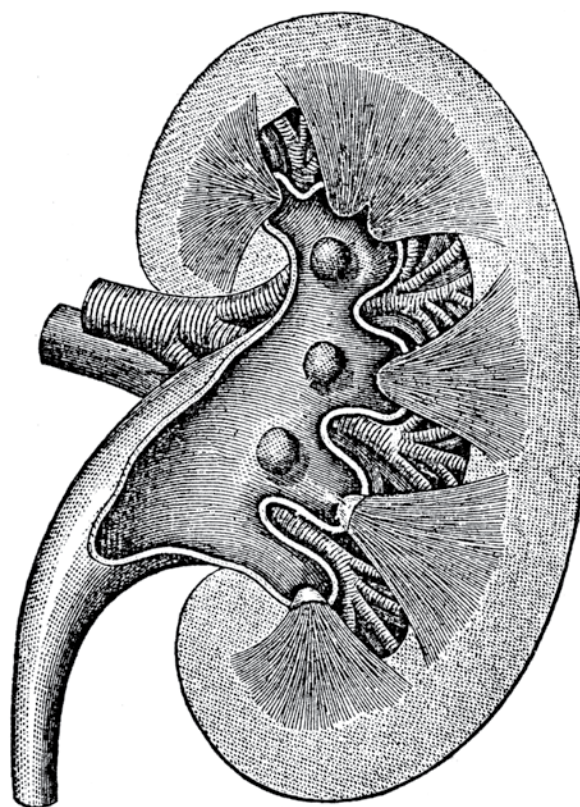
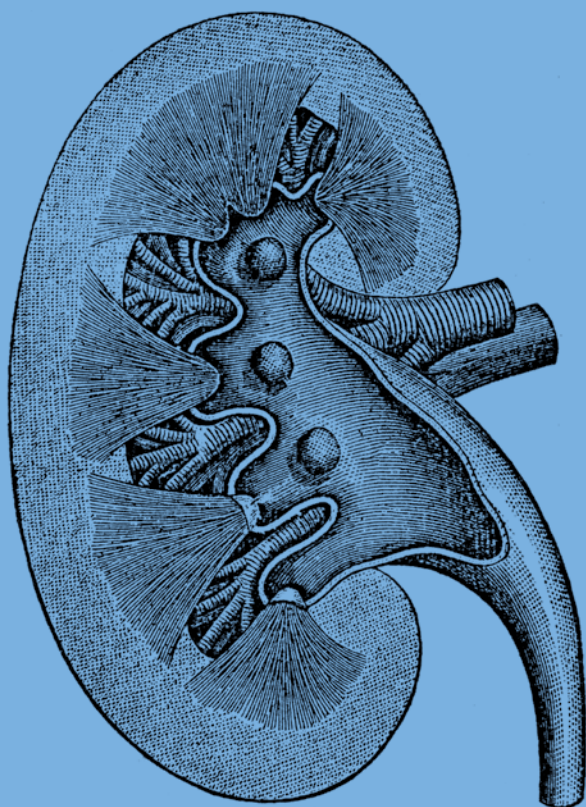


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **27** **ТОМ 18**
2022



УРОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ №2

Качество жизни больных раком предстательной железы на основе современной теории тестирования

6

Эффективность природных цитокинов как многофункциональных факторов иммунной защиты

26

Преимущества применения оригинального энтомологического препарата в терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей

40



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ТЕРАПИЯ

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармако-терапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно



Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 27.
Урология и нефрология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru
Руководитель проекта
«Урология и нефрология»
А. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 27.
Urology and Nephrology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru
Advertising Manager
'Urology and Nephrology'
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNAYZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Ye.V. MELEKHINA,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 8500 экз. Выходит 5 раз в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 8500 copies. Published 5 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Ретроспективные исследования

- С.А. МУСЛОВ, Е.А. ЛАПШИХИНА, А.А. МАСЛАК,
А.А. КОРНЕЕВ, Н.В. ЗАЙЦЕВА, С.С. ПЕРЦОВ
Исследование качества жизни больных раком
предстательной железы с помощью опросника
EORTC QLQ-PR25 на основе классической
и современной теорий тестирования 6

Обзор

- И.А. ТЮЗИКОВ, Е.А. ГРЕКОВ, А.В. СМИРНОВ
Локальная цитокиноterapia в комплексном лечении
хронического простатита 26

Медицинский форум

- Простата и симптомы нижних мочевых путей 40
Что скрывает цистит? Взгляд специалистов 48
Лечение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов
с хронической болезнью почек: расширяя возможности
терапии 56
Анемия при хронической болезни почек:
актуальные проблемы и новые возможности лечения 64

Contents

Retrospective studies

- S.A. MUSLOV, E.A. LAPSHIKHINA, A.A. MASLAK,
A.A. KORNEEV, N.V. ZAITSEVA, S.S. PERTSOV
Study of the Quality of Life of Prostate Cancer
Patients Using the EORTC QLQ-PR25
Questionnaire, Classical and Modern
Testing Theory

Review

- I.A. TYUZIKOV, E.A. GREKOV, A.V. SMIRNOV
Local Cytokine Therapy in the Complex Treatment
of Chronic Prostatitis

Medical Forum

- Prostate and Lower Urinary Tract Symptoms
What Does Cystitis Hide? The Viewpoint of Experts
The Treatment of Secondary Hyperparathyroidism
in Patients with Chronic Kidney Disease: Expanding
the Possibilities of Therapy
Anemia in Chronic Kidney Disease: Current Problems
and New treatment Possibilities



III Московский объединённый СЪЕЗД НЕФРОЛОГОВ

■ 1-2 / 12 / 2022



Столичная
Ассоциация
Врачей
Нефрологов

Уважаемые друзья!

Столичная ассоциация врачей-нефрологов приглашает вас на III Московский объединённый съезд нефрологов, который пройдет в столице 1-2 декабря 2022 года. Место проведения съезда - здание Правительства Москвы (ул.Новый арбат, д. 36).

Традиционно в научной программе съезда – обсуждение наиболее острых проблем нефрологии, в том числе диагностики и профилактики прогрессирования хронической болезни почек, вопросов оказания неотложной нефрологической помощи, организации работы нефрологической службы, междисциплинарного взаимодействия при оказании медицинской помощи пациенту.

В работе съезда примут участие ведущие эксперты в области клинической и фундаментальной нефрологии, а также терапии, кардиологии, эндокринологии, урологии, гематологии и др. специальностей.

***Руководитель проекта Котенко Олег Николаевич**, главный внештатный специалист нефролог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», президент Столичной ассоциации врачей-нефрологов, к.м.н.*

Организаторы мероприятия обеспечили возможность очного и онлайн-присутствия на мероприятии.

Трансляция всех заседаний съезда, с возможностью обратной связи, пройдет на сайте www.imfd.ru.

Следите за нашими обновлениями и рассылками.

**Организационно-технические вопросы,
дополнительная информация, пригласительные билеты и др.**

127055, Москва, ул. Суцеская, д. 25, стр. 1

Тел.: (495) 797-62-92, (499) 750-07-27 (многоканальные)

<http://www.imfd.ru>





¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Городская
клиническая
онкологическая
больница № 1,
Москва

³ Кубанский
государственный
университет,
Краснодар

Исследование качества жизни больных раком предстательной железы с помощью опросника EORTC QLQ-PR25 на основе классической и современной теорий тестирования

С.А. Муслов¹, Е.А. Лапшихина², А.А. Маслак³, А.А. Корнеев¹, Н.В. Зайцева¹, С.С. Перцов¹

Адрес для переписки: Сергей Александрович Муслов, muslov@mail.ru

Для цитирования: Муслов С.А., Лапшихина Е.А., Маслак А.А. и др. Исследование качества жизни больных раком предстательной железы с помощью опросника EORTC QLQ-PR25 на основе классической и современной теорий тестирования. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (27): 6–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-27-6-24

Поиск новых подходов к исследованию качества жизни (КЖ) больных со злокачественными опухолями мочевыделительной системы играет важную роль как в клинических исследованиях, так и в повседневной практике онкоурологических отделений. В данной работе на основании опросника КЖ Европейской организации по исследованию и лечению рака EORTC QLQ-PR25 детально рассмотрено КЖ пациентов на первичном приеме. В качестве объектов выступили пациенты с гистологически подтвержденным раком простаты (n = 100), которые находились под наблюдением в КДО ГКБ № 40 ДЗ г. Москвы с октября 2020 г. по декабрь 2021 г. Анализ производили с помощью классической теории тестирования (КТТ) и теории латентных переменных, в основе которой лежит метрическая модель Г. Раша. Применяли диалоговую систему измерения латентных переменных (ИЛП) – русскоязычный аналог программного обеспечения RUMM и Winsteps. Коэффициент альфа Кронбаха данных составил 0,81, совместимость заданий опросника – 0,31, успешность шкалирования (scaling success) – 100%, интегральный уровень КЖ больных – 79,46 (КТТ) и 76,24% (ИЛП). Получена описательная статистика результатов испытаний, выполнено исследование индикаторов (оценок, стандартного отклонения SD, статистики хи-квадрат, P (хи-квадрат), характеристических кривых, кривых распределения категорий и их порогов), а также объектов (баллов, оценок, стандартной ошибки среднего SEM), местоположения индикаторов и объектов, соответствия экспериментальных данных теоретической модели. Вычислены матрицы ответов в представлении «оценки» и «вероятности». Сопоставлены исходные балльные оценки КЖ пациентов, полученные классическим аддитивным методом суммирования баллов по пунктам опросника (пациентам), и показатели, рассчитанные на основании теории латентных переменных. Коэффициент корреляции Пирсона – 0,93 и -0,97 соответственно. Предложена интерпретация латентных переменных с позиций концепции силового поля К. Левина.

Ключевые слова: предстательная железа, рак, качество жизни, EORTC QLQ-PR25, латентные переменные, модель Раша

Введение

Понятие качества жизни (КЖ), появившееся в научной литературе в XX веке, представляет собой сводную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования большого человека, основанную на его субъективном восприятии [1]. Несмотря на то что стандартных норм и критериев исследования КЖ не существует, общепринятыми и основными инструментами для изуче-

ния КЖ служат опросники, составленные с помощью психометрических методов.

Понятие «качество жизни» в полной мере применимо и к онкоурологии. Рак предстательной железы (РПЖ) – один из наиболее распространенных видов рака у мужчин. Его исследованию и методам лечения посвящено большое число работ [2, 3]. Рак простаты имеет относительно хороший прогноз среди других видов рака. Продолжительность жизни 90% пациентов, у которых



он был диагностирован на первой или второй стадии, составляет 15 лет и более, а пятилетняя выживаемость может достигать 70% [4]. Длительная выживаемость означает, что КЖ является важным показателем успеха лечения выживших. С учетом того что рак простаты в большинстве случаев прогрессирует медленно, сегодня все большее значение в выборе тактики лечения рака простаты имеет мнение пациента [5]. По мнению авторов [6], вопросы определения КЖ у онкологических больных с РПЖ имеют немаловажное значение при выборе метода лечения. При этом поиск новых подходов к исследованию КЖ больных со злокачественными опухолями мочевыделительной системы играет важную роль как в клинических исследованиях, так и в повседневной практике онкоурологических отделений.

Тестология как наука о создании научно обоснованных измерительных методик рассматривает две теории: классическую и современную. В отечественной медицинской литературе для анализа КЖ применяется в основном классическая теория тестирования (КТТ), в зарубежной же преобладает современная теория тестирования Item Response Theory (IRT), представляющая собой часть более общей теории латентных переменных. Многие переменные являются латентными, то есть скрытыми, непосредственно не измеряемыми. Такие переменные задаются через набор индикаторов, представляющих собой пункты опросника или задания теста, которые можно непосредственно оценить [7]. Используемые в теории латентных переменных модели носят вероятностный характер и предполагают, что существует одномерный континуум, на котором имеет место стохастическое распределение латентных переменных с определенной плотностью. Мировой опыт измерения латентных переменных рекомендует использование модели Раша (Rasch model) [8], в которой «вероятность успеха» описывается логистической функцией и которая сейчас проходит период становления в России. В настоящей работе параметры КЖ пациентов интерпретированы и с помощью классической теории, и с помощью теории латентных переменных.

Материал и методы

В онкологической практике часто применяется общий опросник КЖ Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) EORTC QLQ-C30. Он содержит 30 вопросов и является наиболее популярным инструментом, используемым в рандомизированных контролируемых исследованиях КЖ пациентов с раком. При этом для оценки проблем КЖ пациентов с раком простаты EORTC разработан дополнительный модуль EORTC QLQ-PR25. Специальный модуль QLQ-PR25 оценивает симптомы мочеиспускания, кишечные симптомы, симптомы, связанные с гормональным лечением, сексуальную активность и сексуальное функционирование. Результаты международной проверки модуля были опубликованы в 2008 г. в работе [9], а пилотные валидационные ис-

следования EORTC QLQ-C30 и QLQ-PR25 в Испании, опубликованные в 2008 г. в работе [10] и в 2009 г. в работе [11], показали, что эти инструменты имеют удовлетворительные психометрические свойства, надежность и валидность. В исследовании [11] опрашивали больных со статусом по шкале Карновского (Karnofsky scale) 91,8–96,1. В исследовании [12] было установлено, что тайваньско-китайская версия EORTC QLQ-PR25 вполне уместна для оценки состояния пациентов с раком простаты. Однако структура шкал этого модуля и дифференциальная способность шкалы кишечных симптомов оставляли желать лучшего. Валидность шкал для различных клинических состояний была приемлемой, но менее удовлетворительной, чем у EORTC QLQ-C30. По мнению авторов, некоторые вопросы модуля, возможно, требуют изменения, чтобы точнее отразить проблемы пациентов.

Согласно руководству [13], модуль EORTC QLQ-PR25 состоит из 25 вопросов (табл. 1), охватывающих шесть шкал: PR URI (симптомы мочевой системы, восемь пунктов); PR AID (помощь при недержании мочи, один пункт); PR BOW (кишечные симптомы, четыре пункта); PR HTR (симптомы, связанные с гормональной системой, четыре пункта). Семь пунктов – это условные вопросы, обусловленные потребностью в помощи при недержании мочи (Q38, PR8) и статусом сексуальной функции (Q50–55, PR20–25). Мы посчитали логичным и допустимым сгруппировать шкалы PR URI и PR AID, а также PR SAC и PR SFU в две обобщенные шкалы и в итоге рассматривать четыре укрупненные симптоматические шкалы: 1 – симптомы мочевыделительной системы; 2 – симптомы патологии кишечника; 3 – гормональные симптомы, связанные с заболеванием; 4 – способность к репродукции (сексуальная активность и сексуальная функция).

Анкета заполнялась последовательно с первого по 25-й вопрос (пункт), на каждый вопрос (пункт) опросника мог быть дан только один ответ. Возможные градации ответов на вопросы анкеты – от 1 до 4 («Совсем нет», «Немного», «Довольно часто», «Очень часто»).

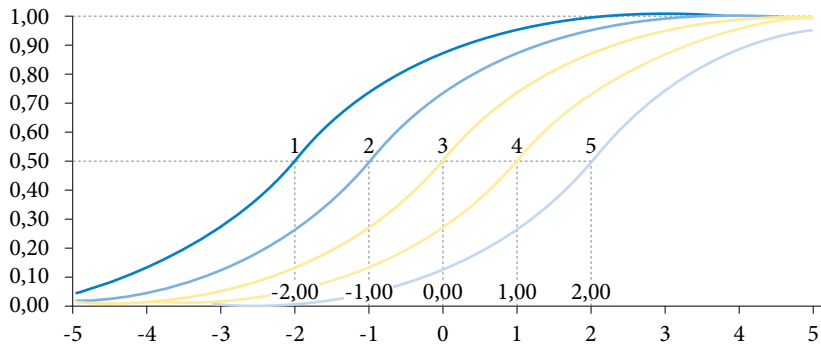
Таблица 1. Структура опросника EORTC QLQ-PR25

Название шкалы	Количество и номера пунктов	Примечание
Симптомы мочевой системы, «1»	8 (1–7 и 9)	–
Помощь при недержании мочи, «1»	1 (8)	Условный вопрос (для пациентов, использующих помощь при недержании мочи)
Кишечные симптомы, «1»	4 (10–13)	–
Гормональные симптомы, «1»	6 (14–19)	–
Сексуальная активность, «2»	2 (20, 21)	–
Сексуальная функция, «1», «2»	4 (22–25)	Условная шкала (для пациентов, живущих половой жизнью)

Примечание. «1» – больший балл соответствует худшему состоянию здоровья; «2» – больший балл соответствует лучшему состоянию здоровья.



Таким образом, градации ответов представляли собой частоты встречаемости определенного специфического симптома, фигурирующего в пункте опросника. За исключением трех вопросов (PR20–22) больший балл соответствовал худшему состоянию здоровья. При подсчете общей суммы баллов полученные при опросе первичные («сырые») баллы RS (Raw Scores) за ответы по пунктам PR20–22 перекодировали в приведенные по алгоритму 5-RS, то есть модифицировали ключи к тесту – связь ответов с присваиваемыми баллами. По каждому пункту вычисляли среднее по всем пациентам значение исходного («сырого») балла. Далее для каждой из укрупненных шкал (i = 1, 2, 3, 4) баллы снова усредняли уже по пунктам до RS_i и линейно нормировали по формуле $S_i = 100 \times (RS_i - \text{Мин}) / R$, где



© Лаборатория объективных измерений, 1999–2015

Рис. 1. Стартовое окно диалоговой системы ИЛП

Таблица 2. Возраст и характеристики ПСА больных

Показатель	Диапазон	Среднее	Медиана	SD	CV
Возраст, лет	49–84	66	67	7,42	0,11
Все больные, нг/мл (n = 100)	1,1–707	32,04	10,00	90,29	2,82
Больные с ПСА менее 35 нг/мл (n = 81)	1,1–26	11,43	8,95	7,52	0,66
f/t, %	4,4–29	13,21	11,87	5,72	0,43
Сумма баллов по Глисону	6–10	6,90	7,00	1,01	0,15

Примечание. f/t – free/total (соотношение свободного и общего ПСА); SD – стандартное отклонение; CV – коэффициент вариации.

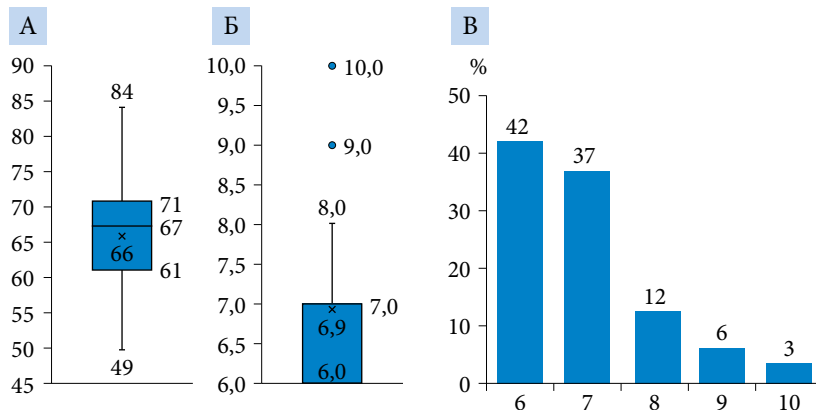


Рис. 2. Возраст больных, лет (А); сумма баллов по Глисону (Б, В)

$R = \text{Макс} - \text{Мин} = 4 - 1 = 3$ – диапазон (Range) изменения баллов, что в итоге позволило вычислить интегральный индекс качества жизни (ИКЖ):

$$\text{QoL (ИКЖ)} = 100 - \text{Среднее } (S_i), \%, (1)$$

В результате для функциональных симптоматических шкал наилучшее состояние здоровья пациента соответствовало 0, наихудшее – 100%. Для шкалы общего статуса здоровья, наоборот, наилучшее состояние пациента соответствовало 100%, наихудшее – 0%.

При обработке матрицы данных (100 × 25) применяли диалоговую систему ИЛП, альтернативную зарубежным аналогам RUMM (Австралия) и Winsteps (США) (рис. 1). Как известно, данная система позволяет обрабатывать матрицы данных как дихотомического (две категории), так и полиномического типа (число категорий более двух). Использовали вид анализа Partial Credit Model [14]. Для расчета коэффициента альфа Кронбаха шкал опросника и проверки гипотезы о нормальности распределения латентных переменных с помощью критерия Колмогорова – Смирнова применяли пакет программ IBM SPSS 26. Для расчетов использовали также редактор электронных таблиц Excel 2016 и систему компьютерной алгебры Mathcad 15.0. Пациенты с гистологически подтвержденным раком простаты (n = 100), которые находились под наблюдением в КДО ГКБ № 40 ДЗ г. Москвы с октября 2020 г. по декабрь 2021 г. и могли ответить на вопросы в анкетах и подписали формы информированного согласия, были приглашены принять участие в исследовании.

Основными жалобами пациентов были учащенное, ночью до трех – пяти раз, мочеиспускание, вялая струя и недержание мочи, иногда наличие цистостомического дренажа. Часть из них отмечали проблемы в половой сфере. Всем пациентам выполняли биопсию простаты, у большинства верифицирована ацинарная аденокарцинома простаты, выявлены фокусы PIN высокой степени и ASAP, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, в дальнейшем этим пациентам была рекомендована повторная биопсия простаты. Возраст больных раком (табл. 2, рис. 2 А) варьировал от 49 до 84 лет (среднее значение – 66 лет, медиана – 67 лет, 1-й квартиль – 61, 3-й – 71 год, стандартное отклонение SD – 7,42, коэффициент вариации CV – 0,11). Таким образом, на первом месте в возрастной структуре заболевания были мужчины нетрудоспособного возраста.

Сумма баллов по Глисону больных (диапазон – 6–10, среднее значение – 6,90, медиана – 7,00, мода – 6, стандартное отклонение SD – 1,01, коэффициент вариации CV – 0,15) приведена в табл. 2 и на рис. 2 Б, В. Частота агрессивного рака по показателю Глисона (≥ 8) в наших наблюдениях составила 20,51%, что меньше, чем в психометрическом исследовании QLQ-PR25 [15] при опросе 633 больных РПЖ урологического отделения больницы Китайского медицинского университета (Тайвань) – 38,3%.

Большинство пациентов наблюдались урологом под контролем простатического специфического антигена (ПСА). Данные ПСА представлены в табл. 2 и на рис. 3.



Уровень общего ПСА изменялся в весьма широких пределах (от 1,1 до 707 нг/мл), поэтому мы выполнили статистический анализ отдельно для всех пациентов и для пациентов, у которых ПСА менее 35 нг/мл (рис. 3 А). Во втором случае данные с ПСА > 35 нг/мл из корреляционного анализа исключали как попавшие под критерий точек выбросов. Среднее значение уровня ПСА больных составило $32,04 \pm 90,29$ нг/мл ($M \pm SD$), что несколько отличается от данных [15] ($46,3 \pm 126,9$ нг/мл до лечения, $n = 135$; $10,9 \pm 33,5$ нг/мл через месяц после лечения, $n = 117$; $2,8 \pm 16,6$ нг/мл через три месяца после лечения, $n = 381$). Авторы применяли хирургическое вмешательство, лучевую и гормональную терапию, химиотерапию.

Кроме того, анализировали соотношение общего и свободного ПСА – f/t (рис. 3 Б), важное для диагностики РПЖ (потерянные данные – 72%). Величина f/t изменялась от 4 до 29% со стандартным отклонением SD 6% и коэффициентом вариации CV 0,43. Среднее значение составило 13,21%, медиана – 11,87%.

Данные по стадиям рака пациентов были неполными, поэтому сравнение с результатами соответствующего анализа в работе [15] (I – 0,8; II – 67,2; III – 16,0; IV – 16,0%) не производилось.

Анализировали взаимные корреляционные связи между признаками: возраст, уровень концентрации в крови ПСА, отношение f/t , показатели по шкале Глисона больных. Установлена статистически значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь средней силы ($r = 0,53$) между показателями ПСА и степенью злокачественности опухоли по Глисону. Между остальными переменными, включенными в исследование, парная корреляция была слабая или отсутствовала, что свидетельствует о том, что сопряженность рассмотренных признаков имеет сложный характер и требует дальнейших исследований.

Оценка опухоли по шкале Глисона – один из самых надежных инструментов, позволяющих врачу спрогнозировать, как поведет себя опухоль в ответ на лечение, насколько высок риск метастазирования или рецидива после хирургического удаления простаты [16]. С другой стороны, повышенный уровень ПСА диагностически ценен при наблюдении в динамике (однократное измерение малоинформативно). Тем не менее в данном исследовании опрос пациентов проводили на первичном приеме. Динамическую оценку ПСА и КЖ пациентов в различных точках процесса лечения больных не проводили.

Результаты и обсуждение

Классическая теория тестирования

Описательная статистика. Статистический анализ включал данные описательной статистики и оценку статистической значимости различий. “Box and whiskers” среднего исходного («сырого») балла больных при опросе представлен на рис. 4 А. При теоретическом минимальном значении 0 и максимальном 4 наименьшее значение среднего балла по пунктам составило 1,05, наибольшее – 2,78, среднее значение – 1,65, медиана – 1,51, стандартное отклонение – 0,54, коэффициент вариации – 0,33.

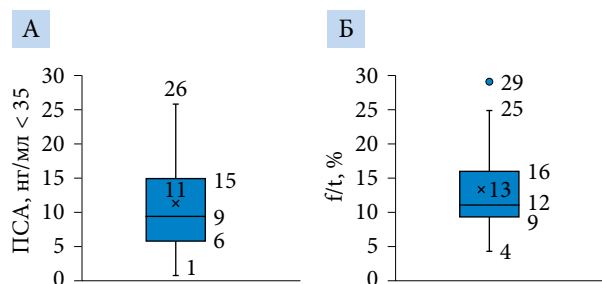


Рис. 3. ПСА больных меньше 35 нг/мл (А); соотношение f/t свободного и общего ПСА (Б)

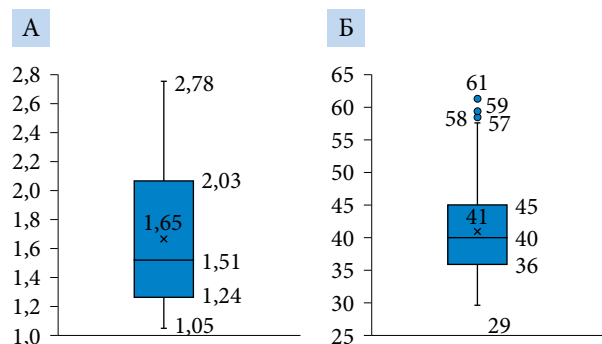


Рис. 4. Средний исходный («сырой») балл больных при опросе (А); сумма приведенных баллов согласно классической теории тестирования (Б)

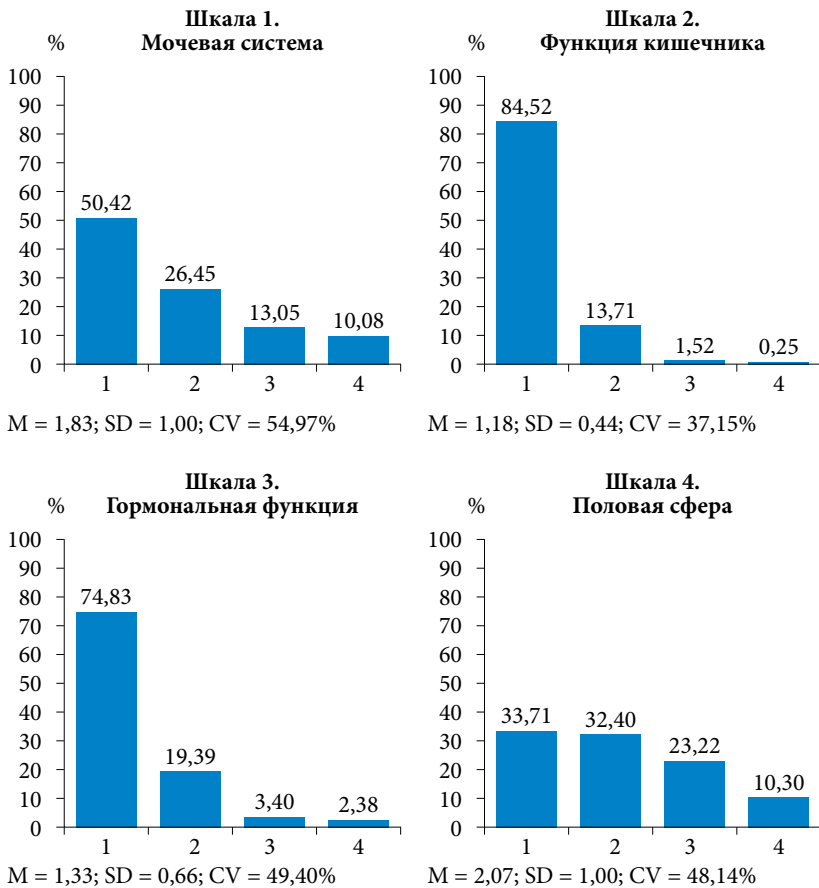
Таблица 3. Структура вариантов ответов респондентов

Балл	n	%
1	1387	58,85
2	578	24,52
3	246	10,44
4	146	6,19
Всего	2357	100,00

Эти же данные по шкалам составили: шкала 1 – симптомы мочевыделительной системы (среднее значение – 1,82, медиана – 1,72, стандартное отклонение SD – 0,62, коэффициент вариации CV – 0,33), шкала 2 – симптомы патологии кишечника (среднее значение – 1,17, медиана – 1,12, стандартное отклонение SD – 0,15, коэффициент вариации CV – 0,13), шкала 3 – гормональные симптомы, связанные с заболеванием (среднее значение – 1,33, медиана – 1,26, стандартное отклонение SD – 0,21, коэффициент вариации CV – 0,15), шкала 4 – способность к репродукции (сексуальная активность и сексуальная функция) (среднее значение – 2,01, медиана – 2,03, стандартное отклонение SD – 0,54, коэффициент вариации CV – 0,33).

