальных –

злокачественной [12]. С опухолями почечной лоханки и мочеоточника наблюдались 116 больных, новообразования почечной лоханки выявлены у 76 (65,5%), а мочеоточника – у 40 (34,5%) пациентов, первичные опухоли мочеоточника локализируются в 60% случаев в нижней трети. В клинике S. Petkovic за 18 лет было оперировано 120 больных, страдавших папиллярным раком лоханки и 40 больных раком мочеоточника. Почти все эти больные ранее перенесли тяжелую форму эпидемической нефропатии, соответственно, и возникновение у них опухоли связывают с интоксикацией тяжелыми металлами и возможным воздействием каких-то других канцерогенов, которые находятся в воде определенных регионов. На вскрытии умерших от эпидемического нефрита в Болгарии в 48,4% случаев были найдены папиллярные опухоли почечной лоханки и мочеоточника [8].

Первичные опухоли мочеоточника примерно в 63% локализируются в нижней трети мочеоточника, в 22% – в средней трети и в 15% – в верхней трети. Плоскоклеточный рак мочеоточника встречается исключительно в его верхней трети. В то время как опухоли лоханки одинаково часто поражают правую и левую почки, новообразования правого мочеоточника встречаются несколько чаще, чем левого. Первичные опухоли верхних мочевых путей, по данным

Всемирной Организации Здравоохранения, составляют около 3% всех онкоурологических заболеваний [1, 10, 11], а по другим данным все новообразования почек и верхних мочевых путей диагностированы у 1–2% больных. Патогенез образований верхних мочевых путей свидетельствует, что на начальных этапах развития распространение опухоли идет в просвет мочевыводящих путей. Сама опухоль носит поверхностный характер и имеет низкую степень злокачественности [3].

Опухоли дистального отдела мочеоточника преимущественно бывают солитарными, а возможный их рецидив локализуется только ниже. Метастазирование наступает поздно и распространяется по слизистой мочеоточника (имплантационное), далее – вглубь и вниз по лимфатическим сосудам тазовой клетчатки. Морфологически и клинически опухоли мочеоточника сходны с опухолями почечной лоханки и мочевого пузыря, которые также развиваются из уротелия [7, 9].

Лечение больных с опухолями верхних мочевых путей до сих пор является трудной и далеко не решенной проблемой [6, 9]. Трудности обусловлены анатомо-физиологическими особенностями почечной лоханки и мочеоточника и биологическими свойствами новообразований. Особую роль играют клинические показатели больных: возраст,

сопутствующие заболевания, состояние иммунной системы.

Материал и методы

За период с 1969 г. по 2011 г. наблюдались 25 пациентов (мужчин – 10, женщин – 15) в возрасте 48–74 лет с опухолями мочеточников. Всем пациентам проведены клинические, лабораторные (клинический анализ крови и мочи, биохимические параметры, цитологические данные) и инструментальные методы исследования (цистоскопия, сонография почек и мочеточников, экскреторная урография, спиральная компьютерная томография (СКТ)). В дальнейшем пациентам выполнено оперативное вмешательство.

Результаты и обсуждение

Основными жалобами 16 пациентов были боли в поясничной области, в связи с чем они обращались к смежным специалистам. Нестабильное артериальное давление, утомляемость, повышение температуры тела отмечали 5 больных. Объективно у 17 пациентов на ранних этапах выявлена гематурия различной интенсивности, появляющаяся внезапно на фоне полного благополучия. В клиническом анализе мочи выявлены изменения: протеинурия, эритроцитурия. У 6 пациентов с опухолями, осложненными вторичным пиелонефритом, обнаружена лейкоцитурия и бактериурия. При цитологическом исследовании мочи в 38% случаях выявлены опухолевые клетки.

Большое значение придавалось цистоскопии, особенно при наличии гематурии. Обнаружена выступающая ворсинчатая опухоль из устья мочеточника – у 5, инфильтративные изменения в области устья мочеточника – у 1 больного. Методом сонографии выявлена эктазия лоханки и мочеточника у 19 пациентов. На экскреторных урограммах зафиксировано расширение лоханки и мочеточника выше опухоли и дефект наполнения, снижение функции почки с нарушением уродинамики у 19 больных. СКТ подтвердила наличие объемного образования мочеточника у 18 пациентов.

Основным методом лечения опухолей мочеточника является хирургический. Объем хирургического вмешательства должен определяться индивидуально и зависит от локализации опухоли, а также состояния функции

противоположной почки. Стандартными и общепризнанными методами лечения больных с локализованным переходно-клеточным раком почечной лоханки и мочеточника являются радикальная нефруретерэктомия с резекцией мочевого пузыря и, в некоторых случаях, сегментарная резекция мочеточника [5, 7]. Нефруретерэктомия с резекцией стенки мочевого пузыря выполнена в 18 случаях, нефруретерэктомия без резекции устья мочеточника – у одной ослабленной пожилой пациентки, резекция мочеточника с анастомозом «конец в конец» – у 1 пациента с доброкачественной опухолью (ангиофиброма), уретерэктомия при вторичной опухоли мочеточника – у 2 больных.

Наглядным примером первичной опухоли мочеточника могут служить следующие наблюдения.

Больная Б., 1938 года рождения (72 года), поступила в клинику 18.04.2011 года с жалобами на гематурию и болью в поясничной области, которая беспокоила около двух лет. Было выполнено комплексное обследование. По данным сонографии, правая почка уменьшена в размерах, расширена лоханка и чашечки. По данным инфузионной урографии, слева – хорошее контрастирование лоханки чашечек и мочеточника, справа контрастирование не наступило. При цистоскопии: устья мочеточников и слизистая мочевого пузыря

не изменены. На правосторонней ретроградной уретерограмме на расстоянии 5–6 см от устья отмечается дефект наполнения 2×1,5 см, выше мочеточник значительно расширен (рис. 1).

Установлен диагноз: первичная опухоль нижней трети правого мочеточника. 20.04.2011 года выполнена операция – правосторонняя нефруретерэктомия с резекцией стенки мочевого пузыря. Макропрепарат: лоханка почки расширена, паренхима истончена. На расстоянии 5–6 см от устья выявлена опухоль мочеточника 2×1,5 см, выше мочеточник значительно расширен (рис. 2). Микропрепарат. Патогистологическое заключение – умеренно дифференцированный переходно-кле-



Рисунок 1. Больная Б., 72 года. Ретроградная уретерограмма; на расстоянии 5–6 см от устья мочеточника – дефект наполнения



Рисунок 2. Первичная опухоль правого мочеточника

точный рак мочеточника (рис. 3, рис. 4).

Течение послеоперационного периода в целом гладкое, хотя сохранялся болевой синдром в правой подвздошно-паховой области с иррадиацией по ходу седалищного нерва. Рана зажила первичным натяжением. 03.05.2011 года пациентка выписана из клиники в удовлетворительном состоянии.

Первое место среди вторичных опухолей мочеточника занимают имплантационные метастазы рака почечной лоханки, поэтому опухоли культи мочеточника рассматриваются как вторичные. Выполнение нерадикальной операции – нефрэктомии без удаления мочеточника и резекции стенки мочевого пузыря приводит к рецидиву опухоли в отдаленном периоде. Об этом наглядно свидетельствует наше следующее наблюдение.

Пациент С., 48 лет. Из анамнеза установлено, что в 2008 году была выполнена правосторонняя нефрэктомия по поводу лоханочной опухоли. Через 3 года после нефрэктомии, 14.03.2011 г. поступил с жалобами на тупые боли в правой подвздошной области. По данным СКТ брюшной полости и забрюшинного пространства, от уровня второго поясничного до четвертого крестцового позвонка определяется расширенный просвет мочеточника от 1,5 до 3,1 см в диаметре. Лимфатические узлы в брюшной полости и забрюшинном пространстве не увеличены.

16.03.2011 года выполнена операция: правосторонним косым пояснично-подвздошным доступом выполнено удаление правого мочеточника. Удаленный мочеточник 37×3 см, на разрезе в просвете мочеточника в верхней трети – опухоль 3×5 см, заполняющая просвет мочеточника, в средней трети мочеточника – вторая опухоль 1,5×2 см (рис. 4, 5).

Патогистологическое заключение – низкодифференцированный переходно-клеточный рак мочеточника. Течение послеоперационного периода спокойное. Рана зажила первичным натяжением. 02.04.2011 года пациент выписан из клиники в удовлетворительном состоянии.

Больная Г., 74 лет, госпитализирована с жалобами на боль в правой поясничной области, повышение температуры тела до 39°C, примесь крови в моче в течение 6 месяцев. По данным СКТ: правая почка обычных размеров, чашечно-лоханочная система расширена, мочеточник расширен до 1,2 см до тазового отдела, конкременты в его проекции не определяются. При внутривенном введении контрастного вещества почка контраст не накапливает.

В связи с тяжестью общего состояния – повышение температуры тела до 39–40°C, гипотония (АД 90/70 мм рт.ст.), одышка – 16.09.04 г. выполнена правосторонняя перкутанная не-

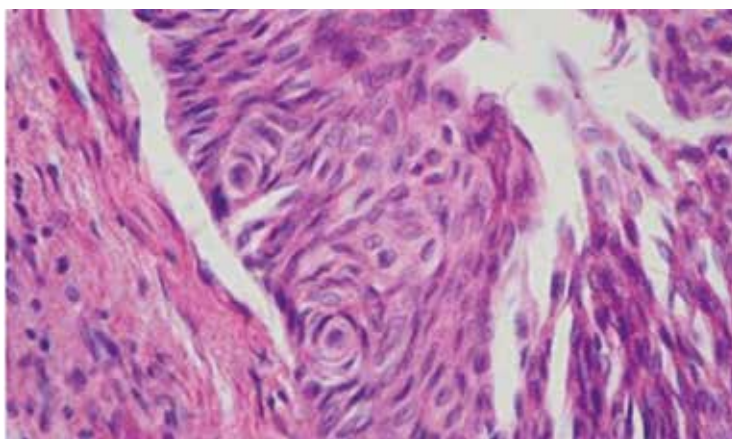


Рисунок 3. Умеренно дифференцированный переходно-клеточный рак мочеточника. Микропрепарат. Окраска гематоксилином-эозином, ×200

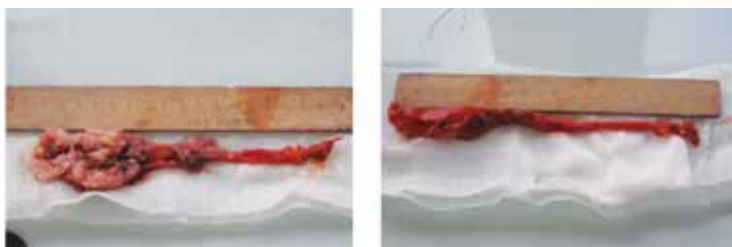


Рисунок 4, 5. Больной С. 48 лет. Макропрепарат: удаленный мочеточник 37×3 см, на разрезе в просвете мочеточника в верхней трети опухоль 3×5 см, заполняющая просвет мочеточника, в средней трети мочеточника – вторая опухоль 1,5×2 см



Рисунок 6. Больная Г., 74 года. Макропрепарат

фростомия. По нефростоме выделилось до 100 мл мочи, окрашенной кровью. После стабилизации артериального давления и снижения температуры тела выполнена антеградная пиелография. На последней контраст выполняет правый мочеточник до границы с нижней третью. Диагноз: первичная опухоль мочеточника. После предварительной подготовки 28.09.04 г. из пояснично-повздошного доступа произведена правосторонняя нефроуретерозектомия, удаление паракавального метастаза.

В тазовом отделе мочеточника имеется инфильтративная опухоль 3×2 см, мочеточник расширен. На разрезе препарата полостная система расширена, паренхима истончена, в нижней трети мочеточника – опухоль с инфильтративным ростом, удаленный метастатический лимфоузел 2×2 см. При гистологическом изучении препарата в ткани почки хроническое гнойное воспаление. В мочеточнике переходно-клеточный низкодифференцированный рак (рис. 6, рис. 7).

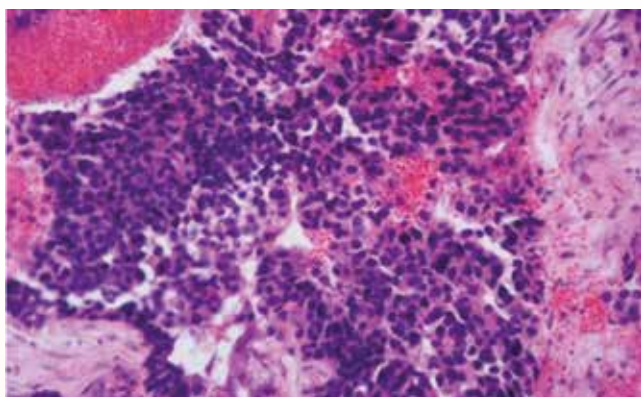


Рисунок 7. Больная Г., 74 года. Микропрепарат. Переходно-клеточный низкодифференцированный рак мочевого пузыря. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 200$

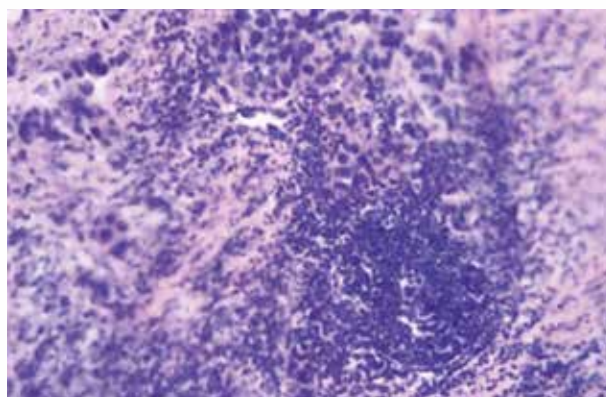


Рисунок 8. Больная Г., 74 года. Микропрепарат. Воспалительная реакция вокруг опухоли мочевого пузыря. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 200$

Послеоперационное течение гладкое. Рана зажила первичным натяжением. В удовлетворительном состоянии пациентка выписана из клиники через 18 суток.

Широкое внедрение в клиническую практику эндоурологических операций позволяет повысить абластичность в лечении опухолей мочевого пузыря. Вскрытие мочевого пузыря неминуемо приводит к отсеиванию раны опухолевыми клетками, а возможные небольшие и отдаленные от устьев мочеточников отсеивы могут остаться незамеченными (Б.К. Камолов и др., 2004). С этих позиций предлагается комбинированное вмешательство, включающее эндоскопический и открытый доступы.

В ближайшем послеоперационном периоде среди наших наблюдений осложнения развились у четырех пациентов. В основном

они носили инфекционно-воспалительный характер: обострение хронического пиелонефрита, нагноение послеоперационной раны. В одном случае через 8 месяцев после нефруретерэктомии без резекции стенки мочевого пузыря имела место почечная колика. Был диагностирован лоханочный камень левой единственной почки. В связи с этим выполнена контактная нефролитотрипсия, нефростомия. В то же время при цистоскопии была выявлена опухоль в области правого устья мочеточника. В плановом порядке выполнена ТУР мочевого пузыря. При гистологическом исследовании удаленной опухоли мочевого пузыря – умеренно дифференцированный переходноклеточный рак мочевого пузыря. Через 5 лет после операции признаков продолжения опухолевого процесса не отмечено у 5 пациентов.

Выводы

Обследование и лечение пациентов с опухолями мочевого пузыря должно производиться в специализированных клиниках, оснащенных современным рентгенологическим оборудованием, а также владеющих уретеро- и нефроскопическими методами обследования. Нефруретерэктомия с резекцией стенки мочевого пузыря – радикальный метод лечения опухолей мочевого пузыря. Трансуретральная резекция устья мочеточника с последующей нефруретерэктомией является менее травматичным и в то же время радикальным оперативным вмешательством. Органосохраняющее хирургическое вмешательство при единичной доброкачественной опухоли нижней трети мочеточника оправдано.

Список литературы

1. Аксель Е.М., Матвеев Б.П. Статистика онкоурологических заболеваний в России в 1996 г. // Урол. и нефрол. 1999. №2. С. 3–10.
2. Деревянко И.М. О неопластии мочевого пузыря // Хирургия. 1994. №9. С. 123–128.
3. Комяков Б. и др. Оперативное лечение эпителиальных опухолей верхних мочевыводящих путей. Москва. Медицина, 2004. С. 12–15.
4. Кучера Я. Хирургия гидронефроза и уретерогидронефроза. Прага, 1963. 221 с.
5. Лопаткин Н.А., Даренков А.Ф., Горюнов В.Г. Урология. Москва, М., 1999. 495 с.
6. Матвеев Б.П. и Фигурин К.М. Диагностика опухолей верхних мочевых путей // Урология и нефрология. 2008. С. 29–34.
7. Переверзев А.С. Хирургия опухолей почки и верхних мочевых путей. Харьков, 1997. С. 327–353.
8. Пытель А.Я. I Конгресс урологов Югославии // Урология и нефрология. 1995. №2. С. 77–81.
9. Пытель Ю.А. О некоторых особенностях интрамуральной сосудистой архитектоники верхних мочевых путей человека и их клиническом значении // Урология. 2000. №6. С. 9–16.
10. Самсонов В.А. Опухоли почек и верхних мочевыводящих путей. М.: Медицина, 1981. С. 30–124.
11. Ткачук В.Н., Комяков Б.К., Новиков А.И., Горелов А.И. Результаты цистэктомии в зависимости от стадии инвазивного рака мочевого пузыря. В кн.: Рак мочевого пузыря. Материалы Всероссийской науч. конф. Ростов-на-Дону, 2004. С. 91–92.
12. Birarelli B. Morbiducci // Arch. Ital. Urol. 2007. Vol. 36. P. 3–16.

Впервые опубликовано в журнале «Вестник неотложной и восстановительной медицины», Том 13, №4, 2012, стр. 503–507.

Лечение инфекций мочевыводящих путей в соответствии с обновленными рекомендациями Европейской ассоциации урологов



Супрун Э.В.

Институт повышения квалификации специалистов фармации,
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) остаются одной из наиболее важных проблем современной урологии и медицины в целом. ИМП занимают ведущее место среди инфекций организма человека в целом. Так, если в практике семейного врача инфекционными заболеваниями мочевыводящих путей страдают около 4–7% пациентов, то в урологической практике доля таких пациентов достигает 20%. Согласно статистическим данным, по обращаемости за амбулаторной помощью ИМП занимают второе место после инфекций респираторного тракта. В США, по оценкам Американской урологической ассоциации, за год регистрируется около 7 млн визитов к врачу, обусловленных инфекцией мочевыделительной системы, более 100 тыс. пациентов госпитализируются, а ежегодные затраты, связанные с этой патологией, превышают 1,6 млрд долларов США [1]. Например, обычный цистит, протекающий в неосложненной форме, обуславливает до 1,7 млн дней нетрудоспособности в год, что с точки зрения экономики имеет выраженное негативное значение. Многие авторы по показателям заболеваемости и распространенности (от 10 до 40%) сравнивают ИМП с сахарным диабетом и относят их к числу социальных болезней.

ИМП чаще всего являются неосложненными доброкачественными заболеваниями, однако ввиду тяжелой симптоматики они приносят большой дискомфорт и значительно снижают качество жизни. При этом существуют как манифестные, так и малосимптомные (скрытые) варианты с латентным течением, способны к манифестации на фоне других инфекционных заболеваний.

Факторы риска развития ИМП. Риск развития ИМП зависит от

возраста и пола пациента, наличия сопутствующих заболеваний и патологии мочевыводящих путей [2]. У женщин риск ИМП в 30 раз выше, чем у мужчин [3]. В возрасте от 2 до 15 лет девочки болеют ИМП в 6 раз чаще, чем мальчики. Почти такое же соотношение заболеваемости у мужчин и женщин наблюдается в молодом и среднем возрасте, однако в пожилом возрасте ИМП чаще возникает у мужчин.

Важными факторами риска острого цистита (ОЦ) у молодых женщин являются частота половых актов и характер применяемых контрацептивов: частота возникновения ОЦ выше при использовании диафрагм и спермицидов. Во время беременности повышается риск возникновения ИМП, которые развиваются у 4–10% беременных женщин, у 25–30% рожениц выявляется бактериурия [4]. У женщин в постменопаузальный период частота развития НИМП составляет 20%.