Наименьшее значение суммы приведенных баллов при теоретически минимальном значении 0 и максимальном 100 составило 29, а наибольшее – 61 при среднем значении 40,6 и медиане 40 (рис. 4 Б).

Представляет интерес структура ответов респондентов (табл. 3).



Примечание. Для шкалы 4 при подсчете M, SD и CV ответы по пунктам PR20–22 перекодировались в приведенные по алгоритму 5-RS (Raw Scores, «сырые» баллы).

Рис. 5. Структура балльных показателей ответов респондентов по шкалам

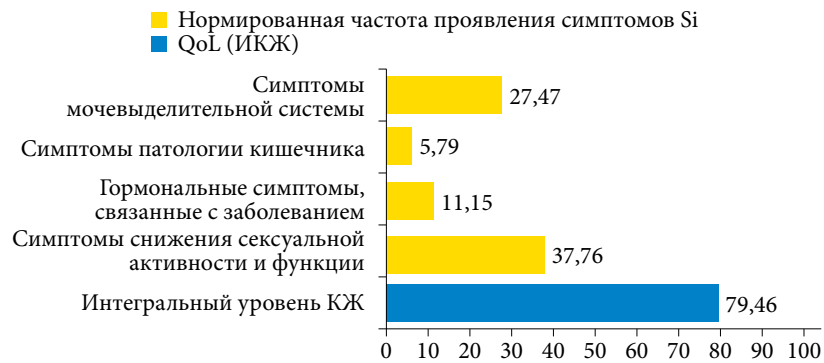


Рис. 6. Частота симптомов и КЖ, 0–100%

«Совсем нет» чаще всего (в 90% случаев) респонденты ответили на вопросы PR12 «Наблюдали ли Вы кровь в стуле?» и PR15 «Испытывали ли Вы боль в груди и сосках, было ли их увеличение?» (PR15). «Очень часто» чаще всего (40%) отвечали на вопрос PR4 «Не высыпаетесь ли Вы ночью из-за необходимости часто вставать в туалет?». «Совсем нет» реже всего (3%) респонденты дали ответ на вопрос PR1 «Как часто Вы мочились в течение дня?». «Очень часто» реже всего (0%) пациенты отвечали на вопросы PR10–12 и PR15.

Структура вариантов ответов респондентов по отдельным функциональным шкалам (симптоматическим субшкалам) приведена на рис. 5 (по оси абсцисс – варианты ответов).

Со структурой балльных показателей тесно связана такая характеристика, как распространенность симптомов (prevalence). Наше исследование показало, что у больных РПЖ наиболее распространены симптомы мочевого выделительной системы – 49,58%, реже встречаются симптомы снижения сексуальной активности и функции – 31,39%, еще реже (25,17%) – гормональные симптомы, связанные с заболеванием, и очень редко (15,48%) – симптомы патологии кишечника, что вполне объяснимо для больных раком предстательной железы. Средняя распространенность всей рассмотренной симптоматики составила 33,69%. Наиболее распространенным и часто встречающимся (96,91%) оказался симптом, связанный с ответами на вопрос PR1 «Как часто Вы мочились в течение дня?», а наиболее редким (5,15%) – обусловленный недержанием стула PR11 (шкала «Симптомы патологии кишечника»). Интегральный уровень КЖ пациентов составил 79,46% (рис. 6), что несколько выше, чем в исследовании В.И. Широкограда и соавт., обследовавших 236 больных РПЖ при помощи опросника EORTC QLQ-C30 (56%, диапазон 40–80%) [17], и практически не отличается от данных [18]. Таким образом, выявлен весьма высокий уровень жизни больных, который соответствует известным данным о том, что, хотя рак простаты и занимает четвертое место по распространенности, он не входит в список онкологических заболеваний с наиболее низким КЖ и высоким риском смертности (особенно на ранних стадиях заболевания) [4].

Не на все вопросы анкеты были даны ответы. Потерянные данные (missing data) по шкалам составили 6,33; 1,50; 2,00 и 11,33%. Общий процент недостающих данных составил 5,72 (143 ячейки из 2500 матрицы данных). Наиболее трудными (вопросы, на которые больные не смогли ответить) были вопросы димена «Снижение сексуальной активности и функции» (PR20–25), почти у всех респондентов не возникло проблем при ответе на вопросы сферы «Патология кишечника» (PR10–13). Однако нужно отметить, что на вопросы PR22–25 «В какой степени секс был приятен Вам?», «Были ли у Вас трудности с достижением и поддержанием эрекции?», «Были ли у Вас проблемы с семяизвержением (например, сухое семяизвержение)?», «Чувствовали ли Вы себя некомфортно во время сексуальной близости?» отвечали только больные, которые были сексуально активны в течение последних четырех недель. Также заметим, что самым трудным вопросом опросника оказался вопрос шкалы 1 (симптомы мочевого выделительной системы) «Недержание мочи является для Вас проблемой?» – на него не ответили 28% больных.

В качестве психометрических свойств опросника EORTC QLQ-PR25 изучали самосогласованность (альфа Кронбаха), успешность шкалирования и совместимость заданий.



Согласованность данных, полученных при тестировании больных (среди них были люди пожилого и старческого возраста – 76%), проверяли с помощью расчета величины альфа Кронбаха. Диапазон изменения коэффициента – от 0 до 1. Как известно, это один из эффективных критериев однородности состава заданий, качества и валидности теста. По сути, он оценивает разброс ответов на каждый вопрос с общим разбросом ответов всей шкалы или теста и может быть произведен по формуле

$$\alpha = \frac{k}{k-1} \left(1 - \frac{\sum_{i=1}^k \sigma_i^2}{\sigma^2} \right), \quad (2)$$

где α – коэффициент Кронбаха; k – количество пунктов (заданий) теста (25); σ_i^2 – дисперсия по i -му пункту теста; σ^2 – дисперсия суммарных баллов по всему тесту.

Возможные значения коэффициента альфа Кронбаха и общепринятая интерпретация приведены в табл. 4 [19]. Расчет проводили с помощью приложений статистического пакета IBM SPSS Statistics 26 (StatSoft Inc, США) и редактора таблиц Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США).

Результаты расчета альфа Кронбаха в среде Excel 2016 – 0,861; SPSS 26 – 0,766. Средняя внутренняя согласованность ответов на пункты опросника EORTC QLQ-PR25 ($n = 100$) составила 0,814, что, согласно табл. 4, соответствует хорошей.

По шкалам в отдельности (табл. 5) согласованность данных (SPSS) составила: симптомы мочевогоделительной системы (PR1–9) – 0,749; симптомы патологии кишечника (PR10–13) – 0,423; гормональные симптомы, связанные с заболеванием (PR14–19), – 0,513; способность к репродукции (сексуальная активность и сексуальная функция, PR20–25) – 0,704, что несколько неожиданно, но коррелирует с данными [12], полученными в отделении урологии Национальной больницы Тайваньского университета на основании тайваньско-китайской версии EORTC QLQ-C30 (версия 3.0) и EORTC QLQ-PR25 при обследовании 81 больного раком простаты I–IV стадий, – 0,80; 0,41; 0,45; 0,64 соответственно.

Корреляция между пунктами шкал. Также на основании матрицы корреляции изучали диапазон корреляции между пунктами опросника (пунктами внутри одной шкалы и пунктами внутри разных шкал) (табл. 5). Наименьший показатель связи между вопросами одной шкалы (0,0005) зарегистрирован между пунктами PR4

«Не высыпаетесь ли Вы ночью из-за необходимости часто вставать в туалет?» и PR9 «Ваша повседневная (ежедневная) активность ограничивается урологическими проблемами?», наибольший (0,67) – между PR8 «Ответьте на этот вопрос, только если у Вас есть недержание: недержание мочи является для Вас проблемой?» и PR9. Самая слабая корреляционная связь между пунктами различных шкал (0,002) была у ответов на вопросы PR9 и PR20 «Насколько Вы заинтересованы в сексе?» (шкалы 1 и 4), самая сильная (0,48) – у ответов на вопросы PR13 «Было ли у Вас вздутие живота?» и PR19 «Чувствовали ли Вы себя менее мужественным в результате ваших недугов или лечения?» (шкалы 2 и 3).

Успешность шкалирования. Мы не встречали в отечественной литературе перевода на русский язык термина “scaling success”. Дословный перевод означает успешность шкалирования. В [20] предлагается определять его как конвергентную валидность. Аналогичную интерпретацию дают авторы [21]. Смысл фактора состоит в том, насколько сила связей между элементами определенных симптоматических шкал больше, чем сила связи этих элементов с компонентами других шкал, нацеленных на измерение другой симптоматики. Характеризует не только связи проверяемого теста с близкородственными показателями, но и те, где значимых связей наблюдаться не должно. Установлена успешность шкалирования, равная 100%, для всех четырех доменов EORTC QLQ-PR25 (табл. 5), что существенно выше, чем в исследовании [12] (15/27, 1/12, 4/18 и 6/6 соответственно). То есть взаимная корреляция между любым пунктом любой шкалы опросника и суммой пунктов этой шкалы выше, чем сила корреляции между этим пунктом и суммой пунктов любой другой шкалы (всего было исследовано $25 \times 4 = 100$ корреляционных связей). Таким образом, данный психометрический инструмент является менее чувствительным, чем мониторинг силы корреляции

Таблица 4. Интерпретация показателя альфа Кронбаха

Границы альфа Кронбаха	Согласованность
От 0,9 до 1	Очень хорошая
От 0,8 до 0,9	Хорошая
От 0,7 до 0,8	Достаточная
От 0,6 до 0,7	Сомнительная
От 0,5 до 0,6	Плохая
От 0 до 0,5	Недостаточная

Таблица 5. Альфа Кронбаха, корреляционные связи и success scaling шкал опросника

Симптомы	Альфа Кронбаха	Корреляция внутри шкал	Корреляция между шкалами	Scaling success	Scalingsuccess rate, %
Шкала 1. Симптомы мочевогоделительной системы, PR1–9	0,75	0,0005–0,67	0,002–0,47	27/27	100
Шкала 2. Функция кишечника, PR10–13	0,42	0,04–0,43	0,004–0,48	12/12	100
Шкала 3. Гормональные симптомы, PR14–19	0,51	0,004–0,40	0,003–0,48	18/18	100
Шкала 4. Симптомы патологии репродуктивной системы, PR20–25	0,70	0,06–0,61	0,002–0,35	18/18	100



между отдельными пунктами функциональных шкал опросника на основании вычисления матрицы корреляции.

Совместимость. Совместимость заданий обозначает силу связи каждого пункта с итоговым показателем и рассчитывается как коэффициент корреляции пункта с итоговым показателем. Чем выше значение коэффициента, тем лучше пункт «вписывается» в определенную или итоговую шкалу. Минимальное допустимое значение принято равным 0,2. В противном случае делается вывод, что этот пункт измеряет какое-то другое свойство, не имеющее отношения к разрабатываемой шкале или тесту [22]. Когда значение коэффициента совместимости приближается к нулю или отрицательно, проверяемый пункт теста должен быть пересмотрен в связи с некорректностью формулировки задания или вариантов ответа на него. В нашем случае это может означать, что пациенты с большим балльным показателем КЖ имеют высокую симптоматику по данному пункту и, наоборот, больные с низким КЖ – отсутствие данных симптомов. Этому критерию, согласно табл. 4, удовлетворяют пункты PR12 «Наблюдали ли Вы кровь в стуле?» и PR15 «Испытывали ли Вы боль в груди и сосках, было ли их увеличение?» (совместимость 0,15 и 0,19), и их присутствие в наборе вопросов опросника в данной формулировке требует дополнительного изучения. Кстати отметим, что из всех 25 вопросов опросника на эти вопросы респонденты отвечали чаще всего «Совсем нет» (90%) и реже всего «Очень часто» (0%). В целом совместимость заданий опросника EORTC QLQ-PR25 составила 0,31.

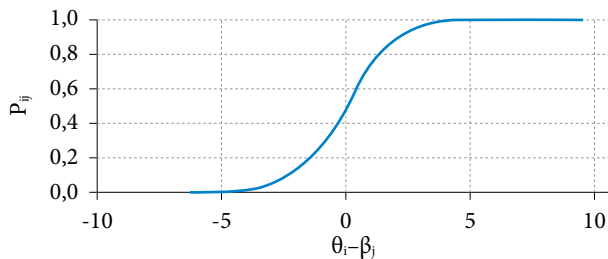


Рис. 7. Логистическая функция P_{ij}

Таблица 6. Значения P_{ij} в зависимости от соотношения θ_i и β_j

Условие	Значение P_{ij}
$\theta_i < \beta_j$	$0 < P_{ij} < 0,5$
$\theta_i = \beta_j$	$P_{ij} = 0,5$
$\theta_i > \beta_j$	$0,5 < P_{ij} < 1$

Примечание. При $\theta < \beta$ вероятность $P_{ij} \rightarrow 0$, при $\theta > \beta$ – стремится к единице: $P_{ij} \rightarrow 1$.

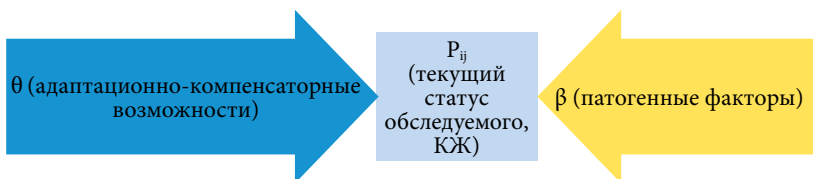


Рис. 8. Схема противодействия латентных переменных в медицине

Теория измерения латентных переменных (анализ данных с помощью диалоговой системы ИЛП)

Параметрами модели Раша являются латентные переменные θ (характеристика измерения объектов) и β (характеристика измерения индикаторов). Результат их взаимодействия в модели описывается логистической функцией

$$P_{ij} = \frac{e^{\theta_i - \beta_j}}{1 + e^{\theta_i - \beta_j}}, \quad (3)$$

где P_{ij} – вероятность ослабления ниже определенно-го уровня или полного подавления у i -го пациента j -го симптома. В отличие от классической теории тестирования, оперирующей с эмпирическим массивом данных в виде матрицы, в теории латентных переменных величины θ и β измеряются на одной и той же шкале – шкале логитов, которая является линейной (рис. 7). Таким образом, логит – это мера измерения латентной величины по шкале натуральных логарифмов, а разность аргументов логит-функции просто отображает проекцию шансов события $P_{ij}/1 - P_{ij}$ на промежуток реальных чисел в результате логарифмирования.

В самой общей формулировке P_{ij} означает вероятность успеха у i -го объекта по j -му индикатору. Она варьирует следующим образом (табл. 6).

Интерпретация латентных переменных. Как уже отмечалось, в статистике под латентными или скрытыми переменными понимают такие переменные, которые не могут быть измерены в явном виде, а могут быть только выведены через математические модели с использованием наблюдаемых переменных. Мы считаем, что если рассматривать P_{ij} как вероятность ослабления и подавления у i -го больного некоторого j -го симптома, то переменная θ_i может означать реактивность, уровень здоровья, «внутренние резервы» организма i -го пациента, его адапционно-компенсаторные возможности до лечения и эффективность терапевтического или иного лечебного воздействия в результате лечения, а β_j – болезнетворный потенциал латентных патогенных факторов, вызывающих/влияющих на появление и развитие j -го симптома. В результате чем больше θ i -го пациента и чем меньше β соответствующего j -го фактора, тем больше вероятность P_{ij} ослабления и подавления соответствующего симптома, и наоборот, чем меньше θ i -го пациента и чем больше β соответствующего j -го фактора, тем меньше вероятность P_{ij} ослабления и подавления этого симптома, что полностью соответствует ходу кривой на рис. 7 и данным табл. 6. Предложенная интерпретация латентных переменных согласуется с концепцией силового поля К. Левина [23] в рамках психологической теории. С этой точки зрения (баланса двух противоположно направленных систем сил) латентную переменную β обусловливает мера патогенности потенциально болезнетворных стимулов, а переменная θ хорошо сочетается с защитными возможностями организма (до лечения) вкпе с эффективностью терапевтического или другого лечебного воздействия (после лечения и реабилитации) (рис. 8).



Для получения численных оценок латентных переменных в модели Раша необходимо приблизить теоретические вероятности P_{ij} к приведенным эмпирическим оценкам частот проявления соответствующих симптомов, полученным с помощью опросника при сборе информации. Это и реализует диалоговая система ИЛП.

Общие статистики. В результате счета система возвращает следующие группы показателей: индикаторы, объекты, характеристики измерительного инструмента, показатели надежности. Здесь и в дальнейшем используется терминология, принятая в современной теории тестирования. Под индикаторами понимаются пункты опросника, под объектами – пациенты. Здесь и далее мы сочли возможным не отступать от сложившейся терминологии, за исключением названий латентных переменных: θ_i – уровень подготовленности i -го испытуемого, β_j – трудность j -го задания, P_{ij} – вероятность правильного ответа i -го испытуемого на j -й вопрос (общепринятых в педагогических измерениях и системах оценивания) [7].

Результаты описательной статистики КЖ 100 больных РПЖ даны в следующем виде.

Индикаторы: среднее значение (логит) – 0,000, ошибка измерения (логит) – 0,916.

Объекты: среднее значение (логит) – 1,166, ошибка измерения (логит) – 0,623.

Характеристики измерительного инструмента: число индикаторов – 25, число объектов – 100, число подгрупп объектов – 10, статистика хи-квадрат – 347,022, число степеней свободы – 225.

Показатели надежности: индекс сепарабельности объектов (близкий по смыслу к коэффициенту альфа Кронбаха) – 0,706; альфу Кронбаха не вычисляли, поскольку в матрице исходных данных были пропущенные данные.

Индикаторы. В табл. 7 приведены результаты расчета индикаторов опросника EORTC QLQ-PR25. Как следует из результатов, число категорий на вопросы варьирует от 2 до 4, оценка – от -1,81 до 1,78 логит, средняя оценка – 0 логит, стандартная ошибка – от 0,09 до 0,44 логит, статистика хи-квадрат – от 5,62 до 98,74, число степеней свободы – 9.

Наименьшая оценка из набора индикаторов соответствует индикатору 11 «Случалось ли у Вас недержание стула?» с наименьшим первичным балльным показателем 1,05 и КЖ по этому показателю 95,75%. Наибольшая оценка – ожидаемо индикатору 1 «Как часто Вы мочились в течение дня?» с наибольшим первичным балльным показателем 2,73 и КЖ по этому показателю 55,00%.

Таблица 7. Характеристика индикаторов

Индикатор	Число категорий	Оценка	Стандартная ошибка	Хи-квадрат	Степени свободы	P (хи-квадрат)
1	4	1,780	0,147	6,722	9	0,666
2	4	0,788	0,140	7,396	9	0,596
3	4	0,407	0,132	17,140	9	0,047
4	4	1,205	0,093	98,737	9	0,001
5	4	0,273	0,124	14,029	9	0,121
6	4	-0,419	0,176	5,628	9	0,776
7	4	-0,291	0,156	6,722	9	0,666
8	4	-0,382	0,175	8,672	9	0,468
9	4	-0,126	0,148	12,527	9	0,185
10	3	-1,348	0,268	10,499	9	0,312
11	2	-1,810	0,437	5,821	9	0,758
12	3	-0,921	0,255	7,549	9	0,580
13	4	-0,539	0,174	8,793	9	0,457
14	4	-0,741	0,181	18,873	9	0,026
15	3	-1,340	0,302	11,072	9	0,271
16	4	0,251	0,126	7,242	9	0,612
17	4	-0,822	0,222	8,881	9	0,448
18	4	-0,393	0,175	11,809	9	0,224
19	4	-0,001	0,135	6,804	9	0,658
20	4	1,323	0,127	14,830	9	0,096
21	4	1,523	0,131	13,591	9	0,138
22	4	1,094	0,121	8,726	9	0,463
23	4	0,576	0,123	13,137	9	0,157
24	4	-0,001	0,134	12,074	9	0,209
25	4	-0,082	0,141	9,751	9	0,371

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения P (хи-квадрат), меньшие критерияльного 0,05. Значение эмпирического уровня значимости статистики хи-квадрат, меньшее 0,05, свидетельствует о том, что по критерию хи-квадрат экспериментальные точки, соответствующие средним значениям десяти групп, далеки от кривой, соответствующей модели измерения.



Критерий согласия хи-квадрат у большинства индикаторов больше 0,05 (за исключением 3-го «Торопитесь ли Вы в туалет, когда чувствуете нужду помочиться?», $P(\chi^2) = 0,04$, 4-го «Не высыпаетесь ли Вы ночью из-за необходимости часто вставать в туалет?», $P(\chi^2) = 0,00$, и 14-го «Вас бросало в жар?», $P(\chi^2) = 0,02$). Вне сомнения, эти значения показателей считаются более чем удовлетворительными и свидетельствуют о высокой точности выполненной параметризации. Это означает, что полученные результаты опроса пациентов с помощью представленного в опроснике состава пунктов можно использовать как для измерения рассматриваемой латентной переменной, так и для измерения уровня КЖ. При этом в отношении 3, 4 и 14-го индикаторов, не адекватных модели измерения, необходимы дополнительные исследования. Пока только можем отметить, что статистика хи-квадрат у данных индикаторов максимальная

(17,14; 98,73 и 18,87 соответственно), а разброс балльных показателей по четвертому индикатору больше, чем у других индикаторов (стандартное отклонение 1,25). **Характеристические кривые.** В рамках теории латентных переменных индикаторная переменная полностью определяется ее характеристической кривой. Характеристические кривые индикаторов представлены на рис. 9. Графики с характеристическими кривыми имеют следующую структуру. На оси абсцисс показаны значения латентной переменной, в данном случае это «местоположение объекта» (θ). Эта латентная переменная, как и любые другие латентные переменные в рамках теории латентных переменных, измеряется в логитах. На оси ординат показаны значения рассматриваемого индикатора. В диалоговой системе ИЛП значение любого индикатора начинается с нуля. Для наглядности представлен подробный анализ наиболее отличительных индикаторов. Из всего набора

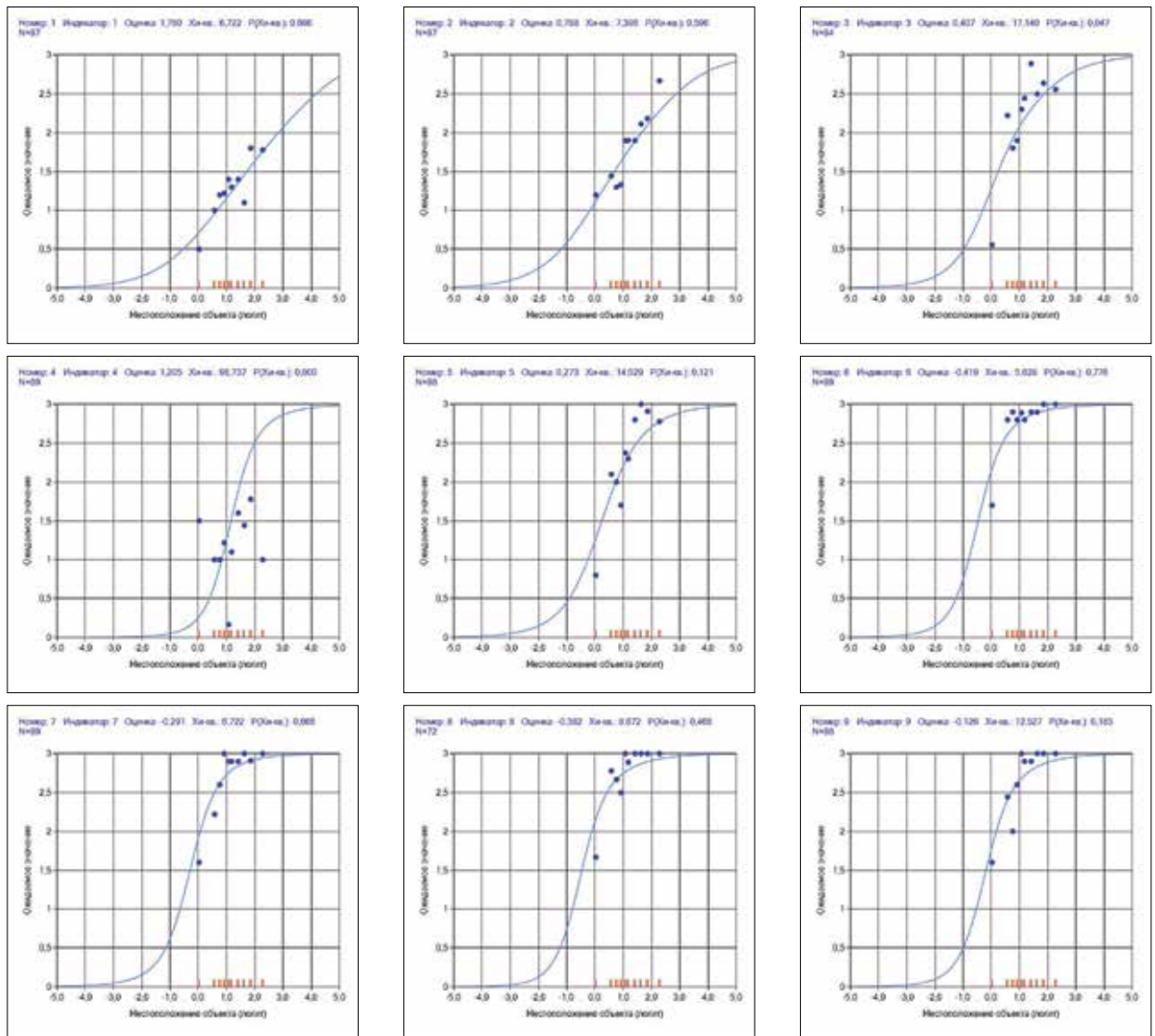


Рис. 9. Характеристические кривые индикаторов. Число подгрупп объектов: десять (фрагмент)



акцент сделан на двух вопросах (1 и 11): «Как часто Вы мочились в течение дня?» и «Случалось ли у Вас недержание стула?» с распространенностью симптома 96,91 и 5,15% (это самые высокие и низкие значения распространенности симптома среди всех индикаторов). Кроме того, согласно табл. 7, первому индикатору соответствует самая высокая оценка – 1,78, а 11-му – самая низкая – -1,81 логит. Соответствующие характеристические кривые индикаторов (в представлении число подгрупп объектов 3) даны на рис. 10. Характеристическая кривая на рис. 10 А имеет наибольшую крутизну в правой части шкалы. Это означает, что индикатор 1 лучше, чем остальные, дифференцирует пациентов с высоким КЖ. Наибольшая крутизна кривой на рис. 10 Б находится в левой части шкалы. Это означает, что эта кривая лучше других дифференцирует больных с низким КЖ.

Заметим также, что индикатор 4 («Не высыпаетесь ли Вы ночью из-за необходимости часто вставать в туалет?») плохо соответствует модели измерения Раша, поскольку ответы обследуемых противоречат логическому основанию модели (рис. 9, диаграмма 4). *Кривые распределения категорий.* Кривые распределения категорий (в англоязычной литературе – Item Characteristic Curve, ICC) определяют вероятность достижения случайной политомической величины x_{ni} значения x в семействе моделей Раша:

$$P(x_{ni} = x) = \frac{e^{-\tau_{i1} - \tau_{i2} - \dots - \tau_{ix} + x(\theta_n - \beta_i)}}{\sum_{x=0}^{m_i} e^{-\tau_{i1} - \tau_{i2} - \dots - \tau_{ix} + x(\theta_n - \beta_i)}}, \quad (4)$$

где латентные переменные обозначены символами θ_n и β_i ; m_i – число категорий i -го индикатора; τ_{xi} – пороги индикаторных переменных.

В случае политомической переменной $x_{ni} = 0, 1, 2, 3$ уравнение (4) распадается на четыре:

$$\begin{aligned} P(x_{ni} = 0) &= \frac{e^{0(\theta_n - \beta_i)}}{\gamma} \\ P(x_{ni} = 1) &= \frac{e^{-\tau_{i1} + 1(\theta_n - \beta_i)}}{\gamma} \\ P(x_{ni} = 2) &= \frac{e^{-\tau_{i1} - \tau_{i2} + 2(\theta_n - \beta_i)}}{\gamma} \\ P(x_{ni} = 3) &= \frac{e^{-\tau_{i1} - \tau_{i2} - \tau_{i3} + 3(\theta_n - \beta_i)}}{\gamma}, \quad (5) \end{aligned}$$

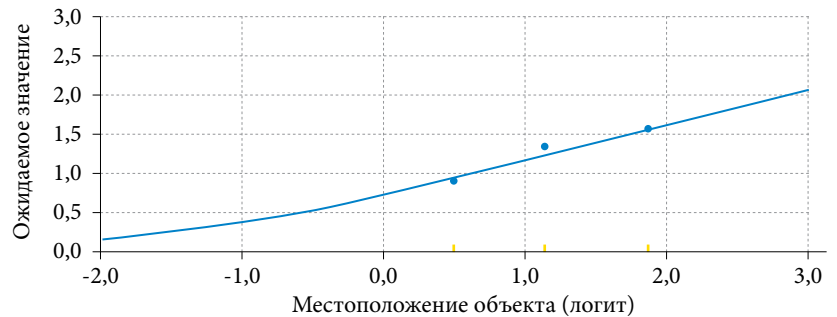
где $\gamma = e^{0(\theta_n - \beta_i)} + e^{-\tau_{i1} + 1(\theta_n - \beta_i)} + e^{-\tau_{i1} - \tau_{i2} + 2(\theta_n - \beta_i)} + e^{-\tau_{i1} - \tau_{i2} - \tau_{i3} + 3(\theta_n - \beta_i)}, \quad (6)$

Здесь $P(x_{ni} = 0) + P(x_{ni} = 1) + P(x_{ni} = 2) + P(x_{ni} = 3) = 1$. Кривые распределения категорий ответов при опросе больных РПЖ приведены на рис. 11.

Пороги кривых распределения категорий. Пороги отделяют категории индикатора друг от друга. Как известно, это точка на шкале латентной переменной, в которой вероятность выбора соседних категорий совпадает.

А

1) Номер: 1 Индикатор 1 Оценка: 1,780 Хи-кв.: 0,778 P (Хи-кв.): 0,678 N = 97



Б

2) Номер: 11 Индикатор 11 Оценка: -1,810 Хи-кв.: 0,512 P (Хи-кв.): 0,512 N = 97

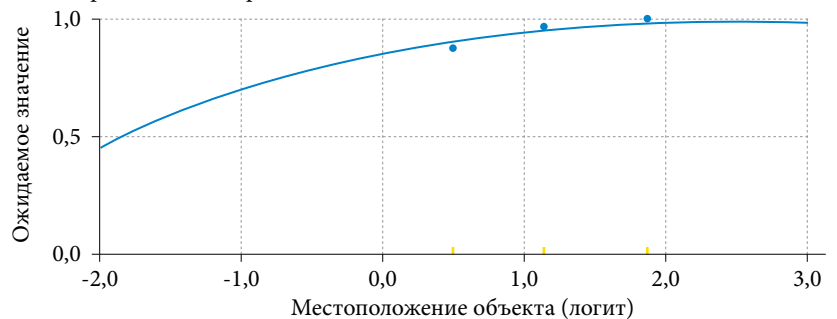
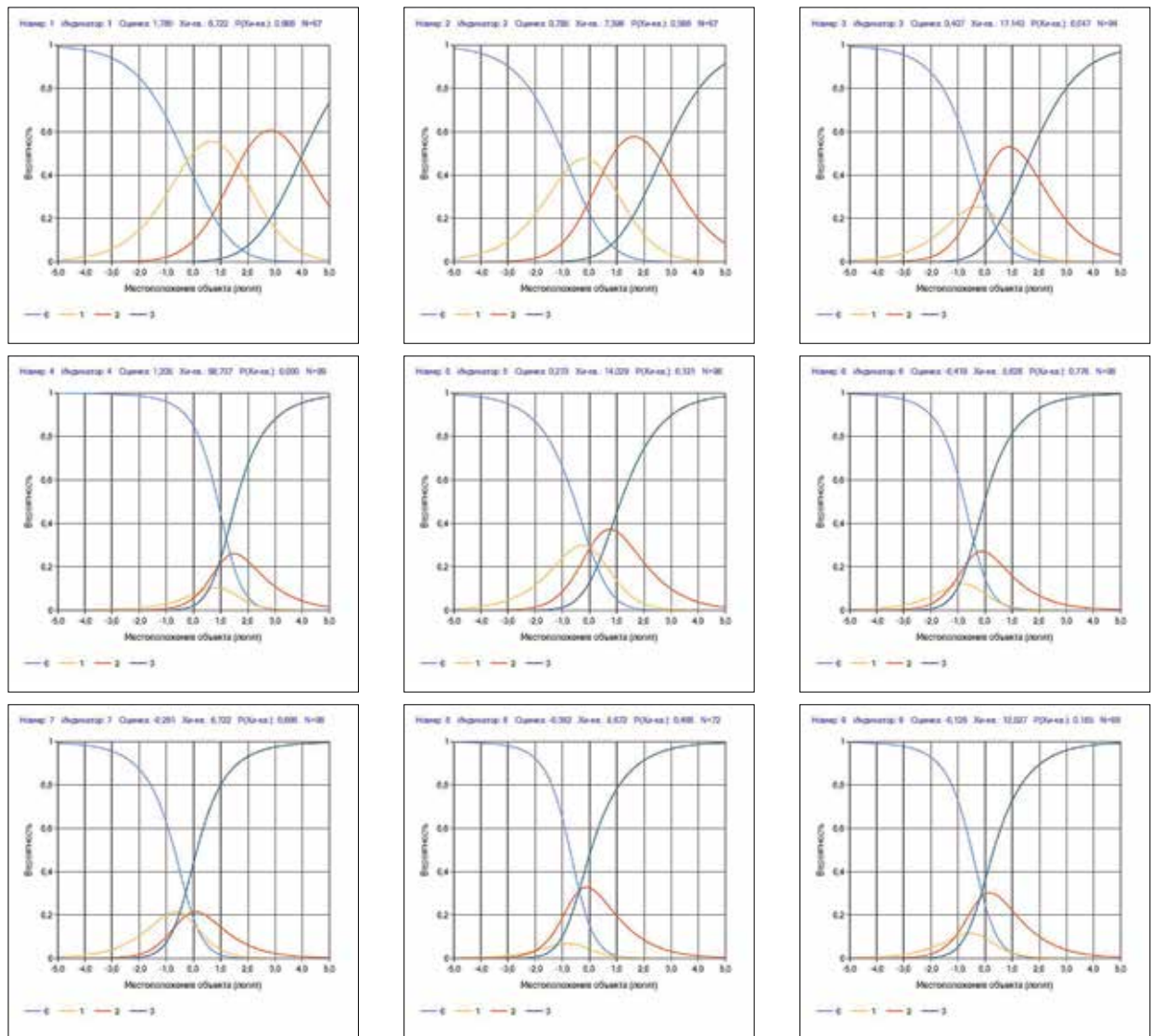


Рис. 10. Характеристические кривые индикаторов 1 (А) и 11 (Б). Число подгрупп объектов: три

Таблица 8. Результаты расчета порогов кривых распределения категорий

Индикатор	Порог 1	Порог 2	Порог 3
1	-0,240	1,636	3,942
2	-0,757	0,509	2,611
3	0,135	-0,478	1,563
4	2,462	0,242	0,910
5	0,011	0,025	0,783
6	0,656	-1,275	-0,637
7	0,139	-0,293	-0,720
8	1,285	-2,048	-0,383
9	0,969	-1,151	-0,196
10	-1,827	-0,870	–
11	-1,810	–	–
12	-0,433	-1,409	–
13	-0,618	-1,491	0,491
14	-1,231	-0,481	-0,510
15	-1,263	-1,418	–
16	1,372	-1,190	0,570
17	4,012	-6,205	-0,274
18	1,189	-2,368	0,002
19	-0,348	-0,156	0,501
20	-0,216	1,921	2,264
21	-0,037	2,148	2,458
22	1,295	-0,607	2,593
23	0,427	-0,265	1,564
24	-0,061	-0,223	0,280
25	-0,152	-0,466	0,372

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения порогов, для которых $\tau_2 < \tau_1$ или $\tau_3 < \tau_2$.



Примечание. Категории ответов респондентов «Очень часто», «Довольно часто», «Немного», «Совсем нет» соответствуют кривым 0, 1, 2, 3.

Рис. 11. Кривые распределения категорий (фрагмент)

Например, у 1-го индикатора порог 1 равен $-0,240$ логит, в этой точке пересекаются кривые категорий 0 и 1, порог 2 равен $1,636$ логит, в этой точке пересекаются кривые категорий 1 и 2 и т.д. На рисунке видно, как и на каком интервале шкалы латентной переменной работает каждая категория. Например, нулевая категория описывает вероятность того, что пациенты с уровнем латентной переменной θ очень часто «мочились в течение дня», и при $\theta < -0,240$ логит эта категория ответов опросника наиболее вероятна. В интервале $-0,240 < \theta < 1,636$ логит вероятнее всего категория 1, соответствующая ответу пациентов довольно часто «мочились в течение дня», и т.д. (табл. 8). Таким образом, наименьшие значения латентной переменной θ (в логитах) соответствуют высокой эвентуальности ответов опросника в категории «0 баллов», что на основании матрицы ответов респондентов означает низкий уровень КЖ, и наоборот,

большие значения этой переменной отвечают высокой вероятности категории в 4 балла и, соответственно, отменному на основании матрицы данных КЖ пациента, что согласуется с логическим основанием модели Раша. Отметим, что в дихотомическом случае для индикатора 11 (отсутствуют категории ответов «Очень часто», «Довольно часто») кривые распределения категорий представлены только двумя кривыми и, соответственно, одним пороговым значением $-1,810$ логит. Для индикатора 1 все категории использовались исследователями для оценки КЖ. «Неработоспособных» категорию индикатора нет. Все категории имеют свой интервал измерения, где они работают, а пороги $\tau_1 < \tau_2 < \tau_3$. Однако для индикатора 3 не все пороги расположены в порядке возрастания. В частности, нет области континуума θ , в которой оценка 1 («Довольно часто») является наиболее вероятной. То есть в области ответов



на вопросы опросника, где ожидаемый (средний) балл равен 1, пациенты с большей вероятностью дадут балл из другой категории. По мере увеличения интегрального показателя КЖ вероятность получения более высокого балла по данному индикатору монотонно не увеличивается, а балл 1 никогда не бывает наиболее вероятным. Это означает, что данный пункт опросника следует изучить дополнительно, чтобы понять, почему категория работает не так, как ожидалось на основании модели Раша. Это может быть связано с недостаточным объемом выборки, кроме того, P (хи-квадрат) для третьего индикатора 0,047, а это говорит о том, что элемент не соответствует модели. При этом характеристическая кривая индикатора 3 по отношению

к групповым средним имеет приемлемый вид (рис. 9, диаграмма 3). Аналогичные ситуации наблюдались для ряда других индикаторов.

Таким образом, диагностический модуль EORTC QLQ-PR25 имеет весьма высокие показатели валидности по отношению к модели измерения Раша и позволяет объективно оценивать КЖ на первичном приеме онкоурологических больных, но, возможно, нуждается в доработке набора индикаторов или увеличении числа тестируемых.

Оценки объектов. В опросе о КЖ приняли участие 100 пациентов. Результаты оценки объектов представлены в табл. 9. Среднее значение оценки объектов – 1,16. Сумма первичных баллов пациентов варьировала

Таблица 9. Характеристика объектов

Объект	Баллы	Максимальный балл	Число индикаторов	Оценка	Стандартная ошибка
1	90	100	25	1,790	0,377
2	77	88	22	1,561	0,363
3	82	100	25	0,957	0,288
4	63	96	24	0,012	0,227
5	82	92	23	1,676	0,395
6	70	88	22	0,600	0,282
7	92	100	25	2,097	0,418
8	77	100	25	0,592	0,259
9	77	92	23	1,107	0,319
10	84	92	23	1,679	0,396
11	86	100	25	1,318	0,322
12	76	96	24	0,644	0,274
13	94	100	25	2,475	0,473
14	75	92	23	0,862	0,301
15	82	100	25	0,957	0,288
16	71	100	25	0,234	0,235
17	68	100	25	0,076	0,228
18	88	100	25	1,535	0,346
19	78	84	21	2,211	0,481
20	80	88	22	1,854	0,415
21	79	100	25	0,729	0,269
22	73	80	20	1,990	0,450
23	71	84	21	1,318	0,340
24	80	92	23	1,443	0,348
25	76	100	25	0,527	0,254
26	91	100	25	1,936	0,396
27	67	100	25	0,026	0,226
28	79	100	25	0,729	0,269
29	79	100	25	0,729	0,269
30	89	96	24	2,263	0,444
31	79	100	25	0,729	0,269
32	50	80	20	-0,275	0,253
33	78	92	23	1,223	0,324
34	63	80	20	0,683	0,309
35	81	92	23	1,600	0,365
36	76	100	25	0,527	0,254
37	80	100	25	0,802	0,275
38	83	92	23	1,835	0,412
39	79	96	24	1,020	0,297
40	78	100	25	0,659	0,264
41	73	88	22	0,936	0,299
42	74	92	23	0,889	0,292



43	77	96	24	0,856	0,283
44	83	100	25	1,041	0,295
45	62	72	18	1,119	0,375
46	64	80	20	0,780	0,317
47	90	96	24	2,464	0,474
48	63	72	18	1,119	0,416
49	79	88	22	1,629	0,390
50	81	96	24	1,180	0,315
51	82	100	25	0,957	0,288
52	89	100	25	1,657	0,361
53	74	92	23	0,774	0,292
54	80	100	25	0,802	0,275
55	82	92	23	1,630	0,378
56	91	100	25	1,936	0,396
57	66	100	25	-0,023	0,224
58	66	100	25	-0,023	0,224
59	76	84	21	1,821	0,423
60	71	84	21	1,125	0,342
61	89	100	25	1,657	0,361
62	64	100	25	-0,120	0,221
63	80	96	24	1,044	0,305
64	87	100	25	1,423	0,334
65	86	100	25	1,318	0,322
66	85	100	25	1,220	0,312
67	92	100	25	2,097	0,418
68	91	100	25	1,936	0,396
69	85	100	25	1,220	0,312
70	73	80	20	1,907	0,469
71	89	100	25	1,657	0,361
72	91	100	25	1,936	0,396
73	85	100	25	1,220	0,312
74	71	96	24	0,421	0,254
75	84	96	24	1,519	0,348
76	80	100	25	0,802	0,275
77	65	80	20	0,881	0,325
78	78	96	24	0,936	0,289
79	82	92	23	1,644	0,374
80	60	80	20	0,439	0,285
81	73	88	22	1,045	0,325
82	83	96	24	1,406	0,335
83	84	100	25	1,128	0,303
84	78	96	24	0,936	0,289
85	72	76	19	2,213	0,586
86	91	96	24	2,692	0,513
87	59	72	18	0,658	0,328
88	79	92	23	1,090	0,334
89	79	100	25	0,729	0,269
90	85	100	25	1,220	0,312
91	87	100	25	1,423	0,334
92	67	96	24	0,150	0,237
93	84	100	25	1,128	0,303
94	84	100	25	1,128	0,303
95	84	100	25	1,128	0,303
96	66	80	20	0,988	0,334
97	71	100	25	0,234	0,235
98	90	100	25	1,790	0,377
99	86	96	24	1,589	0,369
100	87	100	25	1,423	0,334

Примечание. Жирным шрифтом выделены минимальное и максимальное значения баллов и оценок объектов.



от 50 (минимальный уровень КЖ), ей соответствовала минимальная оценка $-0,275$ логит (больной В., 69 лет, ПСА – 20,5 нг/мл, показатель по Глисону – 8), до 94 (максимальный уровень КЖ) – максимальная оценка 2,475 логит (больной М., 60 лет, ПСА – 72,7 нг/мл, показатель по Глисону – 9), число индикаторов – от 18 до 25. Средняя стандартная ошибка – 0,33, коэффициент вариации стандартной ошибки – 0,21. Пропуск данных для некоторых комбинаций (обследуемый/индикаторная переменная) не является критическим [24].

Зарегистрированная агрессивная степень рака у больного с высоким уровнем КЖ соответствует низкому установленному коэффициенту корреляции r (сумма по Глисону; КЖ) = $-0,09$, что, на наш взгляд, можно интерпретировать как ложное снижение степени корреляции вследствие гетерогенности данных, вызванной принадлежностью обследованных к разным категориям индивидуумов (парадокс Симпсона) [25]. Вследствие этого мы провели дополнительное исследование силы связи между суммой баллов по Глисону и КЖ больных для средних значений диапазонов данных и в результате получили коэффициент корреляции r (сумма по Глисону; КЖ) = $-0,54$, что по шкале Чеддока означает обратную связь средней силы. Аспекты неоднородности обследованных пациентов в рамках Differential Item Functioning (DIF) [15] не изучали.

Местоположение латентных переменных. Одной из задач модели является установка взаимосвязи между двумя множествами θ_i и β_j и распределения их значений на единой линейной шкале логит (рис. 12, 13). На рисунке 12 на верхней диаграмме показано частотное распределение латентной переменной θ_i , на нижней – индикаторной переменной β_j на одной линейной шкале логит и результат взаимодействия между этими множествами. Для удобства в качестве точки отсчета (нуля) рассматривают среднее значение β_j .

Знание средних значений переменных по объектам и индикаторам (θ и β) позволяет оценить среднюю вероятность «успеха» P в модели Раша, которая может быть вычислена по формуле (1) для логистической функции и интерпретирована как уровень КЖ пациентов. Она оказывается равной 76,24%, что несколько меньше, чем индекс КЖ, рассчитанный в КТТ, – 79,46%. В то же время при использовании всего спектра значений множества латентных переменных для расчета значений соответствующих вероятностей, а затем их усреднения получаем значение КЖ ИЛП – 73,03%. Возможно, эти различия связаны с тем, что баллы в классическом методе подсчета КЖ находятся на интервальной, а не на линейной шкале, как латентные переменные в современной теории. В любом случае феномен требует дальнейшего анализа и рассмотрения на предмет точности моделей измерения КЖ, интерпретации и идентичности даваемых ими результатов.

Анализ гистограмм на рис. 12 позволяет заключить, что распределение переменных θ и β близко к нормальному: относительно небольшое число пациентов с низким и высоким уровнями резервов организма

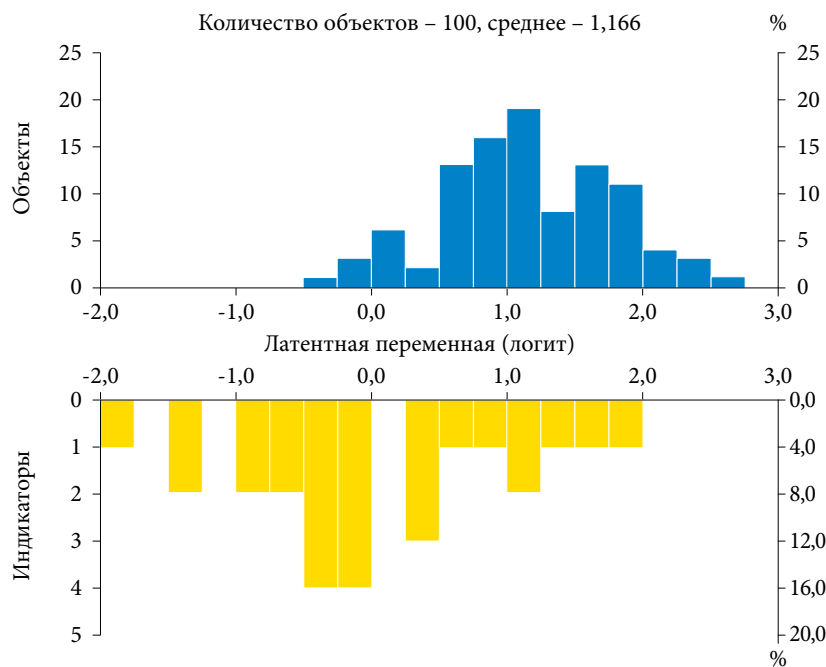


Рис. 12. Местоположение латентных переменных

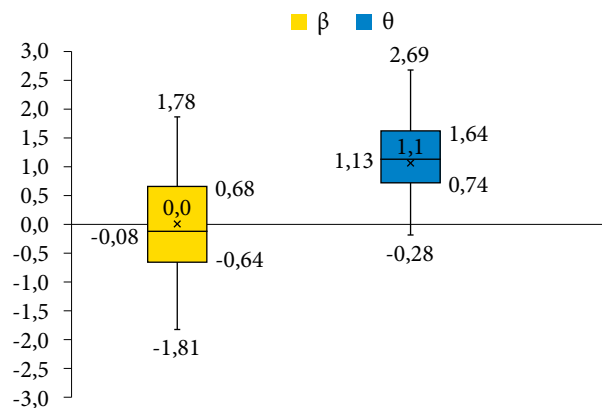


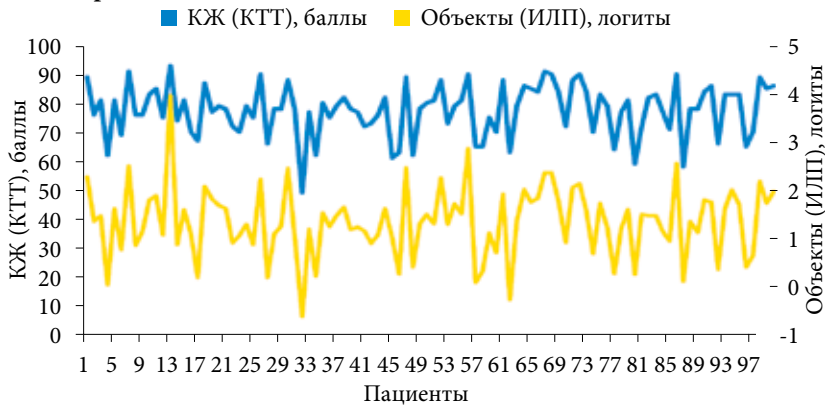
Рис. 13. Диапазон изменения латентных переменных в представлении “Box and whiskers”

и относительно большое число пациентов со средней резистентностью к заболеванию (θ). Те же самые показатели справедливы и для характеристики кривой для симптомокомплекса (β). Действительно, количественная проверка гипотезы о нормальности с помощью одновыборочного критерия Колмогорова – Смирнова дает результат, что проверяемые распределения являются нормальными (статистика критерия 0,066 для переменной θ и 0,116 для переменной β , двусторонняя асимптотическая значимость 0,200 с коррекцией значимости Лилефорса). Напомним, что если статистика Колмогорова – Смирнова значима ($p < 0,05$), то гипотеза о том, что соответствующее распределение нормально, должна быть отвергнута.

Для признания теоретических значений параметров модели в качестве точных необходимо дать оценку соответствия опытных данных модели.



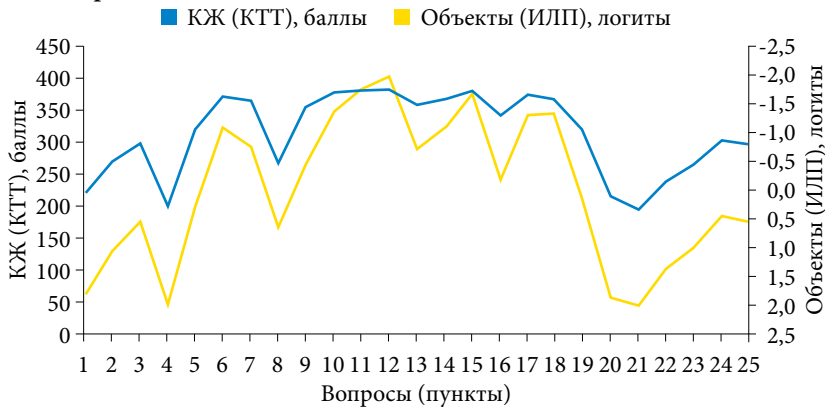
Сравнение данных КТТ и ИЛП по показателям качества жизни



Примечание. Сильная корреляционная связь $r = 0,93$; латентная переменная θ .

Рис. 14. Качество жизни, измеренное методами КТТ и с помощью диалоговой системы ИЛП (современной теории тестирования)

Сравнение данных КТТ и ИЛП по показателям качества жизни



Примечание. Сильная обратная корреляционная связь $r = -0,97$, латентная переменная β ; обратный порядок значений на вспомогательной оси.

Рис. 15. Качество жизни, измеренное методами КТТ и с помощью диалоговой системы ИЛП (современной теории тестирования)

Сравнение показателей КЖ согласно классической теории тестирования и теории латентных переменных (диалоговой системы ИЛП). Метрическая модель Раша является общепризнанной теорией перехода от индикаторных переменных к латентным. Результат такого преобразования можно оценить путем изучения корреляции между данными. Взаимная корреляционная связь между балльными показателями КЖ, рассчитанными согласно КТТ, и латентными переменными θ и β , определяющими КЖ согласно модели измерения Раша, оказалась исключительно сильной – 0,93 и -0,97 соответственно. О сильной корреляции результатов измерений свидетельствуют графики, представленные на рис. 14 и 15. На основании этих данных следует, что с определенной точностью латентную переменную θ можно принимать за уровень КЖ, рассчитанный по выборке больных (рис. 14). Статистическая взаимосвязь, установленная между интегральным уровнем КЖ и величиной индикаторной переменной β , является

обратной (отрицательной) (рис. 15), но весьма значительной, вследствие чего эту латентную переменную также можно принять за один из показателей КЖ больных. Показатель взаимной корреляции, рассчитанный между модельными вероятностями, определенными по формуле (3) для логистической функции, и балльными показателями КЖ, оказался равным 0,95.

Матрицы оценок и вероятностей. От приложения RUMM диалоговая система ИЛП отличается опцией построения матриц оценок и вероятностей ответов. Матрицы строятся на основании оценок объектов и индикаторных переменных.

В матрице оценок ответов (табл. 10) пациентов выделены первая строка, содержащая оценки местоположения индикаторов, и первый столбец с оценками местоположения объектов. Элемент матрицы A_{ij} вычисляется следующим образом:

$$A_{ij} = 0 \cdot P(\theta_i, \beta_j, 0) + 1 \cdot P(\theta_i, \beta_j, 1) + 2 \cdot P(\theta_i, \beta_j, 2) + 3 \cdot P(\theta_i, \beta_j, 3) \quad (7)$$

где $P(\theta_i, \beta_j, k)$ – вероятность i -го объекта выбрать категорию k в j -м индикаторе.

В качестве примера рассчитано значение первой ячейки матрицы $i = 1, j = 1, \theta_1 = 1,79, \beta_1 = 1,78$, приведенные значения порогов $\tau_1 = -2,08223 - \beta_1, \tau_2 = -0,64993 - \beta_1, \tau_3 = 0,477723 - \beta_1$. По формуле (6) определили $\gamma = 18,521$, по формулам (5) – $P(\theta_1, \beta_1, 0) = 0,053, P(\theta_1, \beta_1, 1) = 0,411, P(\theta_1, \beta_1, 2) = 0,479, P(\theta_1, \beta_1, 3) = 0,055$. Отсюда на основании (7) $A_{11} = 1,537$, что соответствует значению $A_{11} = 1,54$ в табл. 10. Расчеты проводили в среде компьютерной алгебры Mathcad 15.0.

В матрице оценок цвет ячейки определяет соответствие фактических значений в исходной матрице первичных («сырых») данных и ожидаемых в результате расчета категорий (рис. 16). Это позволяет определить, насколько исходные данные отличаются от модели измерений. Матрица вероятностей ответов представлена в табл. 11. В данном случае элементом матрицы является вероятность $P(\theta_i, \beta_j, k)$, где k – категория, фактически выбранная объектом i в j -й индикаторной переменной. Например, в ячейке A_{11} в табл. 10 (категория 2) $P(\theta_1, \beta_1, 2) = 0,479$, что соответствует значению 0,48 в табл. 11. Цвет ячеек в таблице соответствует определенному значению вероятности (рис. 17).

Выполненные в этом разделе расчеты позволили произвести проверку правильности построения кривых распределения категорий (рис. 11) путем построения этих кривых в системе компьютерной алгебры Mathcad 15.0 на примере первого индикатора (рис. 18) и вычисления порогов кривых: $\tau_1 = -0,240, \tau_2 = 1,636, \tau_3 = 3,942$ логит.

Результаты проверки показали высокую точность работы диалоговой системы ИЛП, использованной для обработки данных тестирования.

Выводы

Исследовано качество жизни 100 пациентов онкоурологического профиля, находившихся под наблюдением в КДО ГКБ № 40 ДЗ г. Москвы с октября 2020 г.