Классификация ИМП

Согласно анатомической классификации ИМП подразделяют на инфекции нижних и верхних отделов мочевыводящих путей. К инфекци-

Список использованных сокращений:

EAU – Европейская ассоциация урологов;

АБП – антибактериальные препараты;

ИМП – инфекции мочевыводящих путей;

НИМП – неосложненные инфекции мочевыводящих путей;

ОЦ – острый цистит;

УД – уровень доказательности.

ям нижних отделов мочевыводящих путей относятся острый цистит и уретрит, к инфекциям верхних отделов мочевыводящих путей – острый и хронический пиелонефрит.

Неосложненные ИМП (НИМП) возникают у больных при отсутствии обструктивных уropатий и структурных изменений в почках и мочевыводящих путях (разные формы мочекаменной болезни, поликистоз, аномалии развития и расположения почек, стриктуры мочеточника, уретры, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, доброкачественная гиперплазия предстательной железы с нарушением пассажа мочи из верхних мочевыводящих путей и т.д.), а также у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний. Осложненные ИМП возникают у пациентов с различными обструктивными уropатиями, серьезными сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, нейтропения), на фоне инструментальных (инвазивных) методов обследования и лечения [5, 6]. Осложненные ИМП могут приводить к развитию тяжелых гнойно-септических осложнений, бактериурии, сепсиса. Необходимость выделения осложненных и неосложненных ИМП определяется различием их этиологии и подходов к лечению [7]. Следует учиты-

вать, что НИМП могут протекать не только в легкой/среднетяжелой, но и в тяжелой форме с выраженными симптомами интоксикации.

В настоящее время наиболее широко используется клиническая классификация инфекций мочевых путей, предлагаемая Европейской ассоциацией урологов (EAU) [1]. Впервые клинические рекомендации Европейской урологической ассоциации были опубликованы в 2001 году, в них использовались данные мета-анализов, размещенных в базе данных Pubmed, а упоминаемые исследования были классифицированы в соответствии с уровнями доказательности данных. Таким образом, рекомендации EAU составлены по принципам «медицины, основанной на доказательствах». Клинические рекомендации EAU регулярно обновляются, последнее из которых произведено в 2014 году. В этих обновленных рекомендациях упоминаемые исследования классифицированы в соответствии с уровнями доказательности (УД) данных, и каждая разработанная на их основе рекомендация отнесена в соответствующую категорию (таблицы 1 и 2).

В соответствии с обновленными в 2014 г. рекомендациями EAU [EAU Guidelines, 2014], ИМС классифицируются по нескольким груп-

пам признаков. В зависимости от локализации инфекции могут быть представлены уретритами, циститами, пиелонефритами и уросепсисом. Выраженность воспалительной реакции варьирует от низкой (характерна для циститов) до средней (неосложненный пиелонефрит) и высокой (осложненный пиелонефрит). Крайним ее проявлением считается уросепсис, при котором встречаются синдром системного воспалительного ответа, органная дисфункция либо выраженная полиорганная недостаточность.

Наличие имеющихся у пациента факторов риска оцениваются по системе ORENUC, где O – их отсутствие; R – зарегистрированные факторы риска рецидивирующей ИМС, но без угрозы осложнений (гормональная контрацепция, сексуальная активность, контролируемый сахарный диабет); E – неурологические факторы риска с вероятностью развития осложнений (мужской пол, беременность, неконтролируемый диабет); N – ренальные факторы риска с угрозой формирования осложнений (кистозные заболевания почек, почечная недостаточность); U – урологические факторы риска, которые могут быть устранены, с риском формирования осложнений (обструкция мочевыводящих путей, кратковременная кате-

Таблица 1. Уровни доказательности данных (по данным Sackett et al. [8])

| Уровень | Тип доказательств |
|---------|--|
| Ia | Доказательства, полученные в мета-анализах рандомизированных исследований |
| Ib | Доказательства, полученные как минимум в одном рандомизированном исследовании |
| IIa | Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном контролируемом исследовании без рандомизации |
| IIb | Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном полуконтролируемом исследовании другого типа |
| III | Доказательства, полученные в хорошо спланированных не экспериментальных исследованиях, таких как сравнительные, корреляционные исследования и описания клинических случаев |
| IV | Доказательства, полученные из отчетов экспертных комиссий, на основе мнений или клинического опыта авторитетных специалистов |

Таблица 2. Категории рекомендаций (адаптировано из [8])

| Категория | Основа рекомендаций |
|-----------|--|
| A | Основаны на клинических исследованиях надлежащего качества и единообразия, касающегося специфических рекомендаций, включая как минимум 1 рандомизированное исследование. |
| B | Основаны на адекватно проведенных, но не рандомизированных клинических исследованиях. |
| C | Разработаны, несмотря на отсутствие прямо применимых клинических исследований надлежащего качества |

теризация, урологические операции, контролируемые нарушения мочеиспускания нейрогенного происхождения); С – урологические факторы риска, которые невозможно устранить, или наличие постоянного катетера (постоянная обструкция мочевыводящих путей, длительная катетеризация, неконтролируемые нарушения мочеиспускания нейрогенной природы).

Также учитываются микробиологические факторы.

Этиология

К уропатогенным микроорганизмам, вызывающим более 90% инфекций мочевыводящих путей, относятся бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, а также *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*. В то же время такие микроорганизмы, как *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus spp.*, дифтерии, лактобациллы, анаэробы, практически не вызывают эти инфекции, хотя также колонизируют прямую кишку, влагалище и кожу.

На особенности этиологии и резистентности возбудителей ИМП влияют два основных фактора – место возникновения инфекции и наличие осложняющих факторов [9]. По месту возникновения ИМП принято подразделять на внебольничные (амбулаторные) и госпитальные (нозокомиальные, внутрибольничные). Первые возникают у амбулаторных пациентов вне стационаров, хотя могут быть причиной госпитализации. К госпитальным ИМП относят инфекции, развившиеся не ранее 48 ч после госпитализации пациентов в стационар. Этиология внебольничных ИМП достаточно хорошо изучена за последние десятилетия. Главной особенностью этих инфекций является достаточно прогнозируемый спектр возбудителей, на 85-95% представленный бактериями рода *Enterobacteriaceae*, в основном *E. coli*. Структура возбудителей нозокомиальных ИМП существенно сложнее – доля *E. coli* как правило значительно ниже, возрастает роль *P. aeruginosa*, неферментирующих грамотрицательных палочек, энтерококков, стафилококков. Спектр возбудителей нозокомиальных ИМП достаточно сложно

предсказать, так как он может значительно отличаться между разными городами, стационарами и даже между разными отделениями одного и того же стационара.

Наличие или отсутствие осложняющих факторов у пациентов с ИМП является одним из главных параметров, определяющих особенности наблюдения пациентов и выбора терапии. К микробиологическим особенностям осложненных ИМП относятся: более широкий спектр возбудителей и высокая частота выделения резистентных бактерий, по сравнению с неосложненными ИМП [10]. *E. coli* является основным возбудителем как при неосложненных, так и при осложненных ИМП. Однако, при осложненных ИМП более часто выделяются другие бактерии, такие как *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.* и др. В этиологии инфекций нижних отделов урогенитального тракта определенное значение имеют атипичные микроорганизмы (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*), что необходимо учитывать при назначении антибактериального препарата.

Осложненные ИМС могут быть внебольничными, если они возникают в амбулаторных условиях, а также нозокомиальными при условии их реализации после 48 ч пребывания пациента в стационаре. Как правило, осложненные ИМС развиваются на фоне анатомических аномалий мочевыводящих путей (камней почек, опухолей, кист, гиперплазии предстательной железы), метаболических или гормональных нарушений (при сахарном диабете, почечной недостаточности, мочекаменной болезни), инфицирования внутрибольничной или полирезистентной флорой, иммунодефицита; в отличие от неосложненных поражают преимущественно мужчин и женщин чаще пожилого возраста, развиваются в условиях анатомических (стриктуры) или функциональных (рефлюкс мочи) аномалий мочевыводящих путей, после проведения инвазивных урологических процедур (цистоскопия, катетеризация мочеточников) и сочетаются с различной коморбидной патологией (мочекаменная

болезнь, гиперплазия предстательной железы, сахарный диабет). Помимо этого, осложненные ИМС чаще встречаются у беременных и женщин в постменопаузальном периоде и могут быть вызваны микст-инфекцией (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Candida albicans*, *S. agalactiae*, *Klebsiella spp.*).

Лечение ИМП преследует две основные цели: быстрый и эффективный ответ на терапию и профилактику рецидивов у каждого отдельного пациента, а также предотвращение формирования резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам или как минимум предотвращение ее дальнейшего роста [11].

В соответствии с EAU Guidelines (2014), основным методом лечения ИМП является антимикробная терапия. На сегодня нет доказательных данных об эффективности других методов для выздоровления от ИМП. Так, при неосложненных ИМП у взрослых антибактериальная терапия рекомендуется потому, что клинический успех наблюдается значительно чаще у женщин, получавших антибиотики, по сравнению с плацебо [12] (УД 1а, категория А). В выборе антибиотика для терапии ИМП следует учитывать такие факторы [EAU Guidelines, 2014], как:

- Спектр и чувствительность культур этиологических уропатогенов;
- Эффективность препаратов по результатам клинических исследований;
- Переносимость и побочные эффекты;
- Неблагоприятные экологические последствия (влияние на окружающую среду);
- Стоимость;
- Наличие (доступность).

Основные трудности и недостатки в проведении антибактериальной терапии связаны с увеличением резистентности микробных возбудителей. Подтверждением чрезвычайной актуальности этого вопроса является принятая в 2001 г. Всемирной организацией здравоохранения «Глобальная стратегия по сдерживанию антимикробной резистентности». Эта программа направлена на обеспечение гарантий эффективности

таких жизненно важных препаратов, как антибиотики, не только для нынешнего поколения людей, но и в будущем. ВОЗ называет антибиотикорезистентность угрозой глобальной стабильности и национальной безопасности и призывает всех, начиная от пациентов и заканчивая государственными регуляторными органами, к рациональному использованию антибиотиков.

Основными принципами рационального применения противомикробных средств являются назначение строго по показаниям (не для подстраховки), адекватный выбор антибиотика (комбинации препаратов) и соблюдение оптимальной продолжительности курса лечения. В большинстве случаев инфекционных заболеваний, в том числе при ИМП, стартовая противомикробная терапия назначается эмпирически, то есть без лабораторной идентификации возбудителя. Эффективность антибактериальной терапии ИМП в стационаре гораздо сложнее прогнозировать, так как медицинские учреждения существенно различаются по уровню резистентности микроорганизмов. Антибактериальная терапия ИМП у больных в стационаре должна основываться на данных микробиологической диагностики возбудителя инфекции у каждого конкретного больного и его чувствительности к антибактериальным препаратам (АБП), а также на данных непосредственного периодического мониторинга лечебного учреждения, т.е. быть целенаправленной (этиотропной).

Л.С. Страчунский, Р.С. Козлов (1996) подчеркивают, что АБП принципиально отличаются от других лекарственных веществ тем, что их действие направлено на микроорганизмы, а не на организм пациента [13]. Исследования эффективности АБП показали, что значительный вклад в формирование антибиотикорезистентности патогенной микрофлоры вносят ошибки диагностики, использование некачественных или фальсифицированных препаратов, неправильное назначение и безрецептурный отпуск АБП, а также чрезмерное применение антибиотиков в сельском хозяйстве. В результате действия различных факторов

появляются штаммы, которые в зависимости от устойчивости к действию АБП могут быть разделены на полирезистентные, экстремально резистентные или панрезистентные (нечувствительные ко всем существующим антибиотикам).

Наблюдения показывают, что неадекватная стартовая антибактериальная терапия приводит к повышению смертности пациентов с тяжелыми ИМП в 1,5-3 раза, увеличению длительности назначения внутривенных антибиотиков на 5-7 дней и госпитализации на 4-5 дней. Также необходимо учитывать, что клиническая эффективность антимикробного препарата напрямую связана с адекватной дозировкой и продолжительностью его применения, а выбор дозы и кратности введения антибиотика определяется фармакодинамическими особенностями используемого препарата.

Следует напомнить, что самым частым бактериальным возбудителем ИМП является *Escherichia coli*, которая, по данным N.S. Sheerin (2011), вызывает 77% внебольничных ИМП, 56% госпитальных и 69% случаев пиелонефрита. Реже причиной ИМП выступают другие представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) и некоторые микроорганизмы – *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus* (на каждого из них, по данным N.S. Sheerin, приходится примерно по 2-5% случаев). Таким образом, при выборе антибиотика для лечения ИМП необходимо, прежде всего, учитывать чувствительность к ним кишечной палочки и других энтеробактерий, а также потенциал антибиотиков относительно селекции устойчивых штаммов этих возбудителей. К сожалению, следует отметить, что при лечении ИМП антибиотики правильно назначаются лишь в 1/3 случаев, несмотря на то, что существует большое количество практических рекомендаций по рациональной антибиотикотерапии.

Возбудители ИМП, прежде всего *E. coli*, обладают природной (первичной) чувствительностью ко многим антибиотикам, например, сульфаниламидам. На фоне отмеченного в

последние годы сокращения использования сульфаниламидов широкое распространение получили комбинированные препараты, содержащие сульфаниламид в сочетании с триметопримом. Наиболее известным препаратом из данной группы является сульфаметоксазол/триметоприм (котримоксазол, Бисептол). Так, в рекомендациях Европейской ассоциации урологов (2014) и Американской ассоциации урологов (2012) широко предлагается использование комбинации триметоприм/сульфаметоксазол.

Бисептол (триметоприм/сульфаметоксазол) – один из наиболее известных антибактериальных препаратов для лечения легких и средне-тяжелых внебольничных инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, кишечных инфекций [14]. Кроме того, его нередко используют и при внутрибольничных инфекциях. Бисептол представляет собой сочетание 5 частей сульфаметоксазола (сульфаниламид средней продолжительности действия) и 1 части триметоприма. Комбинации триметоприма с сульфаниламидами характеризуются бактерицидным эффектом и широким спектром активности, включая микрофлору, устойчивую ко многим антибиотикам и обычным сульфаниламидам.

Механизм действия. Основным в комбинации является триметоприм, который (как и сульфаниламиды) принадлежит к группе антифолиевых препаратов. Триметоприм является конкурентным ингибитором дигидрофолатредуктазы (ДГФР) и нарушает один из основных этапов синтеза нуклеиновых кислот – образование тетрагидрофолиевой кислоты из дигидрофолиевой. В терапевтической концентрации триметоприм тормозит синтез фолиевой кислоты у прокариотов и не нарушает его у человека. Это связано с тем, что бактериальная ДГФР в 50000–100000 раз чувствительнее к триметоприму, чем ДГФР животных и человека. Триметоприм обладает медленным бактерицидным действием. По антимикробному спектру близок к сульфаниламидам, но активность в 20-100 раз выше.

Сульфаниламиды, являясь структурными аналогами пара-амино-

бензойной кислоты, действуют как конкурентные ингибиторы дигидроптероатсинтетазы, необходимой для биосинтеза фолатов. В результате нарушается образование дигидроптероевой кислоты – промежуточного продукта синтеза фолиевой кислоты, которая является субстратом для синтеза нуклеиновых кислот бактерий.

Микробиология

Триметоприм обладает выраженной бактерицидной активностью в отношении многих грамположительных кокков и грамотрицательных палочек. Сульфаметоксазол более активен, чем триметоприм, против *N. gonorrhoeae*, *Brucella* spp., *N. asteroides*, *C. trachomatis*. Бисептол имеет широкий спектр активности и действует на многие грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Активность Бисептола в отношении госпитальных штаммов грамотрицательных бактерий, таких как энтеробактер, ацинетобактер, морганелла и др. вариабельна.

Резистентность микроорганизмов

Существует три хромосомно-детерминированных механизма резистентности к триметоприму: потеря потребности в тимине; гиперпродукция дигидрофолатредуктазы; нарушение проницаемости клеточной стенки. Четвертым механизмом является плазмидная устойчивость вследствие выработки триметоприм-резистентных вариантов дигидрофолатредуктазы, обуславливающая высокий уровень резистентности к триметоприму. Наиболее частым механизмом резистентности к сульфаниламидам у клинических штаммов грамотрицательных бактерий является плазмидная резистентность, обусловленная наличием альтернативных сульфаниамид-резистентных вариантов дигидроптероатсинтетазы. Триметоприм замедляет развитие резистентности к сульфаниламидам.

Фармакокинетика

После приема внутрь триметоприм хорошо всасывается. При

приеме внутрь обычной дозы триметоприма (160 мг) концентрация в сыворотке достигает пика (2 мг/л) через 1–2 ч, период полувыведения составляет 9–13 ч. Ввиду своей липофильности триметоприм быстро и хорошо распределяется в различных органах и тканях, особенно высокие концентрации отмечаются в печени, почках, простатической жидкости и вагинальном секрете. При воспаленных мозговых оболочках триметоприм, как и сульфаметоксазол, хорошо проникает в ЦНС, где его концентрация составляет 25–40% от сывороточной. Триметоприм выводится преимущественно с мочой и меньше с желчью; 60–80% дозы выводится в неизменном виде с мочой в течение 24 ч, а метаболиты обладают биологической активностью. Концентрация триметоприма в моче во много раз превышает ингибирующую концентрацию для большинства уропатогенов. По степени всасывания и экскреции сульфаметоксазол близок к триметоприму. При почечной недостаточности выведение сульфаметоксазола и триметоприма замедляется до 20–30 ч и более, что требует изменения схемы применения. Оба препарата удаляются при гемодиализе.

Таким образом, Бисептол (комбинация сульфаметоксазол/триметоприм) характеризуется не только двойным механизмом действия, широким спектром антибактериальной активности и благоприятными фармакокинетическими параметрами, но и относительно низкими темпами формирования резистентности микроорганизмов, в том числе уропатогенов. Кроме того, как заметили Р. Huovinen и соавт. «Триметоприм в виде монотерапии или в комбинации с сульфаметоксазолом является

довольно эффективным и недорогим препаратом».

В соответствии с рекомендациями EAU [Guidelines, 2014, раздел 16.6.7], лечение инфекций мочевых путей является основным показанием к применению триметоприма (в виде монотерапии или в комбинации с сульфамидами, например, с сульфаметоксазолом). Триметоприм с или без сульфаметоксазола также может использоваться для профилактики рецидивирующего цистита. Частота резистентности *E. coli* к триметоприму может различаться в разных странах, поэтому препарат не рекомендуется применять для эмпирической терапии острого неосложненного цистита или пиелонефрита в регионах, где частота резистентности к нему составляет > 10-20%. При осложненных ИМП бисептол следует применять только с учетом результатов культурального исследования, при применении триметоприма, особенно в комбинации с сульфаметоксазолом, могут наблюдаться тяжелые, хотя и редкие, нежелательные явления, такие как синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона и панцитопения.

Терапия неосложненных ИМП у взрослых [15] (раздел 3.3.2. EAU Guidelines, 2014) включает триметоприм или его сочетание с сульфаниламидами как альтернативные антибиотки. Бисептол (160/800 мг два раза в течение 3 дней) следует рассматривать как лекарственное средство первого выбора в районах с известным уровнем резистентности к кишечной палочке <20% (УД 1b, категория В). Однако следует принять во внимание побочные эффекты, в том числе нежелательные экологические эффекты и формирование резистентности.

Антибиотикопрофилактика (раздел 3.5.2.1. EAU Guidelines, 2014). Пациентам с часто рецидивирующими



НИМП (более 2 обострений в течение 6 мес или более 3 обострений в течение года) необходимо проводить профилактическую терапию [16]. Антимикробная профилактика может проводиться непрерывно (ежедневно, еженедельно) в течение длительных периодов времени (3-6 месяцев) или в виде единой посткоитальной дозы. При таком режиме профилактики снижаются доза препарата и число нежелательных реакций, риск селекции резистентных штаммов.