Таблица 10. Матрица оценок ответов пациентов (фрагмент)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
	1,78	0,79	0,41	1,20	0,27	-0,42	-0,29	-0,38	-0,13	-1,35	-1,81	-0,92	-0,54	-0,74	-1,34	0,25	-0,82	-0,39	0,00	1,32	1,52	1,09	0,58	0,00	-0,08
1,79	1,54	2,07	2,47	2,34	2,64	2,91	2,90	2,89	2,86	1,93	0,97	1,95	2,77	2,89	1,96	2,73	2,89	2,85	2,72	1,72	1,57	2,15	2,44	2,77	2,76
1,56	1,43	1,96	2,37	2,09	2,54	2,88	2,87	2,86	2,82	1,91	0,97	1,94	2,72	2,86	1,95	2,66	2,86	2,81	2,65	1,55	1,41	2,04	2,33	2,70	2,70
0,96	1,14	1,65	2,05	1,19	2,18	2,76	2,71	2,74	2,63	1,85	0,94	1,87	2,55	2,72	1,90	2,36	2,76	2,67	2,36	1,16	1,04	1,65	1,95	2,43	2,45
0,01	0,71	1,11	1,29	0,26	1,26	2,16	1,93	2,15	1,79	1,63	0,86	1,61	2,08	2,21	1,71	1,32	2,45	2,13	1,54	0,69	0,61	0,78	1,09	1,55	1,66
1,68	1,48	2,02	2,42	2,22	2,59	2,90	2,89	2,88	2,84	1,92	0,97	1,95	2,75	2,88	1,95	2,70	2,87	2,83	2,69	1,63	1,49	2,10	2,39	2,74	2,73
0,60	0,97	1,45	1,80	0,71	1,87	2,62	2,52	2,60	2,42	1,78	0,92	1,81	2,40	2,58	1,85	2,06	2,68	2,53	2,10	0,96	0,86	1,33	1,65	2,16	2,21
2,10	1,68	2,20	2,58	2,57	2,73	2,93	2,93	2,92	2,90	1,95	0,98	1,97	2,82	2,92	1,97	2,80	2,91	2,89	2,80	1,94	1,79	2,28	2,56	2,83	2,82
0,59	0,97	1,45	1,79	0,70	1,86	2,62	2,51	2,59	2,42	1,78	0,92	1,80	2,40	2,58	1,85	2,05	2,68	2,53	2,09	0,95	0,86	1,32	1,65	2,15	2,21
1,11	1,21	1,73	2,14	1,42	2,29	2,80	2,77	2,78	2,70	1,87	0,95	1,89	2,60	2,77	1,91	2,46	2,79	2,72	2,45	1,25	1,12	1,76	2,06	2,51	2,53
1,68	1,48	2,02	2,42	2,22	2,59	2,90	2,89	2,88	2,84	1,92	0,97	1,95	2,75	2,88	1,95	2,70	2,87	2,83	2,69	1,64	1,49	2,10	2,39	2,74	2,73
1,32	1,31	1,84	2,26	1,75	2,42	2,85	2,82	2,82	2,76	1,89	0,96	1,92	2,66	2,81	1,93	2,57	2,83	2,77	2,55	1,38	1,25	1,90	2,20	2,61	2,62
0,64	0,99	1,48	1,83	0,76	1,91	2,64	2,55	2,62	2,46	1,79	0,92	1,82	2,42	2,60	1,86	2,10	2,69	2,55	2,13	0,98	0,88	1,37	1,69	2,20	2,25
2,48	1,85	2,36	2,68	2,74	2,82	2,95	2,96	2,94	2,93	1,97	0,99	1,98	2,87	2,95	1,98	2,86	2,94	2,92	2,86	2,20	2,06	2,42	2,68	2,89	2,88
0,86	1,09	1,60	1,99	1,05	2,10	2,73	2,67	2,71	2,59	1,83	0,94	1,86	2,51	2,69	1,89	2,29	2,74	2,64	2,30	1,10	0,99	1,57	1,88	2,36	2,39
0,96	1,14	1,65	2,05	1,19	2,18	2,76	2,71	2,74	2,63	1,85	0,94	1,87	2,55	2,72	1,90	2,36	2,76	2,67	2,36	1,16	1,04	1,65	1,95	2,43	2,45
0,23	0,81	1,24	1,49	0,38	1,50	2,38	2,20	2,36	2,07	1,70	0,89	1,70	2,22	2,37	1,78	1,62	2,56	2,32	1,76	0,78	0,70	0,98	1,30	1,80	1,89
0,08	0,74	1,15	1,35	0,29	1,33	2,23	2,01	2,21	1,88	1,65	0,87	1,63	2,12	2,26	1,73	1,41	2,49	2,19	1,60	0,71	0,63	0,83	1,15	1,62	1,73
1,53	1,42	1,95	2,36	2,05	2,53	2,88	2,87	2,86	2,81	1,91	0,97	1,94	2,71	2,85	1,94	2,65	2,86	2,81	2,64	1,53	1,39	2,03	2,32	2,69	2,69
2,21	1,73	2,25	2,61	2,64	2,76	2,94	2,94	2,93	2,91	1,95	0,98	1,97	2,84	2,93	1,97	2,82	2,92	2,90	2,82	2,02	1,87	2,33	2,60	2,85	2,84
1,85	1,57	2,10	2,49	2,40	2,66	2,91	2,91	2,90	2,87	1,94	0,98	1,96	2,78	2,90	1,96	2,75	2,89	2,86	2,74	1,76	1,61	2,18	2,47	2,78	2,78
0,73	1,03	1,53	1,90	0,86	1,99	2,68	2,60	2,66	2,51	1,81	0,93	1,83	2,46	2,64	1,87	2,18	2,71	2,59	2,20	1,03	0,92	1,45	1,77	2,27	2,31
1,99	1,63	2,16	2,54	2,50	2,70	2,93	2,92	2,91	2,89	1,94	0,98	1,96	2,81	2,91	1,97	2,78	2,91	2,87	2,77	1,86	1,71	2,24	2,52	2,81	2,80
1,32	1,31	1,84	2,26	1,75	2,42	2,85	2,82	2,82	2,76	1,89	0,96	1,92	2,66	2,81	1,93	2,57	2,83	2,77	2,55	1,38	1,25	1,90	2,20	2,61	2,62
1,44	1,37	1,90	2,32	1,93	2,49	2,87	2,85	2,84	2,79	1,90	0,96	1,93	2,69	2,84	1,94	2,62	2,84	2,79	2,60	1,47	1,33	1,98	2,27	2,66	2,66
0,53	0,94	1,41	1,74	0,63	1,80	2,58	2,47	2,56	2,37	1,77	0,91	1,79	2,37	2,55	1,84	1,98	2,66	2,50	2,04	0,92	0,82	1,26	1,59	2,09	2,15
1,94	1,60	2,13	2,52	2,46	2,69	2,92	2,92	2,90	2,88	1,94	0,98	1,96	2,80	2,91	1,96	2,77	2,90	2,87	2,76	1,82	1,67	2,22	2,50	2,80	2,79
0,03	0,72	1,12	1,30	0,27	1,28	2,17	1,95	2,16	1,81	1,64	0,86	1,61	2,09	2,22	1,72	1,34	2,46	2,15	1,55	0,69	0,61	0,79	1,10	1,56	1,67
0,73	1,03	1,53	1,90	0,86	1,99	2,68	2,60	2,66	2,51	1,81	0,93	1,83	2,46	2,64	1,87	2,18	2,71	2,59	2,20	1,03	0,92	1,45	1,77	2,27	2,31

по декабрь 2021 г. Установлена статистически значимая корреляционная связь средней силы ($r=0,53$) между показателями ПСА и степенью злокачественности опухоли (по Глиссону). Для математической обработки данных опросника КЖ EORTC QLQ-PR25 применяли классическую (КТТ) и современную теорию тестирования на основе диалоговой системы ИЛП.

Фактическое значение					
Ожидаемое значение	0	1	2	3	4

Рис. 16. Виджет программы ИЛП, цветами обозначены категории, которые были выбраны объектами в исходной матрице ответов (см. табл. 9)

Таблица 11. Матрица вероятностей ответов пациентов (фрагмент)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
	1,78	0,79	0,41	1,20	0,27	-0,42	-0,29	-0,38	-0,13	-1,35	-1,81	-0,92	-0,54	-0,74	-1,34	0,25	-0,82	-0,39	0,00	1,32	1,52	1,09	0,58	0,00	-0,08
1,79	0,48	0,25	0,53	0,60	0,70	0,91	0,91	0,89	0,87	0,93	0,97	0,96	0,78	0,90	0,96	0,22	0,89	0,85	0,76	0,39	0,45	0,63	0,41	0,18	0,19
1,56	0,08	0,58		0,07	0,63	0,89	0,89		0,84	0,92		0,94	0,73	0,87	0,95	0,71	0,86	0,82	0,71	0,45	0,28	0,64	0,45	0,21	0,74
0,96	0,55	0,06	0,53	0,21	0,14	0,81	0,79	0,20	0,23	0,14	0,94	0,90	0,59	0,77	0,91	0,53	0,77	0,71	0,33	0,21	0,57	0,59	0,50	0,58	0,58
0,01	0,51	0,29	0,24	0,06	0,29	0,52	0,18	0,33	0,30	0,28	0,14	0,72	0,51	0,29		0,33	0,54	0,42	0,28	0,51	0,48	0,55	0,24	0,30	0,22
1,68	0,44	0,58	0,50		0,67	0,90	0,90		0,86	0,93	0,97	0,95	0,76	0,89	0,95	0,73	0,12	0,16	0,73	0,33	0,48	0,64	0,43	0,77	0,76
0,60	0,20	0,44	0,20		0,31	0,72		0,69	0,61	0,80	0,92	0,85	0,02	0,69	0,87	0,14	0,70	0,61	0,07	0,15		0,07	0,16	0,45	0,06
2,10	0,34	0,55	0,36	0,21	0,21	0,94	0,94	0,92	0,90	0,95	0,98	0,97	0,83	0,93	0,97	0,81	0,91	0,89	0,82	0,36	0,35	0,36	0,61	0,85	0,84
0,59	0,56	0,40	0,20	0,14	0,30	0,72	0,69	0,69	0,61	0,80	0,92	0,84	0,49	0,68	0,87	0,40	0,70	0,61	0,40	0,25	0,30	0,30	0,17	0,08	0,06
1,11	0,53	0,54	0,33	0,38		0,83	0,82	0,80	0,75	0,87	0,95	0,91	0,34	0,80	0,92	0,58	0,80	0,74		0,54	0,57	0,11	0,50	0,63	0,30
1,68		0,58	0,50	0,55	0,67	0,90	0,90	0,88	0,86	0,93	0,97	0,95	0,23	0,10	0,95	0,73	0,88	0,84	0,23		0,48	0,64	0,43	0,78	0,76
1,32	0,50	0,56	0,39	0,38	0,33	0,86	0,86	0,84	0,18	0,90	0,96	0,93	0,68	0,84	0,93	0,64	0,17	0,78	0,28	0,51	0,55	0,64	0,10	0,69	0,68
0,64	0,56	0,39	0,52		0,20	0,74	0,18	0,70	0,27	0,81	0,92	0,85	0,43	0,70	0,87	0,39	0,71	0,33	0,36	0,57	0,57	0,14	0,47	0,47	0,47
2,48	0,14	0,43	0,28	0,80	0,15	0,96	0,96	0,95	0,93	0,97	0,99	0,98	0,88	0,05	0,98	0,87	0,94	0,00	0,87	0,43	0,36	0,46	0,70	0,89	0,89
0,86	0,55	0,35	0,53		0,37	0,79	0,77		0,69	0,84	0,94	0,88	0,56	0,75	0,90	0,37	0,75	0,68	0,34	0,56	0,57	0,57	0,16	0,31	0,33
0,96	0,55	0,33	0,53	0,22	0,37	0,81	0,79	0,20	0,23	0,85	0,94	0,90	0,37	0,18	0,91	0,36	0,77	0,71	0,33	0,21	0,57	0,59	0,50	0,58	0,32
0,23	0,53	0,34	0,45	0,08	0,33	0,09	0,55	0,31	0,30	0,24	0,11	0,08	0,09	0,57	0,16	0,09	0,61	0,40	0,24	0,54	0,52	0,36	0,38	0,31	0,32
0,08	0,38	0,20	0,24	0,06	0,30	0,54	0,48	0,32	0,30	0,69	0,87	0,73	0,51	0,51	0,78	0,34	0,40	0,44	0,27	0,52	0,49	0,52	0,34	0,20	0,21
1,53	0,42	0,58	0,45	0,49	0,63	0,89	0,89	0,87	0,84	0,91	0,97	0,94	0,73	0,87	0,95	0,02	0,14	0,82	0,70	0,08	0,28	0,06	0,44	0,74	0,73
2,21	0,56	0,36	0,64	0,04	0,79	0,94	0,94		0,91	0,96	0,98	0,97	0,15	0,06		0,83	0,92	0,90		0,34		0,39	0,63	0,86	0,85
1,85	0,49	0,57	0,41	0,24	0,71	0,92	0,07		0,88	0,94	0,98	0,96	0,79		0,96	0,77	0,89	0,86	0,77	0,37		0,62	0,54	0,81	0,80
0,73	0,56	0,47	0,16	0,14	0,37	0,76	0,17	0,24	0,65	0,17	0,93	0,10	0,53	0,06	0,88	0,38	0,73	0,31	0,36	0,17	0,14	0,53	0,48	0,32	0,35
1,99	0,52	0,30	0,58	0,04	0,74	0,93	0,93		0,89	0,94	0,98	0,96	0,81	0,92	0,97	0,80	0,91	0,88	0,80	0,33	0,40				
1,32	0,11	0,25	0,39	0,38	0,33	0,86	0,86		0,80	0,90	0,96	0,93	0,68	0,84	0,93	0,64				0,51	0,55	0,64	0,48	0,24	0,68
1,44	0,40	0,57		0,44	0,60	0,88	0,88		0,82	0,91	0,96	0,94	0,71	0,86	0,94	0,68	0,85	0,80	0,67	0,48	0,26	0,07	0,09	0,23	0,24
0,53	0,18	0,42	0,13	0,68	0,36	0,70	0,67	0,67	0,28	0,79	0,91	0,83	0,47	0,66	0,86	0,16	0,68	0,59	0,18	0,57	0,56	0,47	0,45	0,33	0,14
1,94	0,51	0,57	0,39	0,07	0,73	0,93	0,93	0,91	0,89	0,94	0,98	0,96	0,80	0,91	0,96	0,79	0,90	0,87	0,79	0,35	0,33	0,61	0,56	0,82	0,81
0,03	0,51	0,29	0,27	0,84	0,29	0,14	0,18	0,14	0,24	0,68	0,86	0,72	0,32	0,49	0,77	0,38	0,55	0,43	0,21	0,51	0,48	0,15	0,07	0,24	0,25
0,73	0,01	0,38	0,53	0,59	0,35	0,76	0,73	0,72	0,65	0,82	0,93	0,87	0,42	0,72	0,88	0,45	0,73	0,65	0,36	0,22	0,27	0,25	0,21	0,32	0,04

Примечание. Пустые ячейки означают потерянные данные.

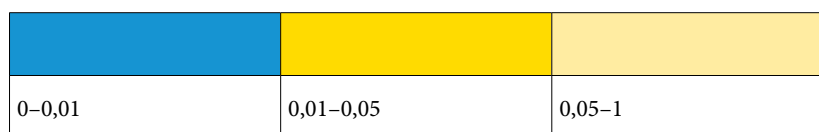


Рис. 17. Виджет программы ИЛП, иллюстрирующий степень соответствия наблюдаемых значений теоретическим (см. табл. 10)

Коэффициент альфа Кронбаха данных составил 0,81, самосогласованность по функциональным шкалам: симптомы мочевыделительной системы – 0,749; симптомы патологии кишечника – 0,423; гормональные симптомы, связанные с заболеванием, – 0,513; способность к репродукции (сексуальная активность и сексуальная функция) – 0,704. Совместимость заданий



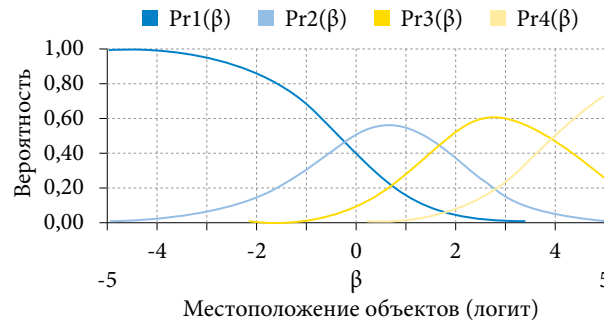
опросника равна 0,31, успешность шкалирования (scaling success) – 100%.

Распространенность симптомов по рассмотренным шкалам соответствовала 49,58; 15,48; 25,17 и 31,39%, выраженность – 27,47; 5,79; 11,15 и 37,76%. Интегральный уровень КЖ больных РПЖ составил 79,46 (КТТ) и 76,24% (ИЛП).

С помощью системы ИЛП получена детальная описательная статистика результатов испытаний, выполнено исследование индикаторов (оценок, стандартного отклонения SD, статистики хи-квадрат, P (хи-квадрат), характеристических кривых, кривых распределения категорий и их порогов), соответствия экспериментальных данных теоретической модели, а также объектов (баллов, оценок, стандартной ошибки среднего SEM), местоположения индикаторов и объектов и их распределения. В качестве инструмента для объективного измерения латентных параметров применяли признанную в мировом научном сообществе метрическую модель Раша. Средняя оценка объектов θ установлена равной 1,166 при средней оценке индикаторов β 0 логит. Вычислены матрицы оценок ответов в представлении «оценки» и «вероятности».

На основании одновыборочного критерия Колмогорова – Смирнова подтверждена гипотеза о нормальности распределения латентных переменных (статистика критерия 0,066 для переменной θ и 0,116 для переменной β).

Сопоставлены первичные балльные оценки КЖ пациентов, полученные классическим аддитивным методом суммирования первичных баллов по пунктам (пациентам) опросника, и показатели, рассчитанные на основании теории латентных переменных. Коэффициент



Индикатор 1. Обозначения латентных переменных β , δ . Mathcad 15.0.

Рис. 18. Кривые распределения категорий для политомической переменной (0, 1, 2, 3)

корреляции Пирсона составил 0,93 (-0,97). Показатель корреляции, рассчитанный между модельными вероятностями, определенными по формуле для логистической функции, и балльными показателями КЖ, – 0,95. Впервые предложена интерпретация латентных переменных в медицине на основании концепции силового поля К. Левина. Качество жизни больных следует рассматривать как динамический баланс двух противоположно направленных систем сил, при этом латентная переменная β определяет влияние негативных патогенных факторов на субъективную оценку самочувствия больного, переменная θ – защитные адаптационно-компенсаторные возможности организма до лечения и эффективность терапевтического или другого лечебного воздействия после лечения и реабилитации. ☺

Литература

1. Муслев С.А., Маслак А.А., Арутюнов С.Д. и др. Анализ параметров качества жизни стоматологических больных с помощью современной теории тестирования. Научное обозрение. Биологические науки. 2021; 4: 50–66.
2. Муслев С.А., Лапшихина Е.А., Кобзев Д.С. Упругость и гиперупругость урогенитальных тканей человека и животных. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (25): 6–24.
3. Аниканова Е.В., Генс Г.П., Колонтарев К.С., Муслев С.А. Метод электрохимического лизиса в онкологической практике (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2021; 20 (3): 124–133.
4. The International Agency for Research on Cancer. Prostate Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. Summary. Globocan, 2010. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/prostate.asp>.
5. Фомкин Р.Н., Фомкина Д.Н., Бахарев Е.М. Сравнительная оценка качества жизни после лечения локализованного рака простаты с помощью HIFU-абляции и радикальной простатэктомии. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013; 3 (3): 781.
6. Бессмертных Д.В., Павлова Т.В. Оценка качества жизни больных раком предстательной железы. Научные ведомости. 2009; 12 (67): 68–70.
7. Маслак А.А. Теория и практика измерения латентных переменных в образовании: монография. М.: Юрайт, 2016.
8. Rasch Models in Health. Ed. K.B. Christensen, S. Kreiner, M. Mesbah. First published 2013 in Great Britain and the United States by ISTE Ltd and John Wiley & Sons, Inc. 368.
9. Van Andel G., Bottomley A., Fossa S.D., et al. An international study of the EORTC QLQ – PR25: a questionnaire for assessing the health related quality of life of patients with prostate cancer. Eur. J. Cancer. 2008; 44: 2418–2424.
10. Arraras J.I., Villafranca E., de la Vega F.A., et al. The EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30 (version 3.0). Validation study for Spanish prostate cancer patients. Arch. Esp. Urol. 2008; 61: 949–954.
11. Arraras J.I., Villafranca E., de la Vega F.A., et al. The EORTC quality of life questionnaire for patients with prostate cancer: EORTC QLQ - PR25. Validation study for Spanish patients. Clin. Transl. Oncol. 2009; 11: 160–164.
12. Chie W.C., Yu C.C., Yu H.J. Reliability and validity of the Taiwan Chinese version of the EORTC QLQ-PR25 in assessing quality of life of prostate cancer patients. Urological Science. 2010; 21 (3): 118–125.



13. Fayers P.M., Aaronson N.K., Bjordal K., et al. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). Brussels: EORTC, 2001.
14. Bezruczko N. Rasch measurement in health sciences. Maple Grove, Minnesota, 2005.
15. Chang Y.J., Liang W.M., Wu H.C., et al. Psychometric evaluation of the Taiwan Chinese version of the EORTC QLQ-PR25 for HRQOL assessment in prostate cancer patients. Health and Quality of Life Outcomes. 2012; 10: 96.
16. Шкала Глисона при раке предстательной железы. <https://www.prostatecenterurope.ru/chavo/shkala-gilsona>.
17. Широкопад В.И., Штевнина Ю.И., Швырев С.Л. и др. Использование технологии автоматизированной оценки качества жизни больных в клинической практике онкоурологического отделения. Онкоурология. 2011; 122 (3): 121–128.
18. Лапшихина Е.А., Муслов С.А. Исследование качества жизни больных раком предстательной железы и психометрические свойства опросника EORTC QLQ-PR25. Научное обозрение. Медицинские науки. 2021; (4): 16–31.
19. Cho E., Kim S. Cronbach's coefficient alpha: well known but poorly understood. Organizational Research Methods. 2015; 18 (2): 207–230.
20. Dehesh T., Zare N., Jafari P., Sagheb M.M. Psychometric assessment of the Persian version of the Ferrans and Powers 3.0 index in hemodialysis patients. Int. Urol. Nephrol. 2014; 46: 1183–1189.
21. Chiu E.C., Hsueh I.P., Hsieh C.H., Hsieh C.L. Tests of data quality, scaling assumptions, reliability, and construct validity of the SF-36 health survey in people who abuse heroin. Journal of the Formosan Medical Association. 2014; 113 (4): 234–241.
22. Расчет надежности по формуле Рюлона. URL: <https://cyberpedia.su/3x2f8e.html>.
23. Аванесов В.С. Три источника становления метрической системы Георга Раша (RM). Педагогические измерения. 2004; 1: 15–21.
24. Осипов С.А., Маслак А.А. Оценивание параметров модели Раша методом парных сравнений. В сб.: Теория и практика измерения компетенций и других латентных переменных в образовании. Материалы XV (3–5 февраля 2011 г.) и XVI (1–3 июля 2011 г.) всероссийских (с международным участием) научно-практических конференций. Славянский-на-Кубани государственный педагогический институт, 2011: 65–72.
25. Секей Г. Парадоксы в теории вероятностей и математической статистике. М.: Мир, 1990.

Study of the Quality of Life of Prostate Cancer Patients Using the EORTC QLQ-PR25 Questionnaire, Classical and Modern Testing Theory

S.A. Muslov¹, E.A. Lapshikhina², A.A. Maslak³, A.A. Korneev¹, N.V. Zaitseva¹, S.S. Pertsov¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² City Clinical Oncological Hospital No. 1, Moscow

³ Kuban State University, Krasnodar

Contact person: Sergey A. Muslov, muslov@mail.ru

The search for new approaches to the study of the quality of life of patients with malignant tumors of the urinary system plays an important role both in clinical studies and in the daily practice of oncurological departments. Based on the quality of life (QoL) questionnaire of the European Organization for Research and Treatment of Cancer EORTC QLQ-PR25, the QoL of patients at the initial admission was studied in detail. The objects were patients with histologically confirmed prostate cancer (n = 100) who were under observation in the City Clinical Hospital No. 40 DZ of Moscow from October 2020 to December 2021. The analysis was carried out using the classical testing theory (CTT) and the theory of latent variables, which is based on the metric model of G. Rush. The ILP dialog system was used – a Russian-language analogue of the RUMM and Winsteps software. The Cronbach's alpha coefficient of the data was 0.81, the discriminativity of the questionnaire was 0.31, the success of scaling was 100%, the integral QoL level of patients was 79.46 (CTT) and 76.24% (ILP). Descriptive statistics of test results were obtained, indicators (estimates, standard deviation SD, chi-squared statistics, P (chi-squared), characteristic curves, distribution curves of categories and their thresholds), as well as objects (scores, estimates, standard error of the mean SEM), the location of indicators and objects, the correspondence of experimental data to the theoretical model were studied. The matrices of response ratings in the “categories” and “indicators” view are calculated. The “raw” scores of patients QoL obtained by the classical additive method by summing up scores on the questionnaire items (patients) and indicators calculated on the basis of the theory of latent variables are compared. The Pearson correlation coefficient was 0.93 (-0.97). The interpretation of latent variables from the standpoint of K. Levin's force field concept is proposed.

Key words: prostate, cancer, quality of life, EORTC QLQ-PR25, latent variables, Rasch model

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.

Локальная цитокиноterapia в комплексном лечении хронического простатита

И.А. Тюзиков, к.м.н., проф.¹, Е.А. Греков², А.В. Смирнов³

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

Для цитирования: Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Локальная цитокиноterapia в комплексном лечении хронического простатита. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (27): 26–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-27-26-38

С учетом современной концепции нейроиммуноэндокринологии, согласно которой в организме на всех уровнях регуляции происходит тесное взаимодействие сигнальных молекул нервной, иммунной и эндокринной систем, иммунная дисфункция (прежде всего хроническое субклиническое воспаление), опосредованная различными нарушениями баланса специфических сигнальных молекул – цитокинов, играет критически важную роль в патогенезе большинства заболеваний, а изучение патогенеза изменений иммунного (цитокинового) статуса при различной патологии открывает новые возможности ее патогенетической профилактики и терапии. В настоящее время все более широкое применение находят патогенетические препараты, терапевтические эффекты которых осуществляются посредством восстановления нарушенных цитокиновых взаимодействий (цитокиноterapia). В обзорной статье на основе результатов современных клиничко-экспериментальных исследований рассматриваются патогенетическая роль и возможности фармакотерапевтической коррекции нарушений иммунной функции и цитокинового дисбаланса (локальная цитокиноterapia) при хроническом простатите. На примере препарата Суперлимф убедительно показано, что локальная цитокиноterapia повышает эффективность комплексного лечения данного заболевания за счет нормализации местного иммунного статуса, уменьшения выраженности воспалительной реакции и улучшения репаративных процессов в предстательной железе, что позволяет уменьшить частоту рецидивов и репродуктивных осложнений хронического простатита.

Ключевые слова: хронический простатит, субклиническое хроническое воспаление, цитокины, антимикробные пептиды, цитокиноterapia

Введение

В современной медицине при рассмотрении универсальных механизмов патогенеза заболеваний человека широко используется интегративная концепция нейроиммуноэндокринологии, согласно которой фундаментальной основой нормальной физиологии организма и превентивных терапевтических стратегий является обеспечение гармоничного взаимодействия между нервной, иммунной и эндокринной системами регуляции в течение всей жизни человека, которое получило название «ключевой треугольник гомеостаза» [1–3] (рис. 1).

При этом общеизвестно, что сигнальными молекулами нервной системы являются нейротрансмиттеры, иммунной системы – цитокины, а эндокринной системы – гормоны. В этой связи роль иммунной системы (иммунокомпетентных клеток) и ее соответствующих сигнальных молекул (цитокинов) с точки зрения универсальных регуляторных механизмов в норме и при различной патологии человека представляется одной из самых критических, поскольку иммунологические дисфункции, опосредованные различными нарушениями баланса специфических сигнальных молекул – цитокинов, играют критически важную роль

в патогенезе большинства заболеваний, а изучение патогенеза нарушений иммунного (цитокинового) статуса при различной патологии открывает новые возможности их патогенетической профилактики и терапии [4, 5].

Цитокины: общие механизмы действия и классификация

Первыми иммунокомпетентными клетками, мигрирующими в очаг любого воспаления, являются нейтрофилы. Процесс их миграции сложный и зависит от целого ряда факторов, но ключевую роль в его механизмах играет тесное взаимодействие нейтрофилов с эндотелиальными клетками, опосредуемое молекулами клеточной адгезии. Активированные мононуклеарные фагоциты являются основными клетками, секретирующими эффекторные молекулы воспаления (метаболиты арахидоновой кислоты, лейкотриены, тромбоксаны, простагландины, а также компоненты комплемента и высокоактивные цитокины), индукцию выработки которых могут вызывать любые инфекционные и неинфекционные агенты (травма, токсины, инфекция). Кроме нейтрофилов, способностью секретировать цитокины обладают клетки практически всех типов: лимфоциты, моноциты, макрофаги, клетки эпителия, эндотелия, фибробласты, адипоциты и другие, но преобладающими их продуцентами являются хелперные Т-клетки и макрофаги [6].

Цитокины – это общее название класса данных веществ, включающего лимфокины (цитокины, продуцируемые лимфоцитами), монокины (цитокины, продуцируемые моноцитами), хемокины (цитокины с хемотаксической активностью) и интерлейкины (ИЛ) (цитокины, продуцируемые одним лейкоцитом и действующие на другие лейкоциты). По химической структуре цитокины являются полипептидами, часто гликозилированными, с молекулярной массой от 8 до 80 кД, а с функциональной точки зрения они представляются универсальными регуляторами практически всех клеточных функций (рост, дифференцировка, пролиферация, апоптоз). Обычно разные типы клеток секретируют один и тот же цитокин или один цитокин действует на несколько разных типов клеток (механизм плейотропии). Выработка цитокинов чаще всего носит каскадный характер, поскольку один цитокин стимулирует клетки-мишени вырабатывать дополнительные цитокины, которые могут действовать синергически или антагонистически по отношению друг к другу [7].

Действие цитокинов осуществляется через высокоаффинные и высокоспецифические рецепторы на мембране клетки-мишени различными путями: аутокринным (на клетку, синтезирующую и секретирующую данный цитокин), паракринным (на клетки, расположенные вблизи клетки-продуцента, например, в очаге воспаления или в лимфоидном органе) и эндокринным (дистанционно на клетки любых органов и тканей после попадания цитокина в системную циркуляцию) [7].