Рекомендуются следующие режимы антибиотикопрофилактики рецидивирующих ИМП:

- длительный прием антибиотиков в низкой дозе на ночь (УД Ia, категория A) – бисептол 40/200 мг (2 табл. 20/100 мг (Триметоприм 20 мг + Сульфаметоксазол 100 мг) или 1/2табл. 80/400 мг (Триметоприм 80 мг + Сульфаметоксазол 400 мг)) 1 раз в день;
- профилактика после полового контакта (для женщин с эпизо-

дами инфекций после полового контакта) (УД Ib, категория A) – бисептол 40/200 мг (2 табл. 20/100 мг (Триметоприм 20 мг + Сульфаметоксазол 100 мг) или 1/2табл. 80/400 мг (Триметоприм 80 мг + Сульфаметоксазол 400 мг)) 1 раз в день;

- самостоятельно начатая пациентом терапия при развитии рецидива ИМП также может быть рекомендована хорошо информированным женщинам молодого возраста (УД IIa, категория B) – бисептол 40/200 мг (2 табл. 20/100 мг (Триметоприм 20 мг + Сульфаметоксазол 100 мг) или 1/2табл. 80/400 мг (Триметоприм 80 мг + Сульфаметоксазол 400 мг)) 1 раз в день или 40/200 мг (аналогично) три раза на протяжении недели.

В целом EAU Guidelines (2014) показывает, что антимикробная профилактика при рецидивирующей ИМП должна быть тщательно оценена в каждом отдельном случае, но особо приветствуются эффективные

альтернативные меры и препараты, в том числе Бисептол.

Таким образом, несмотря на наличие в арсенале урологов и нефрологов большого количества современных антибактериальных препаратов, проблеме лечения ИМП нельзя считать окончательно решенной. Основной преградой на пути к ее решению является антибиотикорезистентность возбудителей. К ее стремительному росту, который мы наблюдаем в последние десятилетия, приводит чрезмерно активное и бесконтрольное применение АБП. При этом темпы роста устойчивости патогенных и условно-патогенных микроорганизмов опережают успехи фармацевтической индустрии, что не позволяет компенсировать проблему растущей антибиотикорезистентности созданием новых противомикробных средств. Рациональным в терапии ИМП является взвешенное и аргументированное применение антибактериальных препаратов с доказанной эффективностью, в том числе рекомендованных Европейской ассоциацией урологов.

Список литературы

1. Guidelines on Urological Infections, European Association of Urology / M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto [et al.]. – EAU, 2014. – 126 p.
2. Nosocomial urinary tract infections (NUTI) in adult patients: Consensus conference 2002, short text // *Medecine et maladies infectieuses*. – 2003. – Vol. 33 (Suppl.). – S. 218–222.
3. Shoskes D.A. Urinary tract infections / D.A. Shoskes // *Am. Urol. Association Educational Review Manual in Urology* / ed. F. Morey, D.A. Shoskes. [3th ed.]. – E&R, 2011. – P. 737–766.
4. Torres M. Gynecologic and other infections in pregnancy / M. Torres, S. Moayed / *Emerg. Med. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol. 30, ¹ 4. – P. 869–884.
5. Risk factors for postoperative urinary tract infection and urinary retention in patients undergoing surgery for colorectal cancer / C.Y. Kang, O.O. Chaudhry, W.J. Halabi [et al.] // *Am. Surg.* – 2012. – Vol. 78, ¹ 10. – P. 1100–1104.
6. Integrative review: evidences on the practice of intermittent/indwelling urinary catheterization / F.F. Ercole, T.G. Macieira, L.C. Wenceslau [et al.] // *Rev. Lat. Am. Enfermagem*. – 2013. – Vol. 21, ¹ 1. – P. 459–468.
7. Barbosa-Cesnik C. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection / C. Barbosa-Cesnik, M.B. Brown, M. Buxton [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52, ¹ 1. – P. 23–30.
8. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (May 2009). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.
9. Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection / W.E. van der Starre, C. van Nieuwkoop, S. Paltansing [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011. – Vol. 66, ¹ 3. – P. 650–656.
10. Risk Factors for Community-Acquired Urinary Tract Infection Due to Quinolone-Resistant *E. coli* / M. Prelog, D. Schieffeler, M. Fille [et al.] // *Infection*. – 2008. – Vol. 36, ¹ 1. – P. 41–45.
11. Naber K.G. (chair), Schaeffer A.J., Hynes C.F., et al. (Eds) (2010). EAU/International Consultation on Urological Infections. The Netherlands, European Association of Urology.
12. Falagas M.E., Kotsantis I.K., Vouloumanou E.K., et al. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect* 2009 Feb;58(2):91-102.
13. Страчунский Л.С., Козлов Р.С. Современные взгляды на применение ко-тримоксазола. *Клиническая фармакология и терапия*, 1997; т.6, №2, стр.27-31.
14. Gupta K., Stamm W.E. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents* 2002 Jun;19(6):554-6.
15. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997 Sep;11(3):551-81.
16. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review / A.M. Bootsma, P.M.P. Laguna, S.E. Geerlings [et al.] // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol. 54, ¹ 6. – P. 1270–1286.

Проблемы мужского Нездоровья актуальны для всех стран мира

В сентябре текущего года в отеле Royal Tulip Almaty прошел Всемирный конгресс «Мужское здоровье. Междисциплинарный подход. Качество жизни» и VIII Международный конгресс ISSAM «От канцерофобии к профилактике рака: Дефицит половых гормонов и инсулинорезистентность», организованный АО «Научный центр урологии им. Б.У. Джарбусынова» при поддержке Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан. В работе Конгресса приняли участие 380 делегатов из 22 стран ближнего и дальнего зарубежья. Среди участников конгресса авторитетные эксперты мировой андрологии: проф. Бруно Люненфельд – Президент международного общества по изучению старения мужчин ISSAM (Израиль); доктор Франс Дебрюэн – профессор урологии Университета Неймегена (Нидерланды); доктор Жан Поль Деслиппер – профессор эндокринологии Besins Healthcare Medical Affaires (Тайланд); проф. Том Триник – Директор лаборатории больницы Ульстера (Великобритания); проф. Мальколм Каррузерс – Директор медицинского центра Мужского здоровья, член королевских обществ FRCpath и MRCGP (Великобритания); проф. Сae Вонг Ким – Генеральный секретарь Азиатско-Тихоокеанского общества «Мужское здоровье и старение», Вице-президент Корейского общества по сексуальной медицине и андрологии (Южная Корея); проф. Нам Чеол Парк – Президент Ассоциации сексологов (Южная Корея); проф. Ду Гон Мун – Главный уролог Университета Гуро, Генеральный секретарь Корейского общества по сексуальной медицине и андрологии (Южная Корея); проф. С.Ю. Калинин – зав. кафедрой эндокринологии ФПК МР РУДН, автор метода комбинированной терапии лечения эректильной дисфункции андрогенами и ингибиторами ФДЭ 5 (Россия); проф. Л.О. Ворслов – ФПК МР РУДН, автор «Квартета здоровья» – фундамента терапии возраст-ассоциированных заболеваний (Россия); доц. Ю.А. Тишова – ФПК МР РУДН, автор крупнейшего международного исследования по тестостерону и метаболическому синдрому «MoscowStudy» (Россия) и многие другие.

Дарига Назарбаева от имени Мажилиса парламента РК поздравила участников форума с открытием Всемирного конгресса и подчеркнула, что расходы государства на повышение уровня доступности и качества здравоохранения с целью приближения к стандартам, принятым в развитых странах мира, ежегодно растут. Улучшению основных показателей здоровья нации способствует реализация государственной программы «Саламатты Қазақстан», другие меры, инициированные Президентом страны, Правительством и Парламентом.

Высокую значимость проводимого мероприятия и актуальность междисциплинарного подхода к профилактике и лечению казахстанцев подчеркнула в своем обращении к участникам конгресса и министр здравоохранения и социального развития Тамара Дуйсенова. О том, что



Председатель правления АО «Научный центр урологии им. Б.У. Джарбусынова», профессор М.К. Алчинбаев

проблемы мужского здоровья – проблема мультидисциплинарная свидетельствовало участие в Конгрессе эндокринологов, урологов, андрологов, гинекологов, терапевтов, диетологов, неврологов, кардиологов, психологов, геронтологов, а также врачей других специальностей, интересующихся вопросами мужского здоровья, гормонотерапии и профилактической медицины XXI века.

Также, были зачитаны приветственные слова от имени Председателя Комитета по социально-культурному развитию Сената Парламента Республики Казахстан А.Х. Бижанова, Председателя Комитета по социально-культурному развитию Мажилиса Парламента Республики Казахстан Г.М. Иксановой.

Свою поддержку данному мероприятию в своем видеообращении



Участники Всемирного конгресса «Мужское здоровье»

выразила представитель ВОЗ в Казахстане Мелита Вуйнович.

С приветственными обращениями выступили видные представители отечественной и зарубежной науки.

Профессор Бруно Люненфельд в своем обращении отметил уникальность программы «Мужское здоровье», проводимой в Казахстане, подчеркнув, что это было бы невозможно без поддержки государства.

В свою очередь профессор Франс Дебрюэн выразил уверенность, что Всемирный конгресс будет иметь успех, отметив при этом высокий уровень организации данного мероприятия.

О своих ожиданиях от предстоящего форума высказался Директор ФГБУ НИИ урологии РФ проф. О.И. Аполихин: «От работы конгресса мы, прежде всего, ждем решения проблем мужского здоровья. Необходимо сменить подход. Особенности новой стратегии заключаются в том, что заболевание необходимо предупредить и бороться с факторами риска возникновения его в будущем. То есть надо работать с условно здоровыми людьми, которые еще не заболели, но из-за своего образа жизни находятся в повышенной зоне риска. Для этого необходимо внедрять повсеместно программу профилактики заболеваний и программу здорового образа жизни».

Олег Иванович пошутил, что «женское счастье находится в мужских руках и зависит от мужского здоровья». Коллеги добавили: «И семейное долголетие тоже».

Проф. А.А. Аканов, ректор КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова отметил, что «андрологические проблемы начинаются со школьной скамьи. И сегодня в рамках общего здоровья современных подростков должны активно обсуждаться также вопросы андрологического здоровья мальчиков и юношей, поскольку правильно и вовремя завершившийся у них период полового созревания – пубертат – является тем ключевым гендерным гормонально-метаболическим базисом, который в течение всей дальнейшей жизни обеспечивает правильное и долгосрочное функционирование практически всех органов и систем, находящихся у юношей и мужчин под контролем половых гормонов, ведущая роль среди которых принадлежит тестостерону – универсальному андрогену с многообразными физиологическими функциями».

Председатель правления АО «Научный центр урологии им. Б.У. Джарбусынова», профессор М.К. Алчинбаев подчеркнул, что работа Конгресса направлена на повышение осведомленности общественности о повышении и развитии медицинских знаний, а

также будет служить площадкой для обсуждения результатов клинических, социально-экономических и эпидемиологических исследований, которые будут усилены за счет междисциплинарных подходов на международном уровне с участием скоординированных научно-исследовательских организаций.

Завершая торжественную часть, Мирзакарим Каримович вручил сертификаты на звание «Почетного профессора НЦ урологии» ряду ученых отечественной и зарубежной медицины за вклад в развитие урологической службы Казахстана.

Медалью имени Б.У. Джарбусынова за особый вклад в развитие уроандрологической службы Казахстана был награжден и профессор М.К. Алчинбаев.

Волнующим моментом, завершившим торжественную часть Конгресса, стал показ видеофильма о становлении независимого Казахстана, начиная с цивилизации кочевников и средневековых сражений номадов.

В рамках Конгресса состоялась пресс-конференция, в которой приняли участие: М.К. Алчинбаев, О.И. Аполихин, Франс Дебрюэн, Б. Люненфельд, Жан Поль Десливер, Поль Пьет, М.Е. Зельцер, Ж.Е. Баттакова, С.Ф. Беркинбаев, Ф.А. Акилов, А.Ч. Усупбаев.

На пресс-конференции были оз-

вучены неутешительные факты. Заболеваниями мочеполовой сферы и различными нарушениями репродуктивных функций страдают от 20% до 50% мужчин. Продолжительность жизни современного мужчины меньше продолжительности жизни женщины на 10 лет, в то время как смертность в 2 раза выше. Смертность среди новорожденных мальчиков в 3 раза выше, чем среди новорожденных девочек. Такие заболевания, как болезнь Альцгеймера, атеросклероз и сосудистые нарушения мозга, депрессии, ночной энурез, чаще встречаются у мужчин. Синдром обструктивного апноэ у мужчин диагностируют в 8 раз чаще, чем у женщин; болезнь Паркинсона встречается в 4 раза чаще у мужчин. По статистике в бесплодных семьях в 50% случаев виновником является мужчина. Мужчины посещают врачей в 3 раза реже, чем женщины. Результат – недуги на ранней стадии выявляются очень редко. Мужчины страдают ишемической болезнью сердца в 3 раза чаще, чем женщины, и в 6 раз чаще их поражает сахарный диабет. Каждый 5-й мужчина умирает от рака предстательной железы. За последние пять лет смертность от рака простаты выросла в 2 раза в сравнении со смертностью от рака молочной железы.

Действительно, многие проблемы здоровья современных мужчин, к сожалению, остаются не до конца решенными, и отражением этого факта является статистика последних лет, демонстрирующая как более меньшую продолжительность жизни мужчин по сравнению с женщинами во всех странах мира, так и крайне неудовлетворительное состояние всех компонентов здоровья современного мужчины, включая соматическое, психологическое, социальное и репродуктивное здоровье, что негативно сказывается на современных мировых демографических тенденциях, а именно: ускоренное старение населения Земли, отсутствие молодого здорового репродуктивного потенциала для поддержания и воспроизводства популяции, эпидемический характер распространенности в популяции мужчин гормонально-метаболиче-

ских заболеваний (ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет типа 2, андрогенный дефицит, дефицит витамина D, депрессии, сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания и др.), вследствие чего наблюдается большая частота прогрессирования хронических заболеваний, ведущая к выраженной коморбидности и повышению рисков смертности в мужской популяции.



Пленарное заседание

Программа Конгресса была насыщенной и отражала актуальные вопросы мужского здоровья, включая аспекты эректильной дисфункции, репродуктивного здоровья, доброкачественной гиперплазии предстательной железы (аденомы простаты), гендерных особенностей старения.

Пленарное заседание открыл профессор М.К. Алчинбаев докладом «Казахстанский путь решения проблем мужского здоровья» – Реализация программы «Мужчины и репродуктивное здоровье в Казахстане». Результатом внедрения данной программы стало открытие Центров мужского здоровья и семейного долголетия во всех регионах Казахстана, в которых было исследовано состояние репродуктивной системы 25 тыс. мужчин. Диагностика и лечение пациентов осуществляется по принципу междисциплинарного подхода, что позволяет на ранней стадии выявлять те или иные патологии. Это способствует улучшению лечения и качества жизни мужчин.

Говоря об уникальности Программы с междисциплинарным под-

ходом к мужскому здоровью, охватившей все регионы страны, спикер отметил, что аналогов данного исследования в мире нет.

Огромный блок докладов был посвящен эректильной дисфункции.

Особый интерес делегатов и гостей конгресса вызвал доклад проф. О.И. Аполихина на тему «Эректильная дисфункция как ранний маркер сердечно-сосудистых заболеваний», где докладчик представил

новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, где эректильная дисфункция была определена как один из маркеров заболевания. Профессор С.Ф. Беркимбаев, директор НИИКиВБ МЗ и СР РК в своем докладе показал четкую корреляцию между эректильной дисфункцией и болезнями системы кровообращения.

В настоящее время широко обсуждается лечение и профилактика метаболического синдрома – самой частой причины эректильной дисфункции у мужчин старшего возраста, включающего в себя, по разным определениям, ожирение, артериальную гипертензию, нарушения углеводного обмена различной степени выраженности, дислипидемию, гиперурикемию (подагра), неалкогольные жировые болезни печени (НАЖБП).

Ингибиторы ФДЭ-5 типа – уникальный класс препаратов, открывший новую эру в лечении не только в лечении эректильной дисфункции, но и в лечении ожирения и метаболического синдрома.

В процессе дискуссии специалисты обсудили прогрессивные

способы коррекции эректильной дисфункции. Медики согласились, что ингибиторы ФДЭ-5 сегодня считаются препаратами первой линии, то есть именно с них специалист должен начинать курс медикаментозной терапии.

В своем докладе известный казахстанский эндокринолог проф. М.Е. Зельцер показал взаимосвязь проблем мужского здоровья с ожирением и сахарный диабе-

Интерес аудитории вызвало сообщение профессора О.М. Курмангалиева о проекте «Экспериментальная коррекция возрастных изменений некоторых показателей качества жизни мезинхимальными стромальными клетками аллогенного костного мозга». Спикер представил данные, где в эксперименте доказано положительное влияние костного мозга на сперматогенез.

С особым интересом были про-

представления и взаимосвязи» профессор Бруно Люненфельд. Он рассказал о тесной взаимосвязи рака предстательной железы с дефицитом половых гормонов.

В связи с существованием вероятности развития рака предстательной железы, а также побочных явлений терапии в процессе лечения (особенно повышение гематокрита), требующих быстрого прекращения ЗТТ, при начале такой терапии у пациентов с возрастным гипогонадизмом использование короткодействующих препаратов является более предпочтительным, нежели использование ранних препаратов тестостерона пролонгированного действия.

Во время проведения пленарной сессии профессор Малколм Каррузерс поделился информацией о 25-летнем опыте применения 7 видов различных препаратов тестостерона в Великобритании. Уважаемый эксперт сказал, что «лечение тестостероном гораздо более серьезно и позволяет включить его в число основных направлений медицины, что подтверждено опубликованными в литературе результатами других специалистов. Эти доказательства говорят о том, что данный метод позволяет контролировать диабет, способствует снижению веса, снижает симптомы проявления болезней сердца, остеопороза и даже облегчает течение болезней Паркинсона и Альцгеймера на ранних стадиях».

Известно, что в первую очередь старение обусловлено эндокринными изменениями. Но даже при идеальном проведении заместительной терапии процессы старения все равно неизбежно идут, что обусловлено снижением способности клеток к делению в связи с укорочением теломера. Когда теломеры становятся критически короткими, процесс деления прекращается.

Проф. С.Ю. Калинченко в презентации «Ageless man – Мужчина без возраста. Возможно ли это?» показала, что, несмотря на то, что старение – разрушительный процесс, который развивается из-за нарастающего с возрастом повреждения



Ряду ученых отечественной и зарубежной медицины были присвоены звания «Почетного профессора Научного центра урологии им. Б.У. Джарбусынова»

том, их взаимосвязь с эректильной дисфункцией и гипогонадизмом.

Хотя клиническая значимость возрастного гипогонадизма становится все более очевидной, степень его распространенности в общей популяции недооценена. Есть большое количество мужчин, у которых ЛОН остается не диагностированным и не леченным. Профилактика ожирения, болезни и слабости, а также поддержание здорового образа жизни (адекватная физическая и умственная активность и здоровое питание) могут задержать или предотвратить возникновение ЛОН.

Профессор Франс Дебрюэн в своем докладе «Современный взгляд на проблему заместительной гормональной терапии у мужчин» рассказал о широкомасштабных исследованиях в области применения тестостерона у мужчин, в лечении гипогонадизма. Его коллеги профессора-эндокринологи Жан Поль Дислепьер и Поль Пьет в своих выступлениях более подробно осветили такие аспекты, как возрастной гипогонадизм и метаболический синдром.

слушаны доклады спикеров из Южной Кореи по вопросам традиционной корейской медицины в лечении сексуальных дисфункций, использования лазерных технологий в лечении ДГПЖ и взаимосвязи тестостерона и никтурии.

Вторая половина форума была посвящена VIII Международному конгрессу ISSAM.

Известные ученые представили на Конгрессе данные последних исследований, посвященных физическим, метаболическим и психологическим изменениям, переживаемым мужчинами во время старения. Было уделено внимание таким вопросам, как изменения предстательной железы у мужчин, метаболизм тестостеронов, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, половая жизнь, настроение и когнитивные расстройства и многое другое. Более того, на Конгрессе ISSAM прошло обсуждение обновленных рекомендаций ISSAM.

Открыл Конгресс ISSAM своим докладом «Старение, рак и дефицит половых гормонов: современные

организма внешними и внутренними факторами, им можно управлять.