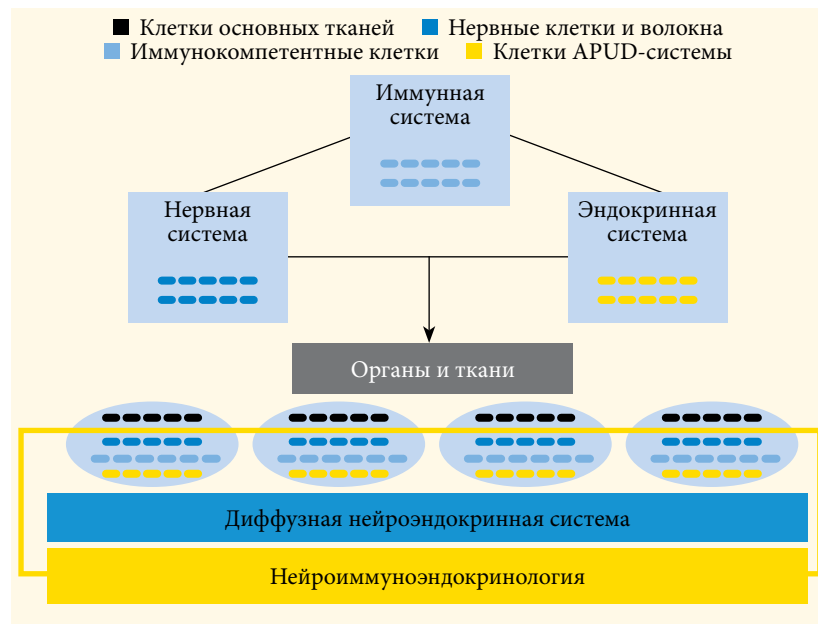


Рис. 1. Взаимодействие нервной, иммунной и эндокринной систем регуляции функций организма (нейроиммуноэндокринология) – ключевой треугольник гомеостаза (адаптировано из [1])

При этом цитокиновая сеть регуляции является тем коммуникатором, который осуществляет связь между нейроэндокринной, иммунной, кроветворной и другими системами в процессе их вовлечения в формирование единой адаптивной реакции организма [8].

В настоящее время описано несколько основных классов цитокинов: ИЛ, фактор некроза опухоли (ФНО), колониестимулирующий фактор, интерфероны (ИФН), молекулы межклеточной адгезии, интегрины, селектины, противомикробные пептиды (магаинины, цекропины, бомбинины, дефензины, кателицидины и протегрины) [8].

В зависимости от характера воздействия на воспалительный процесс цитокины условно подразделяются на регуляторы воспалительных реакций и регуляторы иммунного ответа. В свою очередь, первый класс подразделяется на провоспалительные цитокины (обеспечивают активацию воспалительного процесса – ИЛ 1–5, 7–9, 12, 14–18, 20, 33; ФНО-α, или кахектин; ИФН-γ и др.) и противовоспалительные цитокины (ограничивают развитие воспаления – ИЛ 4, 6, 10, 11, 13, трансформирующий фактор роста-β (ТФР-β)), а регуляторы иммунного ответа, соответственно, на регуляторы клеточного иммунитета (ИЛ 1, 2, 10, 12; ТФР-β; ИФН-γ) и регуляторы гуморального иммунитета (ИЛ 4, 5, 6, 10, 13) [8, 9].

В целом следует отметить, что с учетом полифункционального механизма действия большинства цитокинов вопросы их классификации до сих пор достаточно сложны. Вместе с тем именно баланс между этими типами цитокинов в норме обеспечивает наиболее выраженные и пластичные приспособительно-адаптивные

реакции системного и органного уровней, поддерживая течение любого воспалительного процесса в рамках физиологически потребного и адекватного диапазона, в противном случае системная или локальная воспалительная реакция приобретает характер патологической и становится склонной к длительной персистенции и прогрессированию [10]. Все цитокины обладают многогранными физиологическими эффектами, в целом обеспечивающими контроль клеточных взаимодействий при воспалении. Они регулируют миграцию клеток в очаг воспаления, их активацию и апоптоз. Воспалительная реакция инициируется вследствие активации тканевых макрофагов и секреции ими провоспалительных цитокинов [10].

Так, ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , продуцируемые активированными макрофагами и моноцитами, являются одними из ключевых игроков во врожденном иммунном ответе и поражают практически все клетки и органы, являясь при этом основным патогенным медиатором аутовоспалительных, аутоиммунных, инфекционных и дегенеративных заболеваний. Они играют важную роль в координации местного и системного воспаления, вызывая воспаление и индуцируя экспрессию других провоспалительных генов, таких как циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) и другие цитокины или хемокины. ИЛ-1 β является самым мощным известным эндогенным пирогеном и участвует в повреждении тканей и системных симптомах сепсиса и ряда воспалительных заболеваний. Поэтому ИЛ-1 является ранней мишенью в терапии целого ряда заболеваний [11].

ИЛ-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. Индукторами синтеза ИЛ-6 служат ИЛ-1, ФНО- α , колониестимулирующие факторы, а ингибиторами его синтеза – ИЛ 4, 10, 13,

эндотоксины и ИФН- γ . ИЛ-6 имеет широкий спектр биологической активности и действует на различные типы клеток, участвуя в процессах их дифференцировки, выживаемости, апоптоза и пролиферации. Он не только участвует в воспалительных и инфекционных реакциях, но и регулирует метаболические, регенеративные и нервные процессы. ИЛ-6 тесно связан с индукцией и поддержкой аутоиммунных процессов через модуляцию В-клеток и дифференцировку Th17-клеток. При классической передаче сигналов ИЛ-6 стимулирует клетки-мишени через связанный с мембраной рецептор ИЛ-6, который при связывании лиганда активирует белок сигнального рецептора gp130 [12].

ФНО- α (кахектин) является одним из ключевых цитокинов, который оказывает мощное провоспалительное действие и играет важную роль в патогенезе тканевого повреждения, обладая широким спектром биологического действия. Клетками-мишенями для ФНО- α являются макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, Т- и В-лимфоциты, опухолевые клетки, эндотелиальные клетки и т.д. [13].

Иммунная дисфункция и нарушения баланса цитокинов при хроническом простатите

Согласно современной точке зрения, вне зависимости от характера патологического фактора, запускающего воспалительный процесс инфекционной или неинфекционной природы в предстательной железе, важную роль в его запуске и поддержании играет каскад патологических иммунологических клеточных реакций, опосредованных цитокинами – ключевыми информационными молекулами иммунной системы, регулируемыми межклеточными взаимодействиями и определяющими стимуляцию или подавление роста клеток, их дифференцировку и функциональную активность [14–17].

С иммунологической точки зрения предстательная железа является иммунопривилегированным органом, поскольку несмотря на то, что в ней сравнительно слабо развита система афферентных лимфатических сосудов, а секрет предстательной железы обладает сравнительно невыраженными иммуносупрессивными свойствами, тем не менее железа способна к развитию активного иммунного ответа с вовлечением в патологический процесс различных цитокинов, что не только является триггером для персистенции в ней стойких очагов латентного воспаления, но и существенно повышает риски развития злокачественных опухолей предстательной железы (рис. 2) [18, 19].

Цитокины, являясь молекулами короткодистантного действия, при иммунном ответе или в начальной стадии воспаления практически не поступают в кровоток, вот почему в сыворотке крови их часто определяют в очень низких концентрациях [20, 21]. Напротив, в биологических жидкостях, в частности в моче или секрете предстательной железы, цитокины выявляют в повышенных концентрациях даже у относительно здоровых лиц, но их уровень, безусловно, еще больше

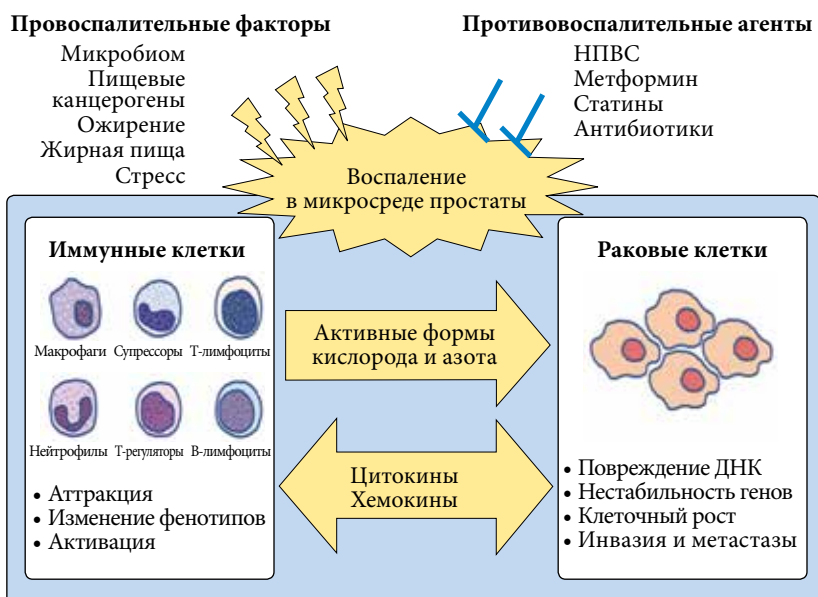


Рис. 2. Цитокин-опосредованные механизмы взаимосвязи хронического воспаления и канцерогенеза в предстательной железе (адаптировано из [19])

повышается при наличии в предстательной железе любого очага воспаления [22–25].

Роль дисбаланса цитокинов в патогенезе хронического простатита к настоящему времени убедительно продемонстрирована как в экспериментальных моделях заболевания [26–29], так и в многочисленных клинических исследованиях, которые показали, что любое воспаление в предстательной железе индуцирует выработку различных провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, вызывают экспрессию других активных молекул, прежде всего противовоспалительных цитокинов и хемокинов, привлекающих нейтрофилы в зону воспаления [30–35].

При этом в макрофагах одновременно индуцируется синтез NO-синтазы и ЦОГ-2, что приводит к активации патологического каскада арахидоновой кислоты, нарушениям обмена вегетативных медиаторов (биогенных аминов) и увеличению синтеза медиаторов воспаления (простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов) в ткани предстательной железы [36]. Снижающийся на этом фоне в простатическом секрете уровень противовоспалительных цитокинов и β -эндорфинов может объяснять, по данным ряда авторов, появление болевого синдрома у пациентов с хроническим простатитом [37, 38].

В ряде исследований показано, что более высокие средние уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-3) выявляются в семенной плазме больных хроническим простатитом по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин, а у пациентов с хроническим простатитом категорий IIIA и IV определялся более высокий уровень ИЛ-8 по сравнению со здоровыми добровольцами, но при этом не было выявлено прямой достоверной корреляции между его уровнем и лейкоцитозом простатического секрета [39–41].

R.V. Nadler и соавт. (2000) показали, что уровень ИЛ-1 и ФНО- α увеличен в секрете предстательной железы у 90% пациентов с хроническим простатитом категории IIIA и латентным простатитом категории IV, в то время как при хроническом простатите категории IIIB и в группе здоровых мужчин подобных изменений не выявлено, что, по мнению авторов, может иметь дифференциально-диагностическое значение для уточнения категории хронического простатита [41].

По данным Ю.А. Бобкова и соавт. (2000), у больных хроническим простатитом уровень ИЛ-8 в простатическом секрете или семенной жидкости достоверно выше, чем у здоровых мужчин, при этом его уровень в крови практически не изменяется, в связи с чем авторы рекомендуют использовать уровень ИЛ-8 в дериватах предстательной железы как более объективный маркер выраженности воспалительного процесса [42].

А.А. Тотолян и соавт. (2001) провели измерение уровней ИЛ-8 в эякуляте, секрете предстательной железы и сыворотке крови 60 больных латентным хроническим простатитом, которые оказались достоверно выше, чем у здоровых мужчин, при этом повышенные уровни

ИЛ-8 в секрете предстательной железы и эякуляте коррелировали с другими маркерами воспаления, что, по мнению авторов, может свидетельствовать о степени активности хронического простатита. Отсутствие связи между уровнем ИЛ-8 в эякуляте и секрете предстательной железы, а также большая дисперсия этого маркера позволяют использовать его как критерий для диагностики в сочетании с другими показателями местного иммунитета [43].

L.J. Miller и соавт. (2002) в своем исследовании продемонстрировали, что уровни ИФН- γ , ИЛ-2 и ИЛ-10 в спермоплазме пациентов с хроническим простатитом значительно выше нормы, а уровень ИЛ-10 достоверно коррелирует с показателями качества жизни и тяжестью симптоматики хронического простатита [44]. Они же установили, что уровень фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF) в спермоплазме был прямо пропорционален тяжести болевого синдрома и уровню ИЛ-10, в то время как уровень ИЛ-6 был обратно пропорционален выраженности болевых симптомов по шкале рейтинга боли Макгилла. Авторы пришли к выводу, что NGF и цитокины, регулирующие воспаление, играют важную роль в патогенезе болевого синдрома при хроническом простатите [44].

Некоторые исследователи выявили высокие (по сравнению с группой контроля) уровни ИЛ-6 и (или) ИЛ-8 в секрете предстательной железы у 85,5% больных хроническим простатитом, в то время как повышенный лейкоцитоз секрета наблюдался только в 48% случаев, но при этом имелась корреляционная связь между уровнем данных цитокинов и выраженностью симптомов заболевания по шкале NIH-CPSI [46]. Кроме того, несмотря на повышенный уровень ИЛ-8 в спермоплазме больных хроническим простатитом по сравнению со здоровыми мужчинами и его достоверную корреляцию с выраженностью симптомов заболевания по шкале NIH-CPSI, его уровень в моче достоверного повышения не претерпевает, что позволяет некоторым авторам рекомендовать определение уровня ИЛ-8 в эякуляте как достоверный лабораторный маркер хронического простатита [46].

Напротив, другие исследователи, несмотря на установление более высоких уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 и более низких уровней ИЛ-2 и ИЛ-10 в секрете предстательной железы у больных хроническим простатитом в отличие от здоровых мужчин, никаких корреляций между категорией хронического простатита по классификации NIH-CPSI и уровнями цитокинов не выявили [47, 48]. Однако S.P. Li и соавт. (2006) описали достоверную корреляцию между уровнем ИЛ-8 в эякуляте и секрете предстательной железы и количеством лейкоцитов в секрете предстательной железы у больных хроническим простатитом [49], а X.G. Ding и соавт. (2006) показали важную патогенетическую роль цитокинов ИФН- γ и TGF- β , уровни которых значительно повышаются в секрете предстательной железы при хроническом абактериальном простатите, и рекомендуют их определение в качестве объективного параметра заболевания [50].

В отечественной литературе А.В. Вирысов (2007) одним из первых в своей диссертационной работе показал, что такие цитокины, как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, не определяются в высоких концентрациях в сыворотке крови у больных хроническим бактериальным простатитом и хроническим абактериальным простатитом/синдромом хронической тазовой боли воспалительного характера [51]. Кроме того, ФНО- α также не выявлен в эякуляте больных, в то же время в эякуляте у этих групп больных повышены уровни ИЛ-6 и ИЛ-8, однако диагностически значимым является только ИЛ-6, повышение уровня которого выше 13 пкг/мл в эякуляте является показанием к назначению иммуноотропной терапии [51].

При исследовании эякулята у больных хроническим бактериальным и абактериальным простатитом Е.В. Репин (2009) выявил цитокиновый дисбаланс, проявляющийся относительным преобладанием противовоспалительных цитокинов над провоспалительными и снижением содержания секреторного IgA, поэтому при обследовании пациентов автор рекомендует выявлять иммунные нарушения в виде определения CD3⁺-, CD16⁺/CD56⁺-, CD95-субпопуляций лимфоцитов, С4-компонента комплемента, циркулирующих иммунных комплексов в крови и цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-3 в эякуляте [52].

По данным Р.А. Садретдинова и соавт. (2015), уровень ИЛ-8 в эякуляте соматически здоровых мужчин оказался достоверно ниже, чем у больных хроническим бактериальным и абактериальным простатитом, но при бактериальной форме заболевания содержание ИЛ-8 оказалось в 2,5 раза выше, чем при абактериальном простатите, при котором уровень ИЛ-8 в крови в период ремиссии снижался, оставаясь при этом статистически значимо выше показателей не только в группе соматически здоровых лиц, но и в группе больных бактериальным простатитом после лечения. Авторы предлагают определение ИЛ-8 в эякуляте как индикатора активности воспалительного процесса в предстательной железе [53].

И.С. Шорманов и соавт. (2017, 2018) в параллельных клинико-экспериментальных исследованиях (90 мужчин с хроническим простатитом категории IIIВ и 50 беспородных половозрелых здоровых самцов белых крыс с экспериментальной моделью хронического абактериального простатита) установили, что существенные и в целом однонаправленные нарушения цитокинового обмена при хроническом простатите категории IIIВ выявлялись и в клинической, и в экспериментальной группах как в системном кровотоке, так и в предстательной железе. Степень нарушений на органном уровне оказалась достоверно более выраженной ($p < 0,05$). Было показано, что при данной форме заболевания в секрете и гомогенатах предстательной железы на фоне повышения концентрации провоспалительного ИЛ-8 развивался дефицит противовоспалительного ИЛ-10, уровень которого находился в достоверной обратной связи с индексом боли по шкале NIH-CPSI-QL, в связи с чем низкий уровень ИЛ-10 в секрете

предстательной железы может рассматриваться как неблагоприятный серологический предиктор и маркер более выраженной боли при хроническом простатите категории IIIВ [54–56].

Целью исследования Т.Р. Huang и соавт. (2018) было изучение дифференциальной экспрессии 40 медиаторов воспаления у 80 пациентов с хроническим простатитом, в том числе у 40 пациентов с простатитом категории IIIА и 40 пациентов с простатитом категории IIIВ, группу контроля составили 20 здоровых мужчин. Исследование показало, что экспрессия ИЛ-8 и ИЛ-1 была заметно выше в группах больных категории IIIА и IIIВ, чем в контрольной группе. Экспрессия ИЛ-8 и ИЛ-1 в группе IIIА была выше, чем в группе IIIВ. Экспрессия ИЛ-8 и ИЛ-1 отрицательно коррелировала с показателями по шкале МИЭФ-5 как у пациентов IIIА, так и у пациентов IIIВ, поэтому уровни ИЛ-8 и ИЛ-1 являются возможными индикаторами для клинической диагностики хронического простатита и оценки эректильной функции у пациентов [57].

Во многих современных исследованиях показано, что дисфункция Т-регуляторных (Т-reg) и Т-хелперных-17 (Th-17) клеток, аномальная регуляция Т-хелперных-1 (Th-1) и Т-хелперных-2 (Th-2) клеток, макрофагов и связанных с ними цитокинов может выступать в качестве ключевых активаторов хронического простатита и рака предстательной железы [58–62].

Согласно результатам недавнего метаанализа, основанного на поиске в базах PubMed, Web of Science, Cochrane library и EMBASE до 10 апреля 2020 г. и включившего в себя 24 клинических рандомизированных и 10 экспериментальных исследований, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 были теми основными четырьмя иммунными медиаторами, уровень которых повышался в большинстве образцов, полученных от пациентов с хроническим простатитом и в его лабораторных моделях. Скорректированный анализ показал, что предвзятости публикаций не существовало, а анализ чувствительности показал, что результаты были стабильными. Согласно выводу авторов метаанализа, иммунные цитокин-опосредованные реакции играют важную роль в патогенезе хронического простатита, способствуя персистенции внутрипростатического воспаления [63].

Более того, L. Chen и соавт. (2021) сообщают о том, что, с одной стороны, иммунные медиаторы, включая ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- γ , ФНО- α и иммуноглобулины, существенно повышаются в секрете предстательной железы и семенной жидкости мужчин с хроническим простатитом, а с другой – уровень Т-клеток памяти (Th-1, Th-17, Th-22) одновременно увеличивается в периферической крови этих пациентов, у которых также выявляются специфические к антигенам предстательной железы аутореактивные Т-клетки. Эти находки, по мнению авторов, позволяют с высоким уровнем достоверности предполагать аутоиммунный характер патогенеза хронического простатита [64].

Патогенетическое обоснование локальной цитокинотерапии в комплексном лечении хронического простатита

Сложности лечения хронического простатита в настоящее время хорошо известны [65]. Так, наиболее изученные фармакологические методы лечения заболевания сегодня включают антибиотики, α -1-адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные и иммуномодулирующие средства, фитотерапию, ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа, гормональные препараты, нейромодулирующие средства и антидепрессанты. Наиболее изученные немедикаментозные методы лечения включают физиотерапию тазового дна, разблокировку миофасциальной триггерной точки, иглоукалывание и электроакупунктуру, психологическую поддержку и биологическую обратную связь, а также электрокорпоральную ударно-волновую терапию и местную термотерапию [66].

Во всеобъемлющем обзоре 28 опубликованных рандомизированных клинических исследований с 1998 по 2014 г. G. Magistro и соавт. (2016) обобщили результаты исследований с антибиотиками, α -блокаторами, противовоспалительными и иммуномодулирующими веществами, гормонами, фитотерапевтическими средствами, нейромодуляторами и физическим лечением и пришли к выводу, что ни один из эффективных монотерапевтических вариантов не был полезен для всех пациентов с хроническим простатитом [67].

Сегодня приходится констатировать ограниченные возможности антимикробной химиотерапии хронических инфекционных простатитов в силу продолжающегося мирового роста антибиотикорезистентности большинства патогенов человека, и особую тревогу вызывает быстрое глобальное распространение бактерий с множественной и пан-устойчивостью (также известных как «супербактерии»), вызывающих инфекции, которые не поддаются лечению существующими противомикробными препаратами, такими как антибиотики [68]. Другим аспектом проблемы лечения инфекционно-воспалительных заболеваний предстательной железы является тот факт, что после эрадикации возбудителя из ткани органа в нем остаются персистировать анатомические повреждения и функциональные дефициты, которые антибиотики не способны ликвидировать в принципе в силу отсутствия у них соответствующих механизмов действия.

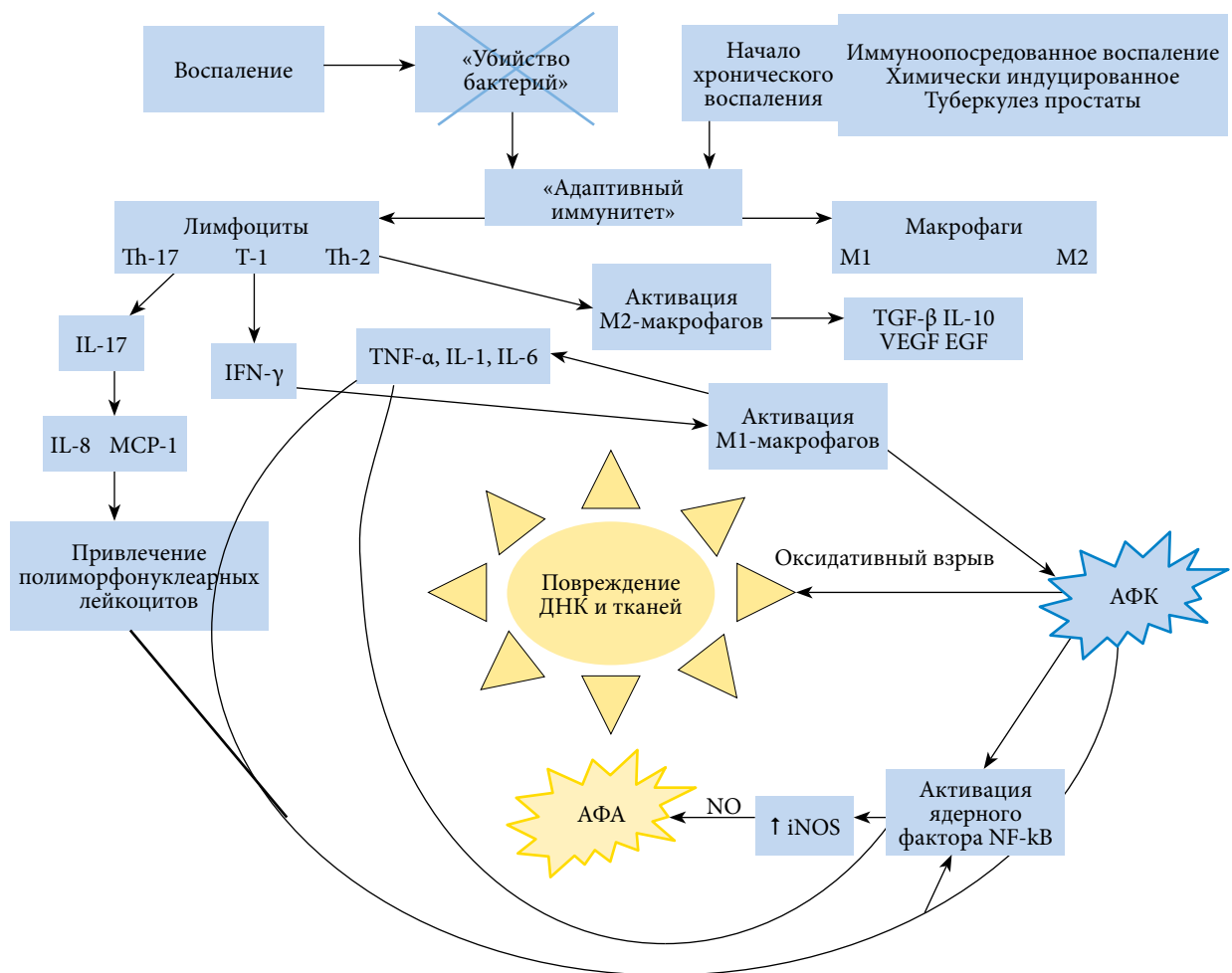
В то же время задача лечения хронического простатита состоит не только в эрадикации патогенов из ткани предстательной железы, но и в предотвращении поствоспалительного фиброза и склероза ее тканей, которые приводят к нарушениям репарации, заживления и функциональным дефицитам в органе. При этом в процессе развития фиброза и склероза после перенесенной атаки инфекционного воспаления ткани предстательной железы испытывают дальнейшее патологическое ремоделирование и функциональную перестройку, что, в свою очередь,

приводит к стойкой утрате функций органа, персистенции и прогрессированию в нем хронического воспаления, стойкой хронизации очагов инфекции с образованием биопленок и зачастую созданию условий для перерождения (метаплазия, дисплазия) и малигнизации клеток (рак) [70]. Поэтому наряду с активной и целенаправленной борьбой с инфекцией в предстательной железе крайне важно, чтобы в процессе лечения создавались условия для правильной модуляции процессов заживления и восстановления поврежденных тканей с первоначальной структурой и функцией [71].

Однако после микробиологической эрадикации возбудителя из простатического секрета после курса антибактериального лечения воспаление в предстательной железе продолжает персистировать, но уже приобретает характер неинфекционного (асептического, или цитокинового), что сопровождается выработкой высоких количеств провоспалительных цитокинов и гиперпродукцией активных форм кислорода с последующей активацией ядерного белка NF- κ B и экспрессией генов, кодирующих фактор роста фибробластов (FGF), TFP- β , ИФН- γ , iNOS, что приводит к дополнительному повреждению клеток и тканей предстательной железы. Так возникают новые клеточно-тканевые альтерации по причине индуцирования и прогрессирования в простате на фоне воспаления свободнорадикальных реакций и хронического субклинического воспаления, опосредованного цитокинами, которые чаще всего остаются за кадром стандартной диагностики и лечения различных форм хронического простатита и во многом обуславливают неэффективность проводимой традиционной комплексной фармакотерапии [72] (рис. 3). Поэтому в настоящее время следует пытаться максимально оптимизировать терапию хронического простатита с целью повышения ее эффективности, и сегодня имеются все предпосылки для более широкого клинического применения регуляторов цитокинового обмена (цитокиновой терапии), основой которых стали картирование их генов, фармакологический синтез, определение клеток-продуцентов и клеток-мишеней, установление их критической роли в физиологических и патофизиологических процессах организма.

В современной клинике цитокины чаще всего используются с диагностической целью и в комплексной терапии и профилактике многих заболеваний человека (цитокинотерапия и цитокинопрофилактика) [73].

В настоящее время в нашей стране цитокинотерапия находит все более широкое применение во многих областях клинической медицины: онкологии, хирургии, гинекологии, урологии, эндокринологии, педиатрии, ревматологии, инфектологии, фтизиатрии, пульмонологии, неврологии, офтальмологии, оториноларингологии и многих других, в том числе с целью иммуностимуляции, которая необходима при многих заболеваниях, особенно протекающих с развитием вторичного иммунодефицита [74–77].



Примечание. IL-1 – интерлейкин-1; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; IL-10 – интерлейкин-10; IL-17 – интерлейкин-17; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; IFN-γ – интерферон-γ; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; TGF-β – трансформирующий фактор роста β; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; EGF – эпидермальный фактор роста; iNOS – индуцибельная NO-синтаза; АФК – активные формы кислорода; АФА – активные формы азота.

Рис. 3. Остаточные (резидуальные) цитокиновые нарушения в предстательной железе после микробиологической эрадикации возбудителя при ее воспалительных заболеваниях (адаптировано из [72])

Одной из потенциально наиболее эффективных и перспективных опций современной цитокиноterapiи является применение особого класса природных цитокинов – антимикробных пептидов (АМП), которые в последние годы вызывают повышенный интерес ученых, врачей и фармацевтических компаний благодаря их высокому терапевтическому потенциалу. Это низкомолекулярные белки с широким спектром антимикробной и иммуномодулирующей активности в отношении инфекционных бактерий (грамположительных и грамотрицательных), вирусов и грибов. Неспособность микроорганизмов выработать устойчивость к большинству АМП сделала их эффективным продуктом, который может значительно повлиять на новую эру противомикробных препаратов. В дополнение к этому АМП также демонстрируют повышенную эффективность, высокую специфичность, снижение лекарственного взаимодействия, низкую

токсичность, биологическое разнообразие и прямые выраженные эффекты. Более 60 АМП уже поступили на фармацевтический рынок, и несколько сотен новых терапевтических АМП находятся в стадии доклинической и клинической разработки [78–80]. В отличие от классических антибиотиков, которые обычно действуют путем ингибирования синтеза клеточной стенки или синтеза ДНК, РНК и белков, большинство АМП проникаемы для микробных мембран, влияя на трансмембранный потенциал и приводя к гибели клеток различными механизмами [81, 82] (рис. 4). АМП уменьшают прикрепление бактериальных клеток к субстрату, разрушают архитектуру биопленки и способны действовать на всех этапах жизнедеятельности биопленки, нарушают секрецию и/или взаимодействие между внеклеточными полимерами в матриксе, нейтрализуют токсины бактерий и биопленки, а также обладают синергизмом с классическими

антибиотиками [80, 81]. В многочисленных исследованиях также показано, что комбинированное применение антибиотиков/противовирусных препаратов и АМП увеличивает эффективность любой антибактериальной/противовирусной терапии, более того, экзогенная цитокинотерапия способствует увеличению выработки собственных АМП в организме [83–85].