Основные теории старения, которыми сегодня можно управлять:

- эндокринная теория старения;
- теория окислительного стресса;
- теломерная теория.

То есть, возможно, не только сохранить молодость мужчин, но и продлить качество их жизни.

Старение организма ассоциировано с такими процессами, как снижение способности тканей к восстановлению (репарации), уменьшение их эластичности, повышение жировой инфильтрации, клеточная атрофия, снижение тонуса гладкой и поперечной мускулатуры, ухудшение кровоснабжения тканей и дегенерация нервных окончаний. Кроме того, одним из ключевых процессов в развитии старения является инсулинорезистентность. Необходимость коррекции инсулинорезистентности в лечении и профилактике метаболических нарушений не вызывает сомнений. С этой целью используются препараты метформина (обычные и пролонгированные формы).

Тем не менее, говоря о многообразии обменных нарушений, сопутствующих процессу старения, очевидно, что их лечение и профилактика должны основываться на комплексном подходе. Современным отражением такого подхода является применение так называемого «Квартета Здоровья», включающего в себя коррекцию гипогонадизма (возрастного дефицита половых гормонов) препаратами половых гормонов, приме-

нение тиоктовой (альфа-липоевой) кислоты (универсального антиоксиданта, необходимого ко-фермента энергетического обмена), омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (обеспечивают электрическую стабильность миокарда, регуляцию липидного обмена (антиатеросклеротическое действие) и перекисного окисления липидов, эластичность – мембран, процессов деления-апоптоза и репарации эпителиальных тканей, активность стволовых клеток, синтез интерлейкинов, лейкотриенов и простагландинов), а также – устранение дефицита витамина D, являющегося «недооцененной» причиной развития ожирения и ИР.

В случае наличия инсулинорезистентности для достижения наилучшего эффекта терапии к традиционному «Квартету Здоровья» необходимо присоединять препараты, повышающие чувствительность клеток и тканей к инсулину (метформин), которые можно смело назвать «пятым компонентом Квартета Здоровья».

Московские эксперты напомнили о советских временах, когда всем детям давали рыбий жир с целью профилактики рахита. Если вспомнить химическую формулу витамина D, то она напоминает структуру гормона, т.е. вполне очевидно, что обладает гормоноподобным свойством. Доказано, что дефицит витамина D ведет как к возникновению и прогрессированию ожирения у молодых пациентов и пациентов среднего

возраста, так и к потере мышечной массы и силы у пациентов старшего возраста. Учитывая высокую распространенность (74% у женщин и 62% у мужчин) дефицита витамина D у пациентов с саркопенией, есть основания полагать, что дефицит витамина D может являться одним из ключевых компонентов в развитии саркопении.

С презентацией «10 столпов счастья и здоровья» выступил всемирно известный диетолог Пьер Дюкан, автор книги «Я не умею худеть».

Заслушав и обсудив доклады, участники Конгресса отметили, что Всемирный конгресс по мужскому здоровью продемонстрировал, что междисциплинарное сотрудничество возможно, и что, объединив все усилия в этой относительно новой дисциплине, всесторонне изучив причины и последствия мужского старения, его социальных и медицинских аспектов, можно достичь цели – улучшить состояние здоровья и качество жизни мужчин.

В рамках Конгресса было проведено совместное заседание с международным обществом по изучению старения мужчин ISSAM (International Society for the Study of the Aging Male).

Участники Конгресса по итогам состоявшегося обсуждения и дискуссий, в целях совершенствования работы организаций и повышения качества помощи мужскому населению страны приняли Резолюцию.

Подготовила Айгуль Рахметова



Участники и гости Конгресса

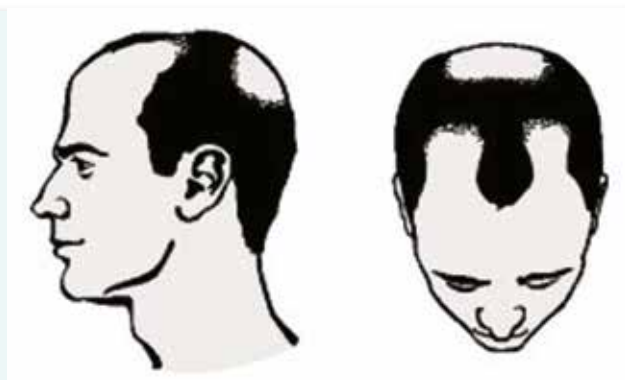
Как облысение связано с развитием рака простаты

Крупное исследование, проведенное американскими учеными, подтвердило наличие связи между облысением и развитием рака предстательной железы. Согласно новым данным, облысение передней области головы совместно с умеренным поредением волос на макушке головы в возрасте около 45 лет на 40% повышает риск развития агрессивной формы рака простаты в будущем по сравнению с мужчинами, не страдающими облысением. Результаты проведенной работы опубликованы в журнале *Journal of Clinical Oncology*.

Рак предстательной железы (простаты) является причиной почти 10% смертей от онкологических заболеваний среди мужчин и одной из главных причин смерти у пожилых мужчин во всем мире. По последним научным данным, и рак простаты, и алоpecia (облысение) у мужчин связаны с высоким уровнем мужских половых гормонов (андрогенов) и повышенным количеством андрогенных рецепторов.

Развитие андрогенной алоpecia обусловлено генетически и заключается в повреждающем воздействии на волосные фолликулы активной формы мужского полового гормона тестостерона – дигидротестостерона, который образуется под влиянием фермента 5-альфа-редуктазы, находящегося в волосных фолликулах. Проникая в клетки фолликулов, дигидротестостерон вызывает их дистрофию и, соответственно, дистрофию производимых ими волос. Так как облысение у мужчин чаще всего является следствием повышенной выработки тестостерона в организме, активное выпадение волос у мужчин в зрелом возрасте может указывать на повышенный риск развития рака простаты в течение их дальнейшей жизни.

Исследователи из Национального института рака в городе Бетесда проанализировали данные более 39 тысяч мужчин в возрасте от 55 до 74 лет. За весь период исследования у 1138 мужчин был диагностирован рак предстательной железы, в 51% случаев имевший агрессивную форму (по шкале



Глисона – от 7 баллов и выше, III-IV стадии рака или рак простаты являлся причиной смерти). Средний возраст пациентов, в котором им был поставлен диагноз, составлял 72 года.

Как показали результаты исследования, у 45-летних мужчин с определенным типом облысения, при котором волосы активно выпадают в передней части (у лба) и умеренно – в теменной области, риск развития в будущем агрессивной формы рака предстательной железы оказался на 40% выше по сравнению с мужчинами, не страдающими алоpecia.

Главный автор исследования Майкл Кук (Michael Cook) отметил, что полученные результаты будут проверены его научной группой в ходе будущих исследований, в которых будет проведена дерматологическая оценка состояния кожи головы и более точно рассчитано влияние прочих факторов, влияющих на развитие рака простаты.

Как показали результаты исследования, у 45-летних мужчин с определенным типом облысения, при котором волосы активно выпадают в передней части (у лба) и умеренно – в теменной области, риск развития в будущем агрессивной формы рака предстательной железы оказался на 40% выше по сравнению с мужчинами, не страдающими алоpecia.

Главный автор исследования Майкл Кук (Michael Cook) отметил, что полученные результаты будут проверены его научной группой в ходе будущих исследований, в которых будет проведена дерматологическая оценка состояния кожи головы и более точно рассчитано влияние прочих факторов, влияющих на развитие рака простаты.



«Помидорная диета» защищает от рака простаты

Диета, богатая растительной пищей с высоким содержанием селена, кальция и ликопина (каротиноидного пигмента, определяющего яркую окраску плодов некоторых растений, например томатов) снижает риск рака простаты, пришли к выводу исследователи из ряда научных центров Велико-

ПЕНЕСТЕР

финастерид

Консервативная терапия гипертрофии предстательной железы

Международное непатентованное название

Финастерид

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, применяемые при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, ингибитор 5 альфа-редуктазы тестостерона

Код АТС G04CB01

Показания к применению

- лечение и контроль доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) (для уменьшения размеров предстательной железы; увеличения максимальной скорости оттока мочи и уменьшения симптомов, связанных с гиперплазией; снижения риска возникновения острой задержки мочи и связанной с этим вероятности хирургического вмешательства).

Пенестер должен назначаться только пациентам с гипертрофией предстательной железы.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза: 5 мг Пенестера — 1 таблетка в сутки (вне зависимости от приема пищи).

Пожилым людям или при нестабильной стадии почечной недостаточности (клиренс креатинина до 0.9 мл/сек) изменение дозы не требуется.

Продолжительность терапии до оценки ее эффективности должна быть от 6 до 12 месяцев.

Побочные действия

Часто

- снижение либидо, импотенция, нарушения эякуляции (снижения объема эякулята), гипертрофия молочных желез, снижение уровней ПСА

Редко

- кожные высыпания, болезненность груди

Частота неизвестна

- реакции гиперчувствительности, включающие зуд, крапивницу и отеки губ и лица.
- боли в яичках

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов данного препарата.

В соответствии с показаниями препарат предназначен для применения исключительно у мужчин.

Лекарственные взаимодействия

Каких-либо клинически значимых взаимодействий препаратов не установлено.

Особые указания

Пациенты со значительным количеством остаточной мочи и/или значительно сниженным током мочи должны находиться под тщательным наблюдением в связи с вероятностью обструктивной уropатии.

Влияние на ПСА и выявление рака предстательной железы:

У пациентов с раком предстательной железы на фоне лечения Пенестером до сих пор клинического улучшения не было зарегистрировано. Пациенты с ДГПЖ и повышенными уровнями простат-специфического антигена (ПСА) находились под наблюдением в контролируемых клинических исследованиях, в которых повторно определялись уровни ПСА с проведением исследования биоптатов предстательной железы.

Для исключения рака предстательной железы врачи рекомендуют проводить исследование *per gestum* перед началом терапии Пенестером и затем периодически вместе с другими исследованиями.