Таким образом, АМП являются первичным фактором врожденной иммунной системы и выполняют роль естественных (природных) антибиотиков. Они представляют собой небольшие катионные молекулы, которые синтезируются фагоцитами и эпителиальными клетками либо конститутивно, то есть постоянно, либо индуцибельно под действием определенных патогенов [85]. Поскольку патогенные бактерии подвержены действию эндогенных АМП, в последнее время АМП стали рассматривать как один из возможных терапевтических агентов против микроорганизмов.

У АМП есть несколько отличительных свойств и уникальных механизмов действия на бактерии, которые создают им преимущество перед существующими антибактериальными препаратами [86]:

- АМП демонстрируют свою активность при низких (микромольных) концентрациях;
- микробиологическая устойчивость к АМП ограничена, так как микробы не могут существенно изменить мишени клеточной стенки или изменить состав клеточной стенки;
- АМП легче проникают сквозь микробные мембраны;
- АМП демонстрируют синергизм с обычными антибиотиками и могут быть спроектированы для усиления их эффекта.

Одним из наиболее изученных и эффективных препаратов АМП для проведения локальной цитокинотерапии в нашей стране является отечественный препарат Суперлимф®, который содержит в своем составе АМП (цитокины) класса протегринов, считающиеся одними из наиболее мощных АМП. Препарат был разработан на кафедре иммунологии РГМУ в 2001 г., а изучение механизмов его действия и клинической эффективности проводится вот уже более 20 лет, в том числе и в настоящее время. Сначала был выведен на рынок препарат Суперлимф® в виде лиофилизата, который длительное время успешно и эффективно применяли для лечения любых видов раневых поверхностей (лиофилизированный порошок для приготовления раствора для местного применения (ампулы) 0,1 мг). В 2004 г. была представлена новая форма препарата Суперлимф® в виде суппозиторий [87].

По составу Суперлимф® представляет собой естественный комплекс природных АМП (цитокинов) – универсальных стимуляторов иммунной системы с активностью фактора, угнетающего миграцию макрофагов, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, трансформирующего фактора роста, секретлируемых лейкоцитами периферической крови свиньи [87].

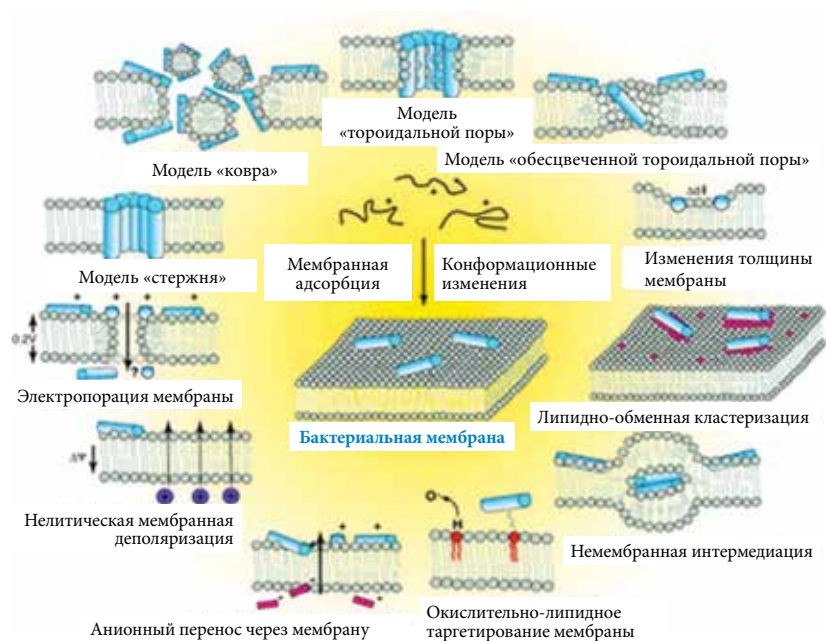


Рис. 4. Известные модели механизма действия антимикробных пептидов (адаптировано из [81, 82]).

Как и все АМП, Суперлимф® обладает выраженным противовирусным и противомикробным действием (угнетает рост *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, его субстанция эффективнее пенициллина и оказывает прямое бактерицидное действие на резистентный к эритромицину штамм *Streptococcus pyogenes*). Препарат стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов) и фагоцитоз, регулирует синтез цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, способствует гибели внутриклеточных инфектантов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, увеличивает активность естественных киллеров. Установлена антикандиозная активность комплекса Суперлимф® в отношении музейных штаммов и клинических изолятов *Candida albicans* и его способность усиливать экспрессию вирусной тимидинкиназы, что приводит к более эффективному лечению ацикловиrom и его аналогами уже в первые 24 часа. Кроме того, Суперлимф® обладает выраженной антиоксидантной активностью, снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов, что крайне важно для полноценного восстановления (саногенеза) структуры и функций поврежденных в результате воспаления клеток и тканей [89–91].

В отечественной литературе имеются убедительные данные о высокой эффективности препарата Суперлимф® при лечении хронического рецидивирующего цистита у женщин, в том числе ассоциированного с урогенитальными инфекциями и гинекологическими заболеваниями [92–94], что позволило ввести препарат в алгоритм лечения и профилактики

хронического цистита у женщин, который используют в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова [95]. Однако применительно к лечению хронического простатита данный препарат упоминается незаслуженно редко, что, очевидно, связано с плохой информированностью урологов о нем.

Вместе с тем, согласно результатам одного из первых российских исследований эффективности комплекса Суперлимф® при воспалительных заболеваниях предстательной железы, лечение больных хроническим бактериальным простатитом фторхинолонами третьего поколения совместно с препаратом Суперлимф® (ректальные свечи по 25 ЕД курсом 10 дней) позволяет сократить сроки терапии до двух недель, а также существенно изменить уровень провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов в эякуляте. Применение антибиотиков совместно с препаратом Суперлимф® позволяет сократить сроки лечения больных хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли воспалительного характера с наличием внутриклеточной инфекции до 10 дней, однако с незначительным изменением уровня провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов в эякуляте. Применение препарата Суперлимф® у больных хроническим абактериальным простатитом/синдромом хронической тазовой боли воспалительного характера эффективно в 72% случаев, помимо этого, данное лечение позволяет существенно изменить уровень провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов в эякуляте [51].

В последние годы стала активно развиваться не только цитокиновая концепция патогенеза хронического простатита, но и концепция хронического простатита, ассоциированного с мужским бесплодием, поскольку патогенетическая связь между данными заболеваниями давно и хорошо известна, но лечение их до сих пор представляет сложную клиническую проблему, в том числе по причине явной недооценки роли цитокинов в регуляции сперматогенеза у мужчин со стороны урологов [96].

В настоящее время убедительно показано, что снижение концентрации противовоспалительных цитокинов в спермоплазме оказывает негативное влияние на качество эякулята. Так, ИЛ-6 и ИЛ-8 влияют на подвижность сперматозоидов, однако не воздействуют на количество живых клеток в эякуляте. Высокий уровень концентрации ИЛ-10 обнаружили только в эякулятах с повышенными показателями концентрации и подвижности сперматозоидов [97]. Эти наблюдения подтверждают результаты исследователей, которые определили коррелятивную связь между уровнем концентрации ИЛ-10 и подвижностью сперматозоидов. Уровни ФНО-α и ИЛ-6 повышены, а уровень вазоэпителиального фактора роста VEGF снижен в семенной плазме мужчин с ожирением, что может повлиять на качество спермы [98].

В этой связи новое исследование Р.И. Овчинникова и соавт. (2022) является весьма показательным и убедительным [99]. Авторы представили результаты клинического исследования 125 мужчин с хроническим простатитом и бесплодием, рандомизированных на две группы: пациенты первой группы получали стандартную стимуляцию сперматогенеза (ССС) в сочетании с цитокинотерапией Суперлимф® 25 ЕД по одной ректальной свече на ночь 20 дней на 1–3-й и на 6–8-й неделях лечения в течение двух месяцев (всего 40 свечей); пациенты второй группы получали только СССР (Триовит, Трентал, Мексидол, Витапрост) в течение двух-трех месяцев. На фоне лечения в первой группе отмечалось преимущественное увеличение активности противовоспалительных цитокинов (ИЛ 4, 10, 13, 17), снижение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-12) в семенной плазме, а во второй – достоверное снижение как провоспалительных (ИЛ 2, 6, 8), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) в семенной плазме. По мнению авторов, вышеописанная комбинация препаратов позволяет быстрее купировать воспаление, восстановить дисбаланс между свободными радикалами и антиоксидантной емкостью эякулята, что, в свою очередь, способствует быстрому восстановлению моторики и устранению дефектов ДНК сперматозоидов. Цитокинотерапия препаратом Суперлимф® приводила к более выраженному положительному влиянию на факторы воспалительного процесса в отличие от пациентов группы контроля, где наблюдалось снижение уровня основных ИЛ [99].

Заключение

В настоящее время мультифакторный патогенез хронического простатита, несмотря на более чем 200-летнюю научную историю изучения заболевания, продолжает активно изучаться. В связи с открытием универсальных механизмов клеточной физиологии и клеточных повреждений с позиций фундаментальной концепции нейроиммуноэндокринологии становится ясно, что патологические реакции, протекающие в ткани предстательной железы при ее воспалении, ничем не отличаются от таковых в любом другом органе, поэтому специалистам в этой области медицины необходимо расширять свои представления о патогенезе хронического простатита, исходя именно из этих позиций. В этой связи роль иммунной системы и ее соответствующих сигнальных молекул (цитокинов) с точки зрения концепции нейроиммуноэндокринологии в патогенезе хронического простатита представляется одной из самых критических, а потому чрезвычайно важных для практической урологии. Новым трендом современной фармакотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний является цитокинотерапия, основанная на применении природных цитокинов класса АМП, которые не только обладают собственно противомикробным эффектом, но и являются многофункциональными факторами иммунной защиты.

Их универсальные механизмы действия в отношении различных возбудителей, способность модулировать иммунный ответ, а также неспособность микроорганизмов формировать факторы резистентности по отношению к АМП создают перспективу использования препаратов на основе АМП в качестве альтернативы антибактериальным препаратам для лечения хронического простатита. В российской урологической практике уже долгие годы доступен уникальный препарат Суперлимф® на основе АМП для проведения локальной цитокинотерапии инфекционно-воспалительных заболеваний уrogenитального тракта, включая хронический простатит. Суперлимф® за все время клинического применения

доказал свою высокую эффективность в отношении хронического субклинического цитокин-опосредованного воспаления как неизменного и ключевого механизма патогенеза хронического простатита, что, безусловно, позволяет рекомендовать его включение в схемы комплексной фармакотерапии хронического простатита для повышения ее эффективности и улучшения качества жизни мужчин с данной патологией, имеющей большое медико-социальное значение. ☀

Информация о финансовой поддержке

Статья опубликована при поддержке компании «Центр Иммунотерапии «Иммунохелп».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Azad N., Agrawal L., Emanuele M.A., et al. Neuroimmunoendocrinology. Am. J. Reprod. Immunol. 1991; 26 (4): 160–172.
2. Ziemssen T., Kern S. Psychoneuroimmunology – cross-talk between the immune and nervous systems. J. Neurol. 2007; 254 (Suppl. 2): 8–11.
3. Ponce-Regalado M.D., Pérez-Sánchez G., Rojas-Espinosa O., et al. NeuroImmunoEndocrinology: a brief historic narrative. J. Leukoc. Biol. 2022. Online ahead of print.
4. Куценко И.И., Боровиков И.О., Кравцова Е.И. Цитокинотерапия в гинекологии. Клинический опыт. Краснодар: Издательство ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», 2020.
5. Zaslona Z., O'Neill L.A.J. Cytokine-like roles for metabolites in immunity. Mol. Cell. 2020; 78 (5): 814–823.
6. Потапнев М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении. Иммунология. 1995; 4: 34–39.
7. Леднева А.В., Стяжкина С.Н., Черненко М.Л. и др. Цитокинотерапия в клинической практике. Современные проблемы науки и образования. 2011; 6: 35–39. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5267> (дата обращения: 19.05.2022).
8. Fülöp T., Larbi A., Witkowski J.M. Human inflammaging. Gerontology. 2019; 65 (5): 495–504.
9. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Патопфизиология воспалительного процесса: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2014.
10. Войнов В.А. Атлас по патопфизиологии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2007; 256.
11. Akdis M., Burgler S., Cramer R., et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. J. Allergy Clin. Immunol. 2011; 127 (3): 701–721.
12. Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2018; 10 (2): a028415.
13. Esposito E., Cuzzocrea S. TNF-alpha as a therapeutic target in inflammatory diseases, ischemia-reperfusion injury and trauma. Curr. Med. Chem. 2009; 16 (24): 3152–3167.
14. Дорофеев С.Д., Кудрявцев Ю.В., Кудрявцева Л.В. Иммуногистохимические аспекты хронического абактериального простатита. Эффективная фармакотерапия. 2014; 2: 26–38.
15. Шорманов И.С., Можаяев И.И., Соколова Х.А., Соловьев А.С. Роль стресс-индуцированного хронического субклинического воспаления в патогенезе синдрома хронической тазовой боли ПИВ у мужчин. Урология. 2017; 6: 131–137.
16. Разумов С.В., Медведев А.А., Чирун Н.В. и др. Роль цитокинов в диагностике хронического простатита. Урология. 2003; 6: 25–28.
17. Jang T.L., Schaeffer A.J. The role of cytokines in prostatitis. World J. Urol. 2003; 21 (2): 95–99.
18. He Q.X., Li X.D. Chronic prostatitis and cytokines. Zhonghua Nan Ke Xue. 2011; 17 (10): 939–942.
19. Hatano K., Fujita K., Nonomura N. application of anti-inflammatory agents in prostate cancer. J. Clin. Med. 2020; 9 (8): 2680.
20. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных клеток в реакции воспаления и иммунитета. Иммунология. 1995; 3: 30–44.
21. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Рубакова Э.И. Система цитокинов. Методические рекомендации. М.: Янус-К, 1999.
22. Yao C., Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. Br J Pharmacol. 2019; 176 (3): 337–354.
23. Batstone G.R., Doble A. Chronic prostatitis. Curr Opin Urol. 2003; 13(1): 23–29.
24. Thomas L.J., Anthony J.S. The role of cytokines in prostatitis. World J. Urol. 2003; 21 (2): 95–99.
25. Цветков И.С., Макарова О.В., Мхитаров В.А. Иммуноморфологические особенности хронического экспериментального аутоиммунного простатита при гиперандрогенемии. Медицинская иммунология. 2011; 13 (4–5): 341–342.

26. Цветков И.С., Макарова О.В., Мхитаров В.А. Иммуноморфологическая характеристика хронического экспериментального аутоиммунного простатита при гиперандрогенемии. *Морфологические ведомости*. 2012; 4: 56–64.
27. Haverkamp J.M., Charbonneau B., Crist S.A. et al. An inducible model of abacterial prostatitis induces antigen specific inflammatory and proliferative changes in the murine prostate. *Prostate*. 2011; 71 (11): 1139–1150.
28. Chen L., Xia W.P., Zhou Z.H. Morphological and proinflammatory expression of the experimental autoimmune prostatitis in the rat model. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2007; 13 (5): 444–448.
29. Бухарин О.В., Кузьмин М.Д., Перунова Н.Б. и др. Характеристика микробиоты и цитокинового профиля спермоплазмы у больных хроническим бактериальным простатитом. *Урология*. 2020; 5: 67–72.
30. Конопля А.И., Теодорович О.В., Шатохин М.Н. и др. Хронический простатит, аденома предстательной железы и иммунитет: нарушения и коррекция. *Урология*. 2013; 4: 99–103.
31. Шатохин М.Н., Теодорович О.В., Конопля А.И. Иммунометаболические нарушения при хроническом бактериальном простатите и их коррекция. *Урология*. 2011; 5: 39–42.
32. Bostwick D.G., De la Roza G., Dundore P., et al. Intraepithelial and stromal lymphocytes in the normal human prostate. *Prostate*. 2003; 55 (3): 187–193.
33. Hua V.N., Schaeffer A.J. Acute and chronic prostatitis. *Med. Clin. North. Am.* 2004; 88 (2): 483–494.
34. Moon T.D. Immunology of chronic prostatitis: etiological and therapeutic considerations. *Curr. Opin. Urol.* 1998; 8 (1): 39–43.
35. Penna G., Mondaini N., Amuchastegui S. et al. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin-8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.* 2007; 51 (2): 524–533.
36. Shahed A.R., Shoskes D.A. Correlation of [beta]-endorphin and prostaglandin E2 levels in prostate of patients with chronic prostatitis with diagnosis and treatment response. *J. Urol.* 2001; 166 (5): 1738–1741.
37. Shoskes D.A., Albakri Q., Thomas K., Cook D. Cytokine polymorphisms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: association with diagnosis and treatment response. *J. Urol.* 2002; 168 (1): 331–335.
38. Alexander R.B., Ponniah S., Hasday J., Rebel J.R. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 1998; 52 (5): 744–749.
39. Pontary M.A. Inflammation and anti-inflammatory therapy in chronic prostatitis. *Urology*. 2002; 60 (6): 29–33.
40. Hochreiter W.W., Nadler R.B., Koch A.E., et al. Evaluation of the cytokines: interleukin-8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 as indicators of infection in prostatic secretions. *Urology*. 2000; 56 (6): 1025–1029.
41. Nadler R.B., Koch A.E., Calhoun E.A., et al. IL-1 [beta] and TNF-[alpha] in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. *J. Urol.* 2000; 164 (1): 214–218.
42. Бобков Ю.А., Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г. и др. Информативность показателя местного иммунитета при хроническом простатите. *Медицинская иммунология*. 2000; 2 (4): 401–408.
43. Тоголян А.А., Аль-Шукри С.Х., Козлов В.В. Диагностическая значимость определения интерлейкина-8 при хроническом простатите. *Урология*. 2001; 6: 6–8.
44. Miller L.J., Fisher K.A., Goralnick S.J., et al. Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *J. Urol.* 2002; 167 (2 Pt. 1): 753–756.
45. Paulis G., Conti E., Voliani S., et al. Evaluation of the cytokines in genital secretions of patients with chronic prostatitis. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2003; 75 (4): 179–186.
46. Khadra A., Fletcher P., Luzzi G. Interleukin-8 levels in seminal plasma in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and nonspecific urethritis. *BJU Int.* 2006; 97(5): 1043–6.
47. Duan Z.G., Yang W.M. Analysis of cytokines (IL-2, IL-8, IL-10) in the expressed prostatic secretions of chronic prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2005; 11 (3): 201–203.
48. Kramer G., Marberger M. Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr. Opin. Urol.* 2006; 16 (1): 25–29.
49. Li S.P., Meng S.Y., Li R. Clinical evaluation of four cytokines in serum and prostatic fluid in chronic abacterial prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2006; 12 (1): 25–27.
50. Ding X.G., Li S.W., Zheng X.M., et al. IFN-gamma and TGF-beta1, levels in the expressed prostatic secretions of patients with chronic abacterial prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2006; 12 (11): 982–984.
51. Вирысов А.В. Роль комплекса цитокинов (Суперлимф) в лечении больных хроническим бактериальным и абактериальным простатитом: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.
52. Репин Е.В. Клинико-патофизиологический анализ иммунных нарушений у больных хроническим простатитом: дисс. ... канд. мед. наук. Омск, 2009.
53. Садретдинов Р.А., Полуниин А.А., Асфандияров Ф.Р. Анализ уровня интерлейкина-8 при хроническом простатите. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015; 3: 69–70.
54. Шорманов И.С., Можаяев И.И., Тюзиков И.А. Клинико-экспериментальные параллели цитокин-опосредованных воспалительных реакций при синдроме хронической тазовой боли IIIВ категории у мужчин. *Эффективная фармакотерапия*. 2018; 2: 16–24

55. Шорманов И.С., Можаяев И.И., Соколова Х.А. Цитокиновый и оксидативный статус у мужчин с синдромом хронической тазовой боли (категория IIIВ). Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2017; 3 (43): 73–86.
56. Шорманов И.С., Можаяев И.И., Соколова Х.А. и др. Взаимодействие системных и локальных нарушений гомеостаза при хроническом абактериальном простатите III–В категории (экспериментальное исследование). Экспериментальная и клиническая урология. 2018; 1: 20–27.
57. Huang T.R., Li W., Peng B. Correlation of inflammatory mediators in prostatic secretion with chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *Andrologia*. 2018; 50 (2).
58. Liu Y., Mikrani R., Xie D., et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostate cancer: study of immune cells and cytokines. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2020; 34 (2): 160–172.
59. Ho D.R., Chang P.J., Lin W.Y., et al. Beneficial effects of inflammatory cytokine-targeting aptamers in an animal model of chronic prostatitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (11): 3953.
60. Shoskes D.A., Keslar K.S., Gotwald P., et al. Neuroinflammatory gene expression in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome patients: insights into etiology and phenotype biology. *Transl. Androl. Urol.* 2021; 10 (8): 3340–3347.
61. Vykhoanets E.V., Resnick M.I., Marengo S.R. The healthy rat prostate contains high levels of natural killer-like cells and unique subsets of CD4+ helper-inducer T cells: implications for prostatitis. *J. Urol.* 2005; 173 (3): 1004–1010.
62. Motrich R.D., Bresler M.L., Molina R.I., et al. Patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome show T helper type 1 (Th1) and Th17 self-reactive immune responses specific to prostate and seminal antigens and diminished semen quality. *BJU Int.* 2020; 126 (3): 379–387.
63. Chen L., Bian Z., Chen J., et al. Immunological alterations in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and experimental autoimmune prostatitis model: a systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2021; 141: 155440.
64. Chen L., Zhang M., Liang C. chronic prostatitis and pelvic pain syndrome: another autoimmune disease? *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2021; 69 (1): 24.
65. Тюзиков И.А., Греков Е.А. Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли (ХП/СХТБ): современные тренды и перспективы лечения с позиций доказательной медицины. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022; 15 (1): 90–100.
66. Pena V.N., Engel N., Gabrielson A.T., et al. Diagnostic and management strategies for patients with chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *Drugs Aging*. 2021; 38 (10): 845–886.
67. Magistro G., Wagenlehner F.M., Grabe M., et al. Contemporary management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur. Urol.* 2016; 69 (2): 286–297.
68. Morrison L., Zembower T.R. Antimicrobial resistance. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2020; 30 (4): 619–635.
69. Eremichev R., Kulebyakina M., Alexandrushkina N., et al. Scar-free healing of endometrium: tissue-specific program of stromal cells and its induction by soluble factors produced after damage. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9: 616893.
70. Осолок Л.Н., Порядин Г.В. Основные механизмы повреждения клеток: учебное пособие. М., 2016.
71. Paulis G. Inflammatory mechanisms and oxidative stress in prostatitis: the possible role of antioxidant therapy. *Res. Rep. Urol.* 2018; 10: 75–87.
72. Основы клинической цитокинотерапии: учебное пособие / под ред. В.А. Ситникова, С.Н. Стяжкиной. Ижевск, 1998. 68 с.
73. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Никанкина Л.В. и др. От аутолимфокинотерапии к контролируемому препарату комплекса цитокинов – Суперлимфу. *Аллергия, астма и клиническая иммунология*. 2001; 6: 28–33.
74. Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н., Петрова И.С. Эффективность комплекса противомикробных пептидов в терапии рецидивирующих воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта, обусловленных сочетанной инфекцией. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018; 17 (3): 70–79.
75. Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н. Пути повышения эффективности терапии наиболее распространенных инфекций урогенитального тракта. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016; 15 (3): 38–42.
76. Юдина С.М. Цитокинотерапия в клинической практике. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2005; 1: 57–61.
77. Voparai J.K., Sharma P.K. Mini review on antimicrobial peptides, sources, mechanism and recent applications. *Protein Pept. Lett.* 2020; 27 (1): 4–16.
78. Fry D.E. Antimicrobial peptides. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 2018; 19 (8): 804–811.
79. Lazzaro V.P., Zasloff M., Rolff J. Antimicrobial peptides: application informed by evolution. *Science*. 2020; 368 (6490): eaau5480.
80. Galdiero E., Lombardi L., Falanga A., et al. Biofilms: novel strategies based on antimicrobial peptides. *Pharmaceutics*. 2019; 11 (7): 322.
81. Nigare R., Straus S.K. Mechanisms of action for antimicrobial peptides with antibacterial and antibiofilm functions. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 2866.
82. Schneider J.J., Unholzer A., Schaller M. et al. Human defensins. *J. Mol. Med.* 2005; 83 (8): 587–595.
83. Ramasundara M., Leach S.T., Lemberg D.A., Day A.S. Defensins and inflammation: the role of defensins in inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24 (2): 202–208.

84. Teclé T., Tripathi S., Hartshorn K.L. Review: defensins and cathelicidins in lung immunity. *Innate Immun.* 2010; 16: 151–159.
85. Rathinakumar R., Walkenhorst W.F., Wimley W.C. Broad-spectrum antimicrobial peptides by rational combinatorial design and high-throughput screening: the importance of interfacial activity. *J. Am. Chem. Soc.* 2009; 131 (22): 7609–7617.
86. Захарова И.Н., Османов И.М., Климов Л.Я. и др. Роль антимикробных пептидов в защите от инфекций мочевых путей. *Медицинский совет.* 2019; 2: 143–150.
87. Суперлимф® суппозитории ректальные и вагинальные 10 ЕД, 25 ЕД: инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. <https://www.rlsnet.ru/drugs/superlimf-16414>.
88. Аведова Т.А. Мультифункциональность иммуномодулятора суперлимф (комплекс природных цитокинов): прямые противобактериальные эффекты *in vitro*: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
89. Баркевич О.А. Противовирусные эффекты комплекса природных цитокинов (препарат суперлимф) на модели герпесвирусной инфекции *in vitro*: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
90. Ильина О.В. Иммунопатогенетическая и клиническая характеристика эффективности топической иммунокоррекции в комплексном лечении кандидозных вульвовагинитов: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010.
91. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И. и др. Колонизационная резистентность и напряженность факторов врожденного иммунитета слизистых влагалища у пациенток с хроническим эндометритом. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019; 18 (2): 48–56.
92. Аполихина И.А., Саидова А.С., Тетерина Т.А. Эффективность применения локальной цитокинотерапии в комплексном лечении пациенток с хроническим циститом. *Акушерство и гинекология.* 2019; 12: 156–161.
93. Саидова А.С., Аполихина И.А., Ганковская Л.В. и др. Эффективность применения цитокинотерапии в комплексном лечении пациенток с хроническим рецидивирующим циститом. *Медицинский оппонент.* 2021; 2 (14): 59–69.
94. Тетерина Т.А., Аполихина И.А. Современные парадигмы диагностики и лечения неосложненного цистита у женщин. *Акушерство и гинекология.* 2020; 11: 9–14.
95. Syriou V., Papanikolaou D., Kozyraki A., Goulis D.G. Cytokines and male infertility. *Eur. Cytokine Netw.* 2018; 29 (3): 73–82.
96. Qian L. Decreased interleukin-11 levels in the semen of infertile males. *Cytokine.* 2018; 108: 57–59.
97. Vera O., Vasquez L.A., Munoz M.G. Semen quality and presence of cytokines in seminal fluid of bull ejaculates. *Theriogenology.* 2003; 60 (3): 553–558.
98. Han R.Y., Ma J., Ma J.Y., et al. Correlation of semen parameters with inflammatory factors in the seminal plasma of obese males. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2017; 23 (10): 894–898.
99. Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Вторушина В.В. и др. Цитокинотерапия при мужском бесплодии и хроническом простатите. *Урология.* 2022; 2: 43–53.

Local Cytokine Therapy in the Complex Treatment of Chronic Prostatitis

I.A. Tyuzikov¹, E.A. Grekov², A.V. Smirnov³

¹ Medical Center 'Tandem-Plus', Yaroslavl

² Clinic 'Hormone Life', Moscow

³ City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

Taking into account the modern concept of neuroimmunoendocrinology, according to which there is a close interaction of signaling molecules of the nervous, immune and endocrine systems in the body at all levels of regulation, immune dysfunction (primarily chronic subclinical inflammation), mediated by various disturbances in the balance of specific signaling molecules – cytokines – plays a critical role in the pathogenesis of most diseases, and the study of the pathogenesis of changes in the immune (cytokine) status in various pathologies opens up new possibilities for its pathogenetic prevention and therapy. Currently, pathogenetic drugs are increasingly being used, the therapeutic effects of which are carried out through the restoration of impaired cytokine interactions (cytokine therapy). In the review article, based on the results of modern clinical and experimental studies, the pathogenetic role and possibilities of pharmacotherapeutic correction of disorders of immune function and cytokine imbalance (local cytokine therapy) in chronic prostatitis are considered. Using the example of the drug Superlimf, it has been convincingly shown that local cytokine therapy increases the effectiveness of complex treatment of this disease by normalizing the local immune status, reducing the severity of the inflammatory reaction and improving reparative processes in the prostate, which reduces the frequency of relapses and reproductive complications of chronic prostatitis.

Key words: chronic prostatitis, subclinical chronic inflammation, cytokines, antimicrobial peptides (AMP), cytokine therapy

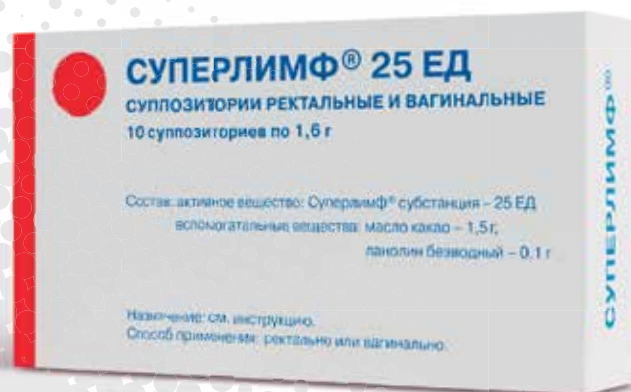
СУПЕРЛИМФ®

СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ И ЦИТОКИНОВ

ЛОКАЛЬНАЯ ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

- 20 ЛЕТ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
- 12 ЛЕТ УСПЕШНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ
- БОЛЕЕ 150 НАУЧНЫХ РАБОТ (WWW.DISSERCART.COM)

- Обладает прямым противобактериальным и противовирусным действием².
- Быстро ликвидирует воспаление, активирует репаративные процессы, предупреждает грубое рубцевание, стимулирует локальные клеточные и гуморальные механизмы³
- Способен подавлять рост и размножение *St.aureus* и *E.coli*⁴
- Улучшает показатели спермограммы^{5,6}



ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА, ПРОСТАТИТА^{5,6}, ВИРУСНЫХ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ¹ В УРОЛОГИИ

1. Инструкция по медицинскому применению

2. Ковальчук Л.В., Ганжовская Л.В., Лазарев В.Ф., Баркевич О.А. "Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарат Суперлимф) in vitro". //Журнал ЖМЭИ. - 2005. - №1 - С.57-60.

3. Ковальчук Л.В., Ганжовская Л.В., Никашина Л.В., Долгина Е.Н., Шегловитова О.Н. "От аутолимфоцитотерапии к контролируемому препарату комплекса цитокинов - Суперлимфу". //Аллергия астма и клиническая иммунология. - 2001 - №6 - С. 28-33.

4. Ковальчук Л.В., Ганжовская Л.В., Мороз А.Ф., Аведова Т.А., Москвина С.Н. "Противомикробные пептиды иммунной системы: клинические аспекты". //Аллергология и иммунология. 2003, том 4 №2, стр. 20-26.

5. Репродуктивные технологии сегодня и завтра. Материалы XXX Ежегодной Международной конференции РАРЧ, (8—11 сентября 2021 г. Сочи) — 159 с.

6. Цитокиноterapia при мужском бесплодии и хроническом простатите. Овчинников Р.И., Попова А.Ю Вторушина В.В., Мурадян А.А., Гамидов С.И., Отделение андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В. И. Кулакова» МЗ РФ, Москва.

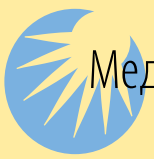
6. Роль комплекса цитокинов (суперлимф) в лечении больных хроническим бактериальным и абактериальным простатитом. Дисс., Вирясов А.В., 2007.



ООО «ЦИ «ИммуноХелп»
105187 г. Москва,
ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/факс: +(495) 729-49-20
email: info@immunohelp.ru

Больше информации на сайте
www.superlimf.ru





Простата и симптомы нижних мочевых путей

Одним из новых направлений в фармакологии является медицинская энтомология. Обсуждению преимуществ применения оригинального энтомологического препарата Аденопросин в терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы или хроническим простатитом, был посвящен сателлитный симпозиум компании «Биотехнос», состоявшийся в рамках XXII Конгресса Российского общества урологов (Москва, 16 сентября 2022 г.).

Во вступительном слове председатель симпозиума академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, главный внештатный специалист-уролог Минздрава России и города Москвы Дмитрий Юрьевич ПУШКАРЬ отметил, что всего несколько десятилетий назад ведение пациентов урологического профиля в большинстве случаев предполагало хирургическое вмешательство. В наши дни подавляющее большинство больных с расстройствами мо-

чеиспускания, обусловленными доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) или хроническим простатитом (ХП), начинают лечение именно с консервативной терапии. Это связано с расширением показаний к фармакотерапии и появлением новых лекарственных средств, которые дают возможность проводить избирательную и целенаправленную терапию, помогая обеспечить пациентам достойное качество жизни. В перечне современных урологических лекарственных средств свою нишу занимает и новый биологический препарат Аденопросин. «Препарат может помочь опреде-



ленному кругу больных, которым в принципе нечего пока предложить», – подчеркнул он.



Профессор, д.м.н.
Е.С. Шпиленя

Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) являются распространенной

Симптомы нижних мочевых путей глазами пациента: то ли мы лечим?

проблемой среди стареющих мужчин. По данным EpiLUTS, представленным д.м.н., профессором кафедры урологии, заведующим урологическим отделением клиники им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Евгением Семеновичем ШПИЛЕНЕЙ, СНМП широко распространены у 71% мужчин старше 40 лет¹. В настоящее время СНМП у мужчин принято рассматривать как полиэтиологическую проблему, лишь

частично обусловленную гиперплазией предстательной железы (ПЖ)².

Новым трендом современной фармацевтики становится исследование энтомологических ресурсов с помощью инновационных биотехнологий для разработки уникальных препаратов. В качестве сырья для различных лекарственных субстанций могут стать тысячи видов насекомых. Это самые древние высокоорганизованные существа, коих насчитывается более миллиона видов.

¹ Sexton C.C., Coyne K.S., Kopp Z.S., et al. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: EpiLUTS. BJU Int. 2009; 103 (3): 12–23.

² Chapple C., Abrams P. Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): an international consultation on male LUTS. Montreal, Canada: Societe Internationale d'Urologie, 2013.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

С древнейших времен насекомые были известны как источник средств, которые могли оказывать благоприятное воздействие на организм человека. Так, например, 3000 лет назад мандибулы (челюсти) крупных муравьев использовали для зашивания ран, а на современном этапе именно лапы насекомых послужили моделью для роботизированных манипуляций. В конце XIX века ординатор С.П. Боткина доктор Богомолов провел клинические испытания с разными рецептурами экстрактов тараканов и обнаружил, что «тараканья кислота увеличивает количество мочи, уменьшает белок, убирает отеки, уменьшает массу тела». Доктор Богомолов предположил, что «действующее начало в тараканах принадлежит к ряду органических кислот».

В XXI веке было установлено, что в наглоточном ганглии тараканов содержится химическое соединение, являющееся сильным антибиотиком, которое убивает кишечную палочку и метициллин-резистентный золотистый стафилококк³. В последние десятилетия внимание ученых все чаще привлекают многообразие и высокая степень организации защитных систем насекомых с целью их использования в качестве источника лекарственных субстанций. Энтотерапия предусматривает применение насекомых в лечебных целях. Сегодня энтотологические препараты представлены антисептиками, антибактериальными, противоопухолевыми и урологическими энтотологическими средствами^{4,5}. Муравьиная кислота является основой антисептического средства Первомур. Цекропин, выделенный из покоящихся куколок бабочки

цекропии (*Hyalophora cecropia*) в 1981 г. Хансом Боманом и его коллегами, обладает антибактериальным действием. Антимикробные свойства выявлены у токсинов некоторых видов скорпионов. Среди противоопухолевых препаратов биологического происхождения следует отметить меллитин и фосфолипазу А2, входящие в состав пчелиного яда, хлоротоксин, полипептид из яда желтого скорпиона, папилистатин, выделенный из крыльев тайваньской бабочки *Buasa polyeuctes termessa*.

В настоящее время энтотерапия рассматривается как новый тренд в урологии. Все чаще пациенты, в том числе с ДГПЖ и ХП, отдают предпочтение не традиционным химическим препаратам, опасаясь высокой частоты нежелательных явлений, а биологическим. В США около 25% назначаемых препаратов имеют биологическое происхождение. Важно, что к антибактериальным средствам биологического происхождения практически не развивается резистентность.

В этой связи особый интерес представляет энтотологическая субстанция *Lumantria dispar* – непарного шелкопряда. Было установлено, что биомасса личинок непарного шелкопряда *L. dispar* содержит липопротеиды, которые оказывают антиоксидантное, противовоспалительное и антипролиферативное действия⁶.

В лабораторных и доклинических исследованиях было доказано, что препарат на основе биомассы личинок *L. dispar* подавляет окислительный стресс, снижает концентрацию внеклеточных провоспалительных интерлейкинов 6 и 8 (ИЛ-6, ИЛ-8)⁶. Энтотологический препарат Адено-

просин оказывает антипролиферативное действие: в сравнительном исследовании *in vitro* вследствие ингибирования роста клеток предстательной железы наблюдалось снижение образования колоний гиперплазии предстательной железы на 95%⁶.

С 2010 г. после 10 лет лабораторных и доклинических исследований оригинальный препарат Аденопросин на основе энтотомокомплекса для терапии заболеваний предстательной железы в виде суппозитория был зарегистрирован и запущен в производство. С тех пор он активно используется в Румынии, Молдове, Беларуси для лечения пациентов с ДГПЖ и ХП.

В условиях клинической практики установлено, что терапия препаратом Аденопросин способствует:

- уменьшению размера ПЖ вследствие индуцирования апоптоза ее клеток;
- ингибированию потенциала роста клеток;
- антиоксидантному эффекту;
- противовоспалительному эффекту вследствие ингибирования ИЛ-6, ИЛ-8, VEGF;
- улучшению микроциркуляции;
- клеточной протекции.

В исследовании I. Dumbraveanu и соавт. (2017) с участием 60 больных ХП с эректильной дисфункцией (ЭД) было показано, что применение препарата Аденопросин в комплексном лечении пациентов с хроническим простатитом и эректильной дисфункцией приводит к значимому снижению симптомов ХП и улучшению эректильной функции⁷.

В 2019 г. препарат Аденопросин в виде суппозитория был зарегистрирован в России. Эффективность и безопасность применения препа-

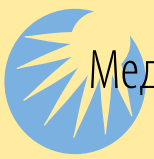
³ Лазарев В.Н. Новая стратегия использования генов антимикробных пептидов из яда членистоногих в качестве генотерапевтических агентов: дисс. ... докт. биол. наук. 2010.

⁴ Погоня И.Н. Новые возможности получения эффективных лекарственных средств (энтотологические препараты). Биомедицина. 2010; 1 (5): 115–117.

⁵ Камалов А.А. Энтотерапия – новый тренд в урологии. XIX Конгресс российского общества урологов. Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. 2010; 16 (3): 40–44.

⁶ Olariu L., et al. Entomological complex with pro-apoptotic and antiproliferative effect on prostatic dysplasia cells. Euroinvent Timisoara, 2017.

⁷ Dumbraveanu I., Banov P., Arian I., Tanase A. The use of entomological drugs in complex treatment of patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction. Moldovan JHS. 2017; 14 (4): 31–43.



рата Аденопросин были оценены в ряде российских и международных исследований⁸⁻¹⁴. Результаты исследования по оценке эффективности Аденопросина в комплексной терапии пациентов с хроническим бактериальным простатитом (ХБП) показали, что Аденопросин обладает доказанным противовоспалительным действием, уменьшает болевой синдром, снижает общий балл простатических симптомов по NIH-CPSI, улучшает эректильную функцию, снижает маркеры воспаления и может быть рекомендован пациентам с хроническим бактериальным воспалением в ПЖ⁸. В одноцентровом проспективном сравнительном исследовании изучали эффективность и безопасность Аденопросина при хроническом рецидивирующем бактериальном простатите (ХРБП) с множественной устойчивостью уропатогенов, выделенных из секрета ПЖ, к антибактериальным препаратам⁹. Результаты исследования достоверно продемонстрировали, что препарат Аденопросин эффективен и безопасен у пациентов с ХРБП и может использоваться в качестве альтернативного метода лечения ХРБП у пациентов с множественной устойчивостью уропатогенов. У больных простатитом категории III в основном применяют терапию альфа-адреноблокаторами и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или их комбинацией. Препарат Аденопросин обладает сходным

с НПВП эффектом в воздействии на воспаление. Результаты исследования по оценке эффективности Аденопросина в терапии СНМП и ЭД у пациентов с синдромом хронической тазовой боли (СХТБ) на фоне ДГПЖ позволили сделать вывод, что применение альфа-1-адреноблокатора в комбинации с Аденопросином у пациентов с ДГПЖ и простатитом категории III имеет преимущество по сравнению с применением только альфа-1-адреноблокатора¹⁰.

Активная энтомотерапия Аденопросином становится новым направлением лечения ДГПЖ. В исследовании V. Ghicavii и соавт. (2011) у пациентов с ДГПЖ на фоне терапии Аденопросином отмечались более выраженное снижение суммы баллов по шкале International Prostate Symptom Score (IPSS), улучшение качества жизни, увеличение скорости потока мочи¹¹. Это обусловлено противовоспалительным эффектом Аденопросина вследствие снижения внеклеточных ИЛ-6 и ИЛ-8. Кроме того, препарат ингибирует синтез ДНК и вступление в митоз, индуцирует апоптоз клеток PWR-1E⁶.

Двунаправленный эффект энтомопрепарата Аденопросин у больных ХАП и ДГПЖ продемонстрирован в исследовании Е.В. Кульчавени и соавт. (2020)¹². По сумме баллов были получены достоверные различия по параметрам «боль», «качество жизни», «нарушение мочеиспускания». Авторы сдела-

ли вывод: поскольку ХП и ДГПЖ взаимно маскируют и отягощают друг друга, в лечении любого из этих заболеваний целесообразно использовать двунаправленный препарат.

Эффективность применения энтомологического препарата Аденопросин у пациентов с ХП и начальной стадией ДГПЖ была подтверждена в исследовании А.В. Кузьменко и соавт. (2020)¹³. Доказано, что терапия Аденопросином достоверно способствует уменьшению размеров ПЖ, улучшению качества жизни и выраженному улучшению уродинамических параметров у пациентов с ДГПЖ и ХП. Столь впечатляющие результаты обусловлены противовоспалительным эффектом Аденопросина, способствующим уменьшению парастатического отека и венозного стаза в ткани ПЖ, а также влиянием на сосудистую фазу проницаемости капилляров при воспалении.

Результаты исследования применения Аденопросина при лечении пациентов с СНМП/ДГПЖ позволили авторам сделать вывод об эффективности и целесообразности включения препарата Аденопросин в комбинированную терапию пациентов с СНМП вследствие доброкачественного увеличения ПЖ¹⁴.

Таким образом, к основным достоинствам препарата Аденопросин относятся:

- противовоспалительное действие вследствие снижения уровня внеклеточных ИЛ-6 и ИЛ-8;

⁸ Медведев В.Л., Ефремов М.Е. Эффективность применения препарата Аденопросин в комплексном лечении пациентов с хроническим бактериальным простатитом. *Инновационная медицина Кубани*. 2020; (3): 45–51.

⁹ Ибишев Х.С., Коган М.И., Набока Ю.Л., Исмаилов Р.Ф. Эффективность и безопасность Аденопросина при хроническом рецидивирующем простатите с множественной устойчивостью уропатогенов, выделенных из секрета предстательной железы, к антибактериальным препаратам. *Вопросы урологии и андрологии*. 2021; 9 (4): 5–13.

¹⁰ Полищук А.В., Шкодкин С.В., Шкодкин К.С. Аденопросин в комплексном лечении симптомов нижних мочевых путей в сочетании с простатитом категории III. *Андрология и генитальная хирургия*. 2022; 23 (1): 76–81.

¹¹ Ghicavii V., Tanase A., Ceban E., et al. New direction in the treatment of benign prostate hyperplasia using adenoprosin: biologically' active entomological medicine. *Urology*. 2011; 78: 96.

¹² Кульчавени Е.В., Бреусов А.А. Двунаправленный эффект энтомотерапии при хроническом простатите и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (7).

¹³ Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Application of the entomological drug adenoprosin in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis. *Romanian Journal of Urology*. 2020; 19 (1): 39–43.

¹⁴ Аль-Шукри А.С., Костюков С.В., Максимова О.В. Оценка эффективности применения энтомологического препарата Аденопросин в комбинированной терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественным увеличением предстательной железы. *Урологические ведомости*. 2021; 11 (4): 335–342.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

- антиоксидантное действие вследствие уменьшения концентрации внутриклеточного пероксида водорода в клетках ПЖ;
- антиангиогенное действие путем ингибирования VEGF;
- уменьшение объема предстательной железы;
- регулирование тонуса и перистальтики нижних мочевых путей и, как следствие, снижение частоты мочеиспускания;
- благоприятный профиль безопасности при отсутствии влияния на уровень сывороточного простатического специфического антигена.

В завершение выступления профессор Е.С. Шпилена констатировал, что современной тенденцией фармацевтики становится использование инновационных технологий, в том числе и энтомологических, направленных

на обеспечение персонализированного подхода к терапии пациентов с ДГПЖ/ХП. Основанием для широкого применения Аденопросина в клинической практике является его комбинированный механизм действия, включающий противовоспалительный, антиоксидантный и антипролиферативный эффекты, приводящие к нормализации тканевых процессов в ПЖ.

Заболевания простаты и новые биоактивные препараты: акцент на хронический простатит

Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, главный уролог Алтайского края и Сибирского федерального округа, заведующий кафедрой урологии с курсами специализированной хирургии Алтайского государственного медицинского университета Александр Израилевич НЕЙМАРК начал свое выступление с классического определения ХП.

Хронический простатит/СХТБ – состояние, при котором пациент испытывает неприятное или болевое ощущение в области таза как минимум в течение трех месяцев. Это определение используется для обозначения заболевания у пациентов с симптоматическим простатитом небактериального происхождения. Хронический абактериальный простатит (ХАП) является самым распространенным видом простатита, поскольку встречается у 80–90% больных данной патологией¹⁵. ХП может протекать бессимптомно, но чаще сопровождается болевым синдромом, дизурией и эректильной дисфункцией.

Современное консервативное лечение включает в себя использование антибиотиков, их комбинации с альфа-адреноблокаторами, симптоматическую терапию (НПВП, фитотерапия, органопротекторная терапия, миорелаксанты и др.), ин-

трапростатические инъекции антибиотиков и др.

Медицинская энтомология стала новым трендом в фармацевтике. Благодаря исследованиям энтомологических ресурсов с помощью инновационных технологий разработаны уникальные энтомологические препараты, одним из которых является Аденопросин – оригинальный европейский препарат на основе энтомокомплекса для терапии заболеваний предстательной железы с доказанной эффективностью. Препарат может применяться для стартовой моно- или комплексной терапии пациентов с ДГПЖ и ХП. Способ применения: по одному суппозиторию один раз в день, курс лечения – от одного до трех месяцев.

В чем эффект терапевтического воздействия этого препарата? Доказано, что он способствует уменьшению размеров предстательной железы, тормозит пролиферацию клеток ПЖ, обладает динамическим компонентом и ослабляет тонус нижних отделов мочевыводящих путей, оказывает противовоспалительное действие вследствие уменьшения отека ПЖ, уменьшает объем остаточной мочи, обладает антиоксидантным действием.

Аденопросин воздействует на клетки ПЖ, вызывая их апоптоз, модулирует



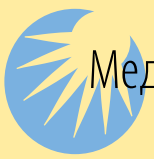
Профессор, д.м.н.
А.И. Неймарк

клеточный цикл в результате синтеза ДНК и препятствия пролиферации. Провоспалительный эффект препарата обусловлен снижением активности ИЛ-6 и ИЛ-8, ингибированием выработки проангиогенного фактора VEGF. Антиоксидантное действие оказывается вследствие уменьшения количества внутриклеточного пероксида водорода.

Аденопросин в терапии ХП:

- снижает индекс симптомов ХП по шкале National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI);
- уменьшает средний балл по шкале IPSS;
- уменьшает признаки воспаления по данным анализа секрета ПЖ;
- улучшает показатели уродинамики;
- уменьшает объем ПЖ;
- улучшает качество жизни пациентов;
- обладает благоприятным профилем безопасности.

¹⁵ Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С., Юдовский С.О. Наше понимание проблемы хронического простатита. Фарматека. 2002; 10: 69–75.



Положительный эффект применения Аденопросина при хроническом простатите был подтвержден результатами клинических исследований.

Одним из первых было опубликовано исследование А.А. Гайбуллаева и соавт. (2010), в котором приняли участие 30 больных ХП категории IIIa–IIIb, которые были разделены на две группы: основная группа (n = 20) получала лечение комбинацией «альфа-блокаторы + биостимуляторы + Аденопросин», контрольная (n = 10) – комбинацией «альфа-блокаторы + биостимуляторы»¹⁶. Длительность исследования составила 20 дней. Результаты исследования показали более выраженную положительную динамику клинических показателей у пациентов основной группы по сравнению с контрольной. У пациентов основной группы отмечалось более выраженное снижение суммы баллов по вопросам CHMP (NIH-CPS, IPSS, Quality of Life (QoL)).

В исследовании I. Dumbraveanu и соавт. (2017) было продемонстрировано, что применение препарата Аденопросин в комплексной терапии пациентов с ХП и ЭД приводит к значительному снижению симптомов ХП и улучшению эректильной функции⁷.

Результаты российских исследований подтвердили эффектив-

ность применения препарата Аденопросин в комплексном лечении пациентов с ХБП, а также с начальной стадией ДГПЖ и ХП^{8,13}. Профессор А.И. Неймарк представил результаты собственного исследования по оценке эффективности применения препарата Аденопросин у больных с ХАП¹⁷. В исследование были включены 73 пациента, страдающих ХАП. Все пациенты получали монотерапию препаратом Аденопросин в виде суппозиториев по 150 мг один раз в сутки. Курс лечения длился 30 дней, общее время наблюдения за пациентами составило 90 дней. На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика пальпаторных изменений ПЖ: у 80,8% пациентов отмечалось статистически значимое уменьшение объема ПЖ в 1,5 раза. По данным трансректального ультразвукового исследования простаты, у подавляющего большинства пациентов наблюдался регресс конгестивных и кистозных изменений. Это объясняется уменьшением или исчезновением парапростатического отека ткани органа и влиянием на сосудистую фазу проницаемости капилляров.

Оценка динамики основных клинических проявлений показала, что сексуальные расстройства на первом визите отмечали 71,2%

пациентов, а к третьему визиту – только 32,9%. У большинства пациентов был купирован болевой синдром и нормализовалось мочеиспускание. При анализе анкеты опросника суммарной оценки симптомов при ХП (NIH-CPSI) отмечены статистически значимое снижение среднего балла болевого синдрома и улучшение качества жизни.

На фоне проводимой терапии у 67,3% пациентов отмечалось купирование половых расстройств по шкале IIEF-5. По данным спермограммы, имело место некоторое увеличение объема эякулята, концентрация сперматозоидов по сравнению с исходным уровнем увеличилась в 1,3 раза, активная подвижность – на 23%, а доля патологических форм сперматозоидов снизилась на 24,9%. Через 30 дней от начала терапии Аденопросином ни у одного пациента не произошло возобновления сексуальных расстройств.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что монотерапия препаратом Аденопросин больных ХАП способствует улучшению функционального состояния ПЖ, уменьшает болевой синдром и симптомы простатита, улучшает эректильную функцию и способствует улучшению показателей спермограммы.



Профессор, д.м.н.
Г.Р. Касян

Эволюция пациента: их ожидания, наши возможности

По словам д.м.н., профессора кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Геворга Рудиковича КАСЯНА, взаимодействие врача и пациента является одной из важных составляющих успешного лечения. В последние годы благодаря доступности интернета врачу все чаще приходится иметь дело с избыточно информированным в вопросах медицины пациентом.

В результате такого тотального информирования при отсутствии качественной специализированной информации меняется отношение пациента к своему здоровью, врачу и предлагаемому им лечению. Эти «совершенные» потребители услуг требуют индивидуального подхода и хотят быть в контакте с врачами 24 часа в сутки и семь дней в неделю.

¹⁶ Гайбуллаев А.А., Кариев С.С. Результаты комплексного лечения больных простатитом категории III с применением препарата Аденопросин. Арта Медика. 2010; 1 (40): 53–56.

¹⁷ Неймарк А.И., Давыдов А.В., Неймарк Н.А. и др. Применение препарата Аденопросин у больных хроническим абактериальным простатитом. Фармакология & Фармакотерапия. 2020; 2: 9–12.



АДЕНОПРОСИН®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ
ЭНТОМОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

ОБЛЕГЧАЕТ ЖИЗНЬ МУЖЧИН

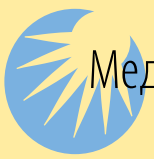


**УЖЕ В ПЕРВЫЕ ДНИ
УМЕНЬШАЕТ СИМПТОМЫ
ХРОНИЧЕСКОГО
ПРОСТАТИТА И ДГПЖ¹**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденопросин® Р. У.: ЛП-004871-300518. Информация для работников здравоохранения с распространением на специализированных мероприятиях. Для получения подробной информации ознакомьтесь с полной медицинской инструкцией препарата Аденопросин®

БИОТЕХНОС,
115432, г. Москва,
пр-кт Андропова,
д. 18, корп. 6,
Тел.: +74951502471
adenoprosin.ru
мужскойвопрос.рф





Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

Таким образом, этические вопросы сегодня выступают на первый план.

Следует признать, что ожидания пациентов зачастую сильно завышены. Во всем мире сегодня существует огромная пропасть между реальной системой здравоохранения и необходимой, причем с развитием современной науки разрыв между инновациями и реальным здравоохранением будет только увеличиваться. Реальность такова, что врачи все меньше времени проводят с пациентом и все чаще лечат симптомы, а не болезнь.

Что лучше – лечить болезнь или больного? У каждого подхода есть свои плюсы и минусы. Если ориентироваться на болезнь, то зачастую приходится игнорировать интересы конкретного пациента, субъективные жалобы. В то же время лечение болезни основано на патогенезе, научных исследованиях в популяции, объективных методах оценки. Общая польза важнее приватности. В то же время это тот самый индивидуальный подход, когда один пациент – одно лечение, а решение по лечению принимается врачом совместно с пациентом. Это путь к персонализированной медицине.

При выборе алгоритма лечения урологического больного специалист опирается на клинические рекомендации, которые разрабатываются экспертами на основании данных доказательной медицины. Доказательная медицина – достаточно молодая наука. Статистика в медицине должным образом стала публиковаться в 30–40-х гг. прошлого столетия, первое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) было проведено в 1952 г., а первый метаанализ вышел в свет в 1975 г. Сама концепция доказательной медицины была сформулирована в 90-х гг. XX века. В 1993–1995 гг. поя-

Во всем мире сегодня существует огромная пропасть между реальной системой здравоохранения и необходимой, причем с развитием современной науки разрыв между инновациями и реальным здравоохранением будет только увеличиваться. Реальность такова, что врачи все меньше времени проводят с пациентом и все чаще лечат симптомы, а не болезнь

вились первые кокрейновские исследования и систематические обзоры, в 2000 г. – уровни доказательности.

Между тем в последние годы появляется все больше публикаций, в которых подвергаются сомнению статистические данные результатов РКИ из более чем 77 тысяч статей, вышедших в свет в таких ведущих медицинских журналах, как Lancet, JAMA, NEJM, BMJ. В своей статье J.P.A. Ioannidis указывает, что РКИ могут быть ложными в 25% случаев. По мнению L.R. Jager и ряда других авторов, выводы могут быть ложными в 14%¹⁸. В августе 2015 г. в журнале Science были опубликованы результаты повторно проведенных 100 исследований, которые показали, что статистическая значимость не всегда соответствует клинической значимости.

Ключ к успеху – в продолжительности наблюдения. По словам профессора Г.Р. Касяна, пациенты из РКИ должны длительно наблюдаться для оценки отдаленной

эффективности лечения и выявления редких побочных эффектов. Особое значение в связи с этим имеют результаты впервые проводимой наблюдательной программы оценки терапии пациентов с ДГПЖ, ХП или ДГПЖ + ХП с применением монотерапии Аденопросином или комбинации «Аденопросин + ЛП».

В наблюдательном исследовании «Нептун» приняли участие 4426 пациентов, прошедших курс терапии Аденопросином, из 199 клинических центров, 75 врачей-урологов из 38 российских городов. Клинический контроль включал заполнение пациентами опросников NIH-CPSI, IPSS и QoL, а также анкеты «Международный индекс эректильной функции» во время визитов. «Предварительные данные весьма позитивны и демонстрируют эффективность Аденопросина. Исследование будет продолжаться и позволит нам получить более достоверные данные», – пояснил докладчик в завершение выступления.

Заключение

Последовавшая за выступлениями экспертов дискуссия показала заинтересованность участников симпозиума в обсуждаемых вопросах. Подводя итоги, председатель симпозиума Д.Ю. Пушкарь отметил, что новый энтеномологический препарат Аденопросин, несомнен-

но, расширяет возможности лечения пациентов с ДГПЖ и ХП. Требуются дальнейшие исследования, в том числе по изучению влияния препарата на патогенез развития гиперплазии ПЖ, результаты которых, возможно, позволят расширить показания к его назначению.

¹⁸ Jager L.R., Leek J.T. An estimate of the science-wise false discovery rate and application to the top medical literature. *Biostatistics*. 2014; 15 (1): 1–12.

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



**Диалог
с экспертом**



1000+
онлайн-участников



Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

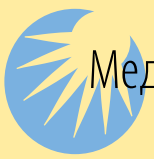
Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





Что скрывает цистит? Взгляд специалистов

Насыщенная научная программа XXII Конгресса Российского общества урологов включала образовательные семинары и симпозиумы, посвященные наиболее актуальным проблемам современной урологии и смежных специальностей. В рамках мероприятия при поддержке компании «Олайнфарм» 17 сентября 2022 г. прошел мультидисциплинарный симпозиум, на котором ведущие отечественные эксперты под председательством д.м.н., профессора кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии Ростовского государственного медицинского университета Халида Сулеймановича ИБИШЕВА обсудили вопросы диагностики и лечения цистита в клинической практике с позиций уролога, гинеколога, фармаколога и иммунолога.