Для выявления рака предстательной железы также используется сывороточный ПСА. В общем, концентрация ПСА > 10 нг/мл (Hybritech) требует дополнительного обследования и решения вопроса о проведении биопсии; в случае концентраций ПСА 4–10 нг/мл рекомендуется дополнительное обследование. У мужчин вне зависимости от наличия или отсутствия рака предстательной железы могут отмечаться значительные вариации концентрации ПСА. В связи с этим, нельзя исключить рак предстательной железы у мужчин с ДГПЖ, у которых концентрация ПСА в нормальных пределах независимо от лечения Пенестером. Концентрация ПСА < 4 нг/мл не исключает наличия рака предстательной железы.

ПЕНЕСТЕР

финастерид

Консервативная терапия гипертрофии предстательной железы

Пенестер приводит к снижению плазменных концентраций ПСА примерно на 50% у пациентов с ДГПЖ даже при наличии рака предстательной железы. Такое снижение концентраций сывороточного ПСА у пациентов с ДГПЖ на фоне лечения Пенестером должны приниматься во внимание при оценке данных по ПСА; оно не исключает сопутствующего рака предстательной железы. Такого снижения можно ожидать в пределах всего интервала концентраций ПСА несмотря на то, что они могут различаться среди пациентов. Анализ концентраций ПСА определялся в течение 4-летнего исследования Пенестера более чем у 3000 пациентов, что подтвердило, что необходимо удвоение концентраций ПСА у типичных пациентов, получавших Пенестер в течение более 6 месяцев по сравнению с нормальными концентрациями у нелеченных мужчин. При таком подходе сохраняется чувствительность и специфичность определения ПСА, как и его способность в выявлении рака предстательной железы.

Любое сохраняющееся повышение концентрации ПСА у пациентов, получавших лечение Пенестером, должно тщательно исследоваться с решением вопроса о неприемлемости терапии Пенестером.

Пенестер не снижает достоверно концентрацию свободного ПСА (отношение свободного ПСА к общему). Отношение свободного ПСА к общему остается постоянным при действии Пенестера. Если значение свободного ПСА применяется как цель при выявлении рака предстательной железы, его значение должно в любом случае корректироваться.

Препарат содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными проблемами в виде непереносимости галактозы, врожденной лактазной недостаточности или глюкозо-галактозной мальабсорбции не должны применять это препарат.

Особенности влияния лекарственного средства на способность вождения автомобиля и управление механизмами

Не наблюдалось.

Передозировка

При передозировке специфической терапии не рекомендуется.

Форма выпуска и упаковка

По 10, 15 таблеток помещают в картонную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилдихлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 (по 10 таблеток), по 2 (по 15 таблеток) контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Срок хранения

3 года

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Зентива, к. с., Прага, Чешская Республика

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

РК-ЛС-5-N-018701 от 09.02.2012

Разрешение на рекламу №3665 от 17.09.2012 по 09.02.2017

SANOFI 

За более подробной информацией
обращайтесь в ТОО «Санофи-авентис Казахстан»
050016, г. Алматы, ул. Кунаева 21 Б
Тел.: +7 727 244 50 96 – Факс: +7 727 258 25 96
www.sanofi-aventis.kz – www.sanofi.com

ZENTIVA
КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

KZ.FIN.14.04.01A

британии. В особенности полезны в этом смысле помидоры – у тех, кто съедает 10 порций этих овощей в неделю вероятность развития рака предстательной железы снижена на 18 процентов. Результаты исследования опубликованы в журнале *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*.

Рак простаты стоит на втором месте среди онкологических заболеваний у мужчин во всем мире. Только в Великобритании ежегодно диагностируется 35 тысяч новых случаев болезни, около 10 тысяч человек погибает. Уровень заболеваемости раком простаты существенно выше в развитых странах, что, как полагают эксперты, связано с неправильным питанием, вредными привычками и нездоровым образом жизни.

Для оценки влияния диеты на риск развития рака предстательной железы группа специалистов из Бристольского университета, а также Кембриджа и Оксфорда проанализировали рацион питания

1 806 пациентов с диагностированным заболеванием в возрасте от 50 до 69 лет и сравнили его с рационом питания 12 005 здоровых мужчин.

В итоге был разработан «диетический индекс», снижающий риск рака простаты. В него вошли продукты, богатые селеном, кальцием и антиоксидантом ликопином. Известно, что этот каротиноидный пигмент, определяющий яркую окраску плодов томатов, арбуза, гуавы, грейпфрута, папайи, способствует уменьшению маркеров окислительного стресса у человека, что препятствует онкогенезу. В целом со снижением вероятности развития рака предстательной железы помимо высокого потребления томатов оказалось стойко связано преобладание в диете именно растительной пищи. Селена, помимо рыбы и морепродуктов, много в орехах, бобовых, рисе, кукурузе, ячмене, а кальция, помимо молочных продуктов – в орехах, чесноке, ячмене, бобовых.

Найдено объяснение существования мужского бесплодия

Израильские специалисты по молекулярной генетике выдвинули гипотезу, объясняющую парадоксально высокую представленность мужского бесплодия в человеческой популяции. В своей работе, опубликованной в журнале *Nature Communications*, ученые делают вывод о том, что этот феномен связан с накоплением вредных мутаций в сцепленных с мужским полом генах из-за асимметричного «пробуксовывания» механизма естественного отбора.

Согласно примерным оценкам, проблема пониженной фертильности, связанная с генетическими мутациями, затрагивает в среднем около 15 процентов взрослых мужчин. Столь высокий и постоянный уровень присутствия этого неблагоприятного для выживания вида признака в популяции парадоксален, так как противоречит логике естественного отбора, выбраковывающего вредные аллели.

Профессор Шмуэль Пьетроковски (Shmuel Pietrokovski) и его коллега Моран Гершони (Moran Gershoni) из отделения молекулярной генетики Weizmann Institute of Science (Израиль) в поисках объяснения этого противоречия предположили, что оно может быть связано с разницей в работе

отбора по отношению к генам, чья активность одинакова у обоих полов и генам, чья экспрессия жестко сцеплена с одним из полов, например с мужским. В отличие от первого, во втором случае в другой, женской, половине популяции позитивная селекция по мужским генам снижена и вредоносные мутации в них наследуются и накапливаются.

Пьетроковски и Гершони построили математическую модель такого асимметричного эволюционного процесса, которая показала, что число пагубных мутаций в сцепленных с полом генах должно вдвое превышать общепопуляционный показатель. Для проверки этого результата ученые с помощью компьютерного анализа данных об активности генов человека выделили 95 из них, чья экспрессия происходит исключительно в тестикулах. Известно, что повреждающие мутации в этих генах ведут к мужской стерильности. Затем исследователи отследили поведение этих 95 жестко сцепленных с полом генов в геномах, расшифрованных в рамках проекта «1000 геномов». Анализ показал, что, в соответствии с математической моделью, число вредоносных мутаций в них вдвое превышает показатели генов, равно активных у обоих полов. «Мы предполагаем, что в основе высокой представленности мужского бесплодия в популяции лежит наследование вызывающих эту патологию мутаций по неучаствующей в отборе женской линии», – делают вывод Пьетроковски и Гершони.



Напомним, что о выделении мутаций, ответственных за мужское бесплодие, в апреле 2013 года сообщили специалисты из Центра репродуктивной медицины и андрологии Мюнстерского университета (Германия). Речь идет о вариациях в гене FSH, кодирующем гипофизарный фолликулостимулирующий гормон – базовый гормон, отвечающий за нормальное функционирование репродуктивной системы организма.

Как полагают израильские специалисты, новый взгляд на особенности работы механизма

естественного отбора в отношении сцепленных с полом генов может объяснить, почему многие заболевания, в основе которых лежат генетические мутации, ассиметрично связаны с полом. Например, известно, что шизофрения и болезнь Паркинсона чаще поражают мужчин, а депрессия и аутоиммунные заболевания – женщин. Кроме того, указывают Пьетроковски и Гершони, в свете полученных ими результатов врачам при назначении лечения стоит особенно обращать внимание на пол пациентов.

Мобильные телефоны обвинили в снижении качества спермы

Как показал анализ десяти различных исследований, излучаемое мобильными телефонами электромагнитное излучение действительно способно снизить качество спермы и шансы мужчин стать отцами. Результаты исследования, проведенного британскими учеными, опубликованы в журнале *Environment International*.

В 2011 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) классифицировала радиоизлучение сотовых телефонов как потенциальный канцероген. К настоящему времени проведено множество исследований о влиянии мобильных радиопереговорных устройств на здоровье человека, но имеющиеся данные несколько противоречивы. Тем не менее, сотовый телефон распространяет электромагнитное излучение, которое может вызвать локальное повышение температуры живых тканей и привести к возникновению хромосомных аберраций в клетках. Так как обычно устройство находится в непосредственной близости к телу человека, существует опасение о потенциальном вреде данного излучения на здоровье.

Предыдущие исследования навели ученых на мысль о том, что радиочастотное электромагнитное излучение, испускаемое мобильным телефоном, потенциально может отрицательно повлиять на фертильность мужчин. Чтобы выяснить, так ли это, группа ученых из Эксетерского университета провела систематический обзор десяти исследований с участием около 1,5 тысяч человек.

Свои выводы исследователи построили, основываясь на результатах изучения образцов спермы в присутствии электромагнитного излучения (in vitro) и наблюдений за состоянием здоровья мужчин (in vivo). Качество спермы оценивали по подвижности, жизнеспособности и концентрации сперматозоидов. Ученые обнаружили, что количе-



ство мужских половых клеток в сперме, имевших нормальную подвижность, снизилось в среднем на 8% под воздействием излучения сотовых телефонов. Такой же эффект наблюдался при оценке жизнеспособности сперматозоидов. Что касается влияния радиоизлучения сотовых телефонов на концентрацию клеток в образце эякулята, то здесь его роль оказалась не столь ясна.

«Учитывая масштабы использования мобильных телефонов во всем мире, потенциальная роль их воздействия требует тщательного изучения, – заметила главный автор исследования Фина Мэтьюс (Fiona Mathews). – Это исследование предоставляет данные, указывающие на то, что нахождение сотового телефона в кармане брюк отрицательно сказывается на качестве спермы».

По ее словам, у здоровых мужчин нет оснований для паники, однако тем, у кого есть проблемы с зачатием, стоит хранить свой сотовый телефон в другом месте. Авторы исследования подчеркнули, что результаты анализа требуют дальнейших полномасштабных исследований.

Medportal.ru