Д.м.н.
Э.М. Джобава

Как отметила в начале своего выступления д.м.н., врач-акушер высшей категории, медицинский директор группы клиник «Креде Эксперто» (Москва) Элисо Мурмановна ДЖОБАВА, инфекции мочевых путей (ИМП) занимают второе место по частоте после острых респираторных инфекций. Около 30% женщин к 24 годам сталкиваются с ИМП, а к 30–35 годам половина женщин переносит какой-либо вариант этой инфекции. Среди ИМП цистит – самый распространенный диагноз. В РФ ежегодно регистрируют 26–36 млн случаев острого цистита¹.

Лечение острого цистита с позиции гинеколога

К факторам риска развития острого цистита относят женский пол, гормональные изменения в менопаузе, во время беременности, наличие сахарного диабета, других заболеваний мочевыводящей системы (врожденные аномалии, камни), прием антибиотиков, дисбактериоз влагалища и нарушение системной микробиоты. По словам докладчика, в большинстве случаев гинеколог – первый врач, к которому обращается женщина с жалобами на цистит. В других случаях эта патология выявляется в процессе сбора анамнеза на приеме у гинеколога. С точки зрения гинеколога, важными условиями терапии цистита являются минимизация риска рецидивирования, отсутствие влияния на вагинальную (и системную) микробиоту, эффективность в отношении *Escherichia coli* и биопленочных ассоциаций, а также минимизация негативных эффектов антибактериальной терапии, особенно у пациенток репродуктивного возраста и планирующих беременность. Многочисленные исследования пока-

зали, что клетки бактерий в биопленке более устойчивы к антимикробным препаратам по сравнению с отдельно существующими бактериями. При этом *E. coli* – один из ключевых игроков биопленочных ассоциаций. Образование биопленок – существенный фактор вирулентности кишечной палочки *E. coli*. К неблагоприятным последствиям применения антибиотиков прежде всего относятся изменение состава микробиоты желудочно-кишечного тракта, нижних мочевыводящих путей, влагалища, кожи; мутации микроорганизмов с формированием устойчивости к антибиотикам, селекция антибиотикорезистентных штаммов бактерий; развитие суперинфекции, вызванной *Clostridium difficile* (антибиотик-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит); развитие суперинфекции мочевыводящих путей, вызванной полирезистентными микроорганизмами². Важное значение в развитии рецидивирующего цистита у женщин имеет возрастной фактор. Так, у молодых женщин и женщин пременопау-

¹ Перепанова Т.С. Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов – 2015 г.». Терапевтический архив. 2016; 88 (4): 100–104.

² Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование выбора антибиотика при инфекции мочевыводящих путей с акцентом на экологическую безопасность антибактериальной терапии. Урология. 2021; 4: 97–105.



XIV Съезд и XXII Конгресс Российского общества урологов

зального возраста основными причинами развития рецидива цистита могут быть половой контакт, применение спермицидов, смена полового партнера, появление ИМП в раннем возрасте, наличие ИМП у матери, нарушение секреторного статуса. У женщин в постменопаузальном периоде к возрастным факторам риска рецидива цистита можно отнести эпизоды ИМП перед наступлением менопаузы, недержание мочи, атрофический вагинит вследствие эстрогенодефицита, цистоцеле, наличие остаточной мочи, катетеризация мочевого пузыря и нарушение функции нижних мочевыводящих путей у женщин пожилого возраста, нарушения секреторного статуса. Безусловно, местная вагинальная микробиота и риски рецидивирования цистита тесно связаны между собой, так как микрофлора влагалища зависит от возраста женщины, гормонального фона, фазы менструального цикла, варианта контрацепции, особенностей гигиены, степени половой активности, и основная ее роль – формирование топического иммунитета, обеспечение барьерной (защитной) функции, а также слепой селекции сперматоцитов вследствие создания кислой среды. Поэтому поддержание нормального состава микрофлоры влагалища является эффективным способом профилактики цервицитов, эндометритов, сальпингоофоритов, восходящей ИМП и осложнений в период беременности и менопаузы.

Исследования последних лет подтверждают большую роль системной микробиоты в организме человека. Системная микробиота выполняет ферментативную, синтетическую, защитную, детоксикационную функции, обеспечивает регуляцию абсорбционной способности, регуляцию иммунитета. По данным исследований, геном микробиоты человека составляют более 2000 видов микроорганизмов. Основная популяция микроорганизмов находится в желудочно-кишечном тракте, а именно в толстом и тонком кишечнике. Пристеночная микробиота кишечника – основа системной микробиоты, и состояние микрофлоры мочевыводящих путей и влагалища напрямую зависит от состояния системной микробиоты кишечника. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о разнонаправленном влиянии системной микробиоты на здоровье человека. Нарушения состава микробиоты могут приводить к различным патологическим состояниям и заболеваниям, в частности к аллергии, повышению сердечно-сосудистого риска, депрессии, заболеваниям печени, ожирению, нарушению лекарственного метаболизма и воспалительным заболеваниям кишечника. Как отметила докладчик, знания о значении микробиоты в жизнедеятельности человека диктуют необходимость рационального подхода к выбору антибактериальной терапии у женщин для лечения цистита. Согласно современным клиническим рекомендациям, пациентам с неослож-

ненным циститом не рекомендуется назначение антибиотиков из группы фторхинолонов не только из-за высокого уровня резистентных штаммов микроорганизмов, но и из-за большого числа серьезных нежелательных побочных действий препаратов этой группы. Кроме того, пациентам не рекомендуется назначение ампициллина, амоксициллина, ко-тримоксазола в связи с высоким уровнем резистентных к ним уропатогенов, в частности кишечной палочки³. Фурамаг (фуразидин) – противомикробное средство широкого спектра действия, относящееся к группе нитрофуранов. Фуразидин обладает специфическим механизмом действия – подавляет синтез белков, метаболизм аэробной энергии, синтез ДНК и РНК, клеточной оболочки. Фурамаг характеризуется высокой активностью в отношении грамположительных кокков и грамотрицательных палочек, прежде всего *E. coli*, способствуя подавлению ее биопленочных форм. Преимущества фуразидина относительно других антибактериальных средств состоят в отсутствии влияния на полезную микрофлору и крайне низкой вероятности возникновения резистентности к нему микроорганизмов. В заключение Э.М. Джобава подчеркнула, что Фурамаг является препаратом выбора для лечения острых и рецидивирующих циститов и успешно применяется в гинекологической практике, поскольку не вызывает дисбиоза кишечника и влагалища.

Лечение острого цистита с позиции клинического фармаколога

Продолжил тему лечения острого цистита с точки зрения фармаколога д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Сергей Владимирович ЯКОВЛЕВ. Он отметил, что обоснование выбора антибиотика при цистите с позиции клинической фармако-

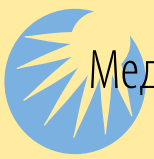
логии основывается на следующих позициях:

- клиническая эффективность антибиотика;
- природная антимикробная активность антибиотика против наиболее актуальных возбудителей и уровень приобретенной устойчивости в регионе;
- экологическая безопасность антибактериального препарата.



Профессор, д.м.н.
С.В. Яковлев

³ Клинические рекомендации «Цистит у женщин» (21.05.2021). Утверждены Минздравом РФ в 2021 г.



Клиническая эффективность антибиотика определяется в рамках клинических исследований. Прогнозируется равная эффективность при уровне устойчивости возбудителей в популяции не более 20–30%.

Этиологическая структура возбудителей цистита за последние 20 лет практически не изменилась. Доминирующим возбудителем (80–90%) неосложненных ИМП остается *E. coli*.

В свою очередь, по данным исследований 2020 г., среди возбудителей не только неосложненных, но и осложненных ИМП наиболее распространенной была *E. coli*, за которой следовали *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp.^{4,5}

Таким образом, данные исследования показывают, что основным возбудителем острого неосложненного цистита является *E. coli*, осложненного и рецидивирующего цистита – *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, а также грамположительные кокки (*Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus* spp.)⁶.

В недавних работах изучена природная активность антибактериальных препаратов против актуальных возбудителей цистита. Показана высокая природная активность антибактериальных препаратов из группы нитрофуранов в отношении не только *E. coli*, но и других различных потенциальных возбудителей цистита по сравнению с другими антибиотиками (фосфомицин, цефиксим и др.). Очевидно, что при выборе антибактериальной терапии цистита следует учитывать выраженность природной активности антибактериальных препаратов².

Среди факторов, влияющих на выбор антимикробного препарата, одно из ведущих мест занимает чувствительность к нему возбудителя инфекции. Уровень резистентности к антибиотикам внебольничной уропатогенной *E. coli* в России был проанализирован в российских многоцентровых исследованиях ДАРМИС и Resource^{6,7}.

В рамках исследований изучали уровень резистентности *E. coli* к основным группам антибиотиков у пациентов с неосложненным и осложненным циститом. Данные исследований свидетельствуют о росте резистентности к большинству антибактериальных препаратов среди внебольничных *E. coli* в России. Был отмечен высокий уровень резистентности *E. coli* к ампициллину, ко-тримоксазолу, относительно высокие показатели устойчивости были зарегистрированы для амоксициллина/клавулановой кислоты, цефуроксима, цефотаксима и цефиксима. Исследователи отметили, что низкие показатели резистентности *E. coli* наблюдались в отношении фосфомицина и нитрофуранов. Данные исследований показывают, что нитрофураны при внебольничных ИМП характеризуются наиболее сбалансированной активностью против возбудителей.

Докладчик подчеркнул, что в настоящее время большое внимание ученых всего мира уделяется изучению экологической безопасности антибактериальных препаратов в связи с широкой распространенностью и селекцией антибиотикорезистентных штаммов. Антибактериальные препараты воздействуют не только на патогенные микробы, но и на са-

профитную флору, оказывая влияние на состав микробиома человека. Поэтому важным условием при выборе антибиотикотерапии ИМП является принцип минимальной достаточности: при равной эффективности преимущество отдается антибиотикам более узкого спектра и с меньшим сопутствующим ущербом.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2019 г. предложили ранжировать антибиотики по степени их экологической безопасности. В соответствии с данным подходом, в амбулаторной практике экологически более безопасные антибиотики (в частности нитрофурантоин) рассматриваются как антибиотики первой линии терапии (ACCESS), а экологически менее безопасные (фторхинолоны, цефалоспорины, фосфомицин трометамол) – как антибиотики второй линии терапии (WATCH)⁸.

В завершение своего выступления профессор С.В. Яковлев отметил, что нитрофураны признаны антибиотиками первой линии терапии при осложненном и рецидивирующем цистите благодаря оптимальному спектру антимикробного действия и минимальному уровню сопутствующего ущерба, а также низкому уровню устойчивости основных уропатогенов и отсутствию влияния на экологию микробиоты человека, в том числе микроэкологию кишечника. Нитрофураны не провоцируют формирование устойчивости патогенов, экологически безопасны и отвечают стратегии сдерживания антибиотикорезистентности. Назначение антибиотиков из группы нитрофуранов (Фурамаг) является эффективным и безопасным методом лечения цистита.

⁴ Рафальский В.В. Практические подходы к выбору антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей. Урология. 2000; (2): 8–15.

⁵ Rafalskiy V., Pushkar D., Yakovlev S., et al. Distribution and antibiotic resistance profile of key Gram-negative bacteria that cause community-onset urinary tract infections in the Russian Federation: RESOURCE multicentre surveillance 2017 study. J. Glob. Antimicrob. Resist. 2020; 21: 188–194.

⁶ Яковлев С.В. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей: комментарии к возможности практического использования в России. 2007; (1): 18–27.

⁷ Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21 (2): 134–146.

⁸ 2021 AWaRe classification. <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>.



XIV Съезд и XXII Конгресс Российского общества урологов

Лечение острого цистита с позиции иммунолога

Проблему лечения острого цистита с точки зрения иммунолога прокомментировала д.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии Института профессионального образования Самарского государственного медицинского университета Наталья Бегиевна МИГАЧЕВА. Иммунная система обеспечивает в организме иммунологический надзор – контроль над генетическим постоянством внутренней среды. Взаимодействие между иммунной системой и микроорганизмом может либо не иметь последствий, либо привести к колонизации человека микроорганизмом, что проявляется широким спектром клинических вариантов инфекционного процесса.

К факторам, определяющим форму течения инфекционного процесса, относят свойства микроорганизма (патогенность, вирулентность, доза и пр.) и состояние макроорганизма (возраст, общее состояние здоровья, иммунной системы). Способность организма противостоять различным патогенам обусловлена двумя механизмами: системным иммунным ответом и локальным (местным) иммунитетом.

В последние десятилетия произошли изменения в представлении о мукозальном иммунитете. Появилось понимание процессов, происходящих в слизистых с сопряженными лимфоидными образованиями в виде отдельной морфофункциональной структуры, обеспечивающей мукозальный иммунитет, а также новое понимание роли эпителиальных клеток в иммунном ответе – уход от понятия чисто механического эпителиального барьера. В исследованиях обнаружены рецепторы

врожденного иммунитета на эпителиальных клетках. Доказано, что эпителиоциты участвуют в инициации иммунного ответа на патогены и аллергены⁹.

К врожденному (неспецифическому) иммунитету относятся механические барьеры, лимфоидная ткань слизистых оболочек, активация фагоцитоза, комплемента, натуральных киллеров. Приобретенный (адаптивный, специфический) иммунитет – более медленный ответ на конкретные антигены, способен к самоподдержанию и усилению, формирует иммунологическую память. Механизмы защиты при приобретенном иммунитете связаны с клеточным (лимфоциты, дендритные клетки) и гуморальным звеньями (антитела).

Без сомнений, основная роль в защите от колонизации патогенами при ИМП принадлежит факторам местного иммунитета (слизистая оболочка, иммунокомпетентные клетки, иммуноглобулины, мукоассоциированная лимфоидная ткань)¹⁰.

Активность цитокинов и клеток воспаления в мочевом пузыре во время урологической инфекции может быть различной и зависеть от множества факторов. *E. coli* вызывает развитие нестерильного адаптивного иммунного ответа в мочевом пузыре, приводит к длительным изменениям в эпителии мочевого пузыря, нарушая резистентность и увеличивая чувствительность к последующим инфекциям в зависимости от исходов первичной инфекции¹¹.

С антимикробным действием антибиотиков связано развитие различных побочных эффектов, прежде всего грибковых осложнений, суперинфекции, выработка



Д.м.н.
Н.Б. Мигачева

устойчивости микробной флоры, влияние на микрофлору кишечника и микробиом человека и на иммунитет в целом¹².

У большого числа групп антимикробных препаратов (бета-лактамы, клиндамицин, тетрациклин и др.) отмечен прямой токсический эффект на снижение пролиферативной, функциональной активности Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, макрофагов, на продукцию иммуноглобулинов. С другой стороны, макролиды, напротив, оказывают иммуностимулирующее действие, поэтому их применяют при различных хронических внутриклеточных инфекциях.

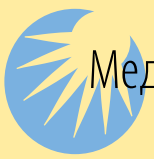
По словам докладчика, с точки зрения иммунолога, наибольший вред для организма оказывает опосредованное влияние антибиотиков на иммунитет. Это связано с мощным подавлением естественной микробиоты, как системной, так и локальной. Прием антибактериального препарата сопровождается серьезным нарушением микробиоты, требующим длительного восстановления. Кишечная микробиота – ключевой фактор формирования и развития иммунитета. Микробиота играет основную роль на всех уровнях защиты организма, начиная с до-

⁹ Gribar S.C., Richardson W.M., Sodhi C.P., Hackam D.J. No longer an innocent bystander: epithelial toll-like receptor signaling in the development of mucosal inflammation. *Mol. Med.* 2008; 14 (9–10): 645–659.

¹⁰ Mariano L.L., Ingersoll M.A. The immune response to infection in the bladder. *Nat. Rev. Urol.* 2020; 17 (8): 439–458.

¹¹ Abraham S.N., Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15 (10): 655–663.

¹² Козлов И.П. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. *РМЖ.* 2018; 8 (1): 19–27.



иммунных механизмов и заканчивая воздействием на механизмы специфического (адаптивного) иммунитета, являясь главным «тренером» иммунной системы. Тысячелетия взаимодействия микрофлоры и организма человека научили нас не только эффективно защищаться от патогенов, но и предотвращать аутоиммунные и аллергические заболевания, то есть развили способность к иммунной регуляции.

По данным исследований, микробиом в популяции изменяется в результате особенностей питания и применения антибиотиков. Установлено, что у людей из более развитых в социально-экономическом, технологическом плане стран разнообразие микробиома намного меньше по сравнению с представителями из развивающихся или неразвитых стран. Отмечено цивилизационное снижение разнообразия микробиома¹³.

Как отметила Н.Б. Мигачева, именно уменьшение разнообразия микробиома сегодня считается фактором развития микробной депривации, приводящей к неспособности организма поддерживать необходимый уровень иммунологической защиты и связанной с увеличением количества пациентов с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями.

Изменение количества и состава микробиоты при антибиотикотерапии изменяет ее взаимодействие с местной иммунной системой, в результате чего одновременно снижается активирующая и толерогенная нагрузка комменсалов на все уровни защиты лимфоидной ткани слизистых. На уровне эпителия наблюдаются снижение продукции слизи и истончение «пассивного» барьера, уменьша-

ется секреция противомикробных пептидов, происходит дисрегуляция Т-клеточного адаптивного иммунитета, снижается продукция интерферона, интерлейкина-17¹⁴.

На фоне антибиотикотерапии все эти изменения ослабляют барьерную функцию и создают благоприятные условия для инвазии любых микроорганизмов и развития системных инфекций, в том числе резистентных к антибиотикам штаммов. Клеточный компонент врожденного иммунитета, напротив, нарастает: увеличивается количество естественных киллеров и макрофагов, происходит мощный выброс провоспалительных цитокинов. Очевидно, таким образом компенсируется недостаточность защитных функций эпителия и адаптивного иммунитета. Но при этом в точке дисбаланса микробиоты возникает воспалительный ответ.

Основным путем преодоления проблем, связанных с применением антибактериальной терапии, являются рациональный выбор и использование антибиотиков.

Далее Н.Б. Мигачева рассмотрела возможности иммуномодулирующего влияния антибактериального препарата Фурамаг. Она подчеркнула, что в ряде исследований доказана иммуностропная активность препарата Фурамаг. Так, в исследованиях показано влияние Фурамага на клеточный и гуморальный иммунитет. Назначение препарата способствует повышению титра комплемента, способности лейкоцитов к фагоцитозу, стимуляции лейкопоэза. На фоне лечения препаратом Фурамаг отмечено уменьшение количества пациентов с низким содержанием в плазме иммуноглобулина G,

тогда как количество пациентов с высоким содержанием в плазме иммуноглобулина А, наоборот, увеличивается. Иммуноглобулин А является наиболее важным антителом в секретируемых жидкостях, содержится в урогенитальном секрете, активирует систему комплемента и препятствует адгезии микроорганизмов к слизистой оболочке.

Данные сравнительного иммунологического исследования применения препарата Фурамаг для терапии инфекций урогенитального тракта у детей продемонстрировали его высокую эффективность, основанную на комплексном механизме действия – противомикробном и модулирующем реакции врожденного и адаптивного иммунитета, что обуславливает быструю локализацию и выведение патогенов и обосновывает применение Фурамага как препарата выбора при терапии повторных (рекуррентных) эпизодов урогенитальной инфекционной патологии¹⁵.

Подводя итоги, Н.Б. Мигачева отметила, что сочетание противомикробного и иммуномодулирующего действия Фурамага позволяет использовать этот препарат как для лечения острой ИМП, так и для лечения пациентов с рецидивирующими и хроническими инфекциями. Она особо подчеркнула, что важной задачей при ведении пациентов с ИМП является эффективная профилактика развития новых инфекций и рецидивов. Своевременная профилактика ИМП, инфекционный контроль, иммунотерапия будут способствовать снижению частоты применения антибиотиков, повышению экологической безопасности и сохранению разнообразия микробиома.

¹³ Blaser M.J. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016; 352 (6285): 544–545.

¹⁴ Perez-Lopez A., Behnsen J., Nuccio S.-P., Raffatellu M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16 (3): 135–148.

¹⁵ Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. и др. Иммуностропная активность препарата «Фурамаг» в процессе терапии повторных эпизодов инфекции урогенитального тракта у детей. *Современная педиатрия. Украина*. 2019; 6 (102): 33–40.



XIV Съезд и XXII Конгресс Российского общества урологов

Лечение острого цистита с позиции уролога. Клинические рекомендации по лечению неосложненных инфекций мочевыводящих путей

Руководитель отдела анализа кадровой политики, образовательных программ и научных исследований НМИЦ по профилю «урология» Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Заида Камалудиновна ГАДЖИЕВА акцентировала внимание на клинических вопросах диагностики и лечения острого цистита в реальной урологической практике. В начале своего выступления она отметила, что выбор и эффективность терапии цистита зависят прежде всего от правильной дифференциальной диагностики. Женщины с жалобами на симптомы ИМП в большинстве случаев своевременно не доходят до специалиста соответствующего профиля, занимаются самолечением или в первую очередь обращаются к гинекологам, фармацевтам, терапевтам. Как правило, к урологам пациентки приходят уже с рецидивирующим инфекционным процессом. Неправильная диагностика, отсроченное начало эффективной терапии усугубляют проблему лечения ИМП у женщин. Безусловно, лечение ИМП требует мультидисциплинарного подхода и взаимодействия специалистов разного профиля, основанного на современных клинических рекомендациях. Согласно гайдлайнам Европейской ассоциации урологов, диагностика неосложненного цистита у женщин без факторов риска осуществляется на основании истории расстройства мочеиспускания (дизурии) и при отсутствии выделений из влагалища. Анализ мочи, взятый с использованием тест-полосок для диагностики неосложненного цистита, также может быть использован в диагностических целях, но с низким уровнем доказательности. Бактериологическое исследование (посев) мочи рекомендуется при:

- подозрении на острый пиелонефрит;
- сохранении симптомов или их повторном появлении через четыре недели после окончания лечения;
- наличии атипичных симптомов у женщин;
- беременности¹⁶.

Следует отметить, что лейкоцитурия бывает не только на фоне цистита, ее причиной могут быть неврологические заболевания, в первую очередь воспалительные заболевания органов половой системы у женщины. Только выявления лейкоцитурии для установления диагноза ИМП недостаточно. Поэтому при выявлении лейкоцитурии у женщин с симптомами ИМП может потребоваться проведение дифференциальной диагностики с привлечением разных специалистов.

Докладчик подчеркнула, что определяющим критерием в диагностике острого цистита является наличие бактериурии в образце мочи. Острый уретрит имеет сходную клиническую картину, но протекает без бактериурии, его возбудителями могут быть вирусы, гонококки, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы. В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества урологов по лечению цистита у женщин (2021), при сборе анамнеза и жалоб у всех пациенток с подозрением на цистит рекомендуется выявить наличие следующих симптомов острого цистита для уточнения характера течения и тяжести заболевания¹⁷:

- частое мочеиспускание малыми порциями мочи;
- резь, боль при мочеиспускании;
- боль над лоном;
- императивные позывы к мочеиспусканию;
- отсутствие гипертермии (выше 38 °С), боли в поясничной области;



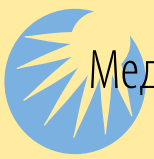
Д.м.н.
З.К. Гаджиева

■ иногда примесь крови в моче (особенно в последней порции). Необходимость дифференциальной диагностики у пациентов с ИМП обусловлена наличием ряда заболеваний, также сопровождающихся дизурией. Среди «масок» цистита можно отметить опухоль и туберкулез мочевого пузыря, наличие инородного тела в мочевом пузыре, синдром гиперактивного мочевого пузыря. Кроме того, симптомы, связанные с дизурией, встречаются у женщин с парауретральными кистами, дивертикулом уретры, эндометриозными гетеротопиями. Также при рецидивирующем цистите у женщин часто наблюдаются функциональные нарушения нижних мочевыводящих путей. У пациенток с хроническим циститом часто встречаются императивные (ургентные) расстройства мочеиспускания.

Д.м.н. З.К. Гаджиева отметила, что под посткоитальный цистит может маскироваться дисфункция уретры (нестабильность уретры), которую можно выявить только в ходе проведения уродинамического исследования. При этом колебания максимального уретрального давления составляют более 15 см вод. ст., иногда достигая значений выше 100 см вод. ст. При наличии нестабильности уретры пациентки могут предъявлять жалобы на затрудненное мочеиспускание с ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря, боль при мочеиспускании,

¹⁶ Bonkat G., Pickard R., Bartoletti R. EAU guidelines on urological infections. European Association of Urology. 2018; 22–26.

¹⁷ Цистит у женщин: клинические рекомендации. Российское общество урологов. 2021.



ощущение спазма в мочеиспускательном канале, отсроченное начало, прерывистость мочеиспускания, разбрызгивание струи мочи и боль в уретре после полового акта.

Другой распространенной причиной дизурии у женщин считается урогенитальная атрофия в климактерии. Эстрогенный дефицит, приводя к урогенитальной атрофии, также может открывать ворота к присоединению ИМП.

На сегодняшний день документом, регламентирующим действия врача при оказании специализированной медицинской помощи на территории РФ, являются клинические рекомендации Минздрава России по профилю «урология», созданные на основании рекомендаций Российского общества урологов и основанные на адаптации международного опыта урологических сообществ.

С учетом рекомендаций разработаны принципы эмпирического назначения антибактериальной терапии при ИМП. К основным принципам эмпирического назначения антибиотиков относят¹⁸:

- предположение возможного возбудителя (или нескольких возбудителей) – позволяет определить природную чувствительность этого микроорганизма к антибактериальным препаратам;
- анализ предшествующей антибактериальной терапии с учетом пробелов в спектре действия ранее применяемых неэффективных препаратов;
- учет функционального состояния почек и печени (при хронической почечной недостаточности и/или циррозе печени схема терапии может значительно измениться);
- предотвращение развития антибактериальной резистентности микроорганизмов (назначение адекватных доз препаратов, ограничение антисинегнойности антибиотиков);

- учет экономических аспектов (по возможности избегать назначения дорогостоящих антибактериальных средств).

Согласно современным рекомендациям по антибактериальной терапии ИМП, не рекомендовано использовать аминопенициллины и фторхинолоны в лечении неосложненного цистита. С учетом широкого спектра побочных эффектов при использовании фторхинолонов для лечения неосложненного цистита их можно применять только в случае, если предполагается, что все другие препараты, рекомендованные для лечения, будут неэффективными¹⁶. У пациентов с острым неосложненным циститом препаратами первого выбора являются фосфомицин в дозе 3 г однократно (курс лечения один день), фуразидин или фуразидина калиевая соль (Фурамаг) в дозах, соответствующих инструкции к препарату. В качестве альтернативы рекомендуется назначение препарата цефиксим в дозе 400 мг в сутки в течение пяти дней³.

По данным исследований, к препаратам из группы нитрофуранов (нитрофурантоин, фуразидин) и препарату фосфомицин отмечается самая высокая степень чувствительности возбудителей ИМП (*E. coli*)⁷.

Накопленные данные свидетельствуют о наиболее низком уровне антимикробной резистентности (2,3%) и высокой степени бактерицидности (95,6%) у препаратов нитрофуранового ряда по сравнению с другими группами антибактериальных препаратов.

Результаты исследования, в котором сравнивали клиническую и микробиологическую эффективность пятидневного курса нитрофурантоина и разовой дозы фосфомицина у пациенток с неосложненным циститом, продемонстрировали, что пятидневный курс нитрофурантоина превосходит фосфомицин с точки зрения микробиологической

и клинической эффективности для лечения ИМП¹⁹.

По словам докладчика, клиническое применение Фурамага при урологических заболеваниях показало его высокую клинико-бактериологическую эффективность и безопасность. Фармакокинетические свойства фуразидина калиевой соли в составе препарата отличаются от свойств простого фуразидина. Биодоступность Фурамага в 2,5–3 раза выше, чем биодоступность обычного фуразидина. Более высокая степень биодоступности фуразидина калиевой соли позволяет достигнуть терапевтического эффекта с использованием более низких доз и уменьшить количество побочных эффектов.

В заключение д.м.н. З.К. Гаджиева отметила необходимость комплексного подхода к ведению пациенток с неосложненным циститом. Алгоритм ведения больных с ИМП должен включать современные методы диагностики, эффективную и безопасную антибактериальную терапию и профилактику рецидивов. Профессор подчеркнула, что наряду с антибактериальными препаратами в лечении пациенток с неосложненным ИМП дополнительно можно применять растительные препараты с определенным составом для усиления терапевтического эффекта. В целях профилактики у пациенток с хроническим циститом рекомендуется применять фитопрепарат, содержащий золототысячник, корень любистока, листья розмарина обыкновенного. Также, согласно клиническим рекомендациям Российского общества урологов, утвержденным Минздравом России, пациенткам с рецидивирующим (хроническим) циститом рекомендована иммуноактивная профилактика, а женщинам в постменопаузе рекомендуется назначение вагинальной эстрогензаместительной терапии для уменьшения выраженности симптомов и улучшения качества жизни в соответствии с инструкцией к препарату. 🌐

¹⁸ Перепанова Т.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и половых органов: федеральные клинические рекомендации. М., 2020.

¹⁹ Huttner A., Kowalczyk A., Turjeman A., et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial. JAMA. 2018; 319 (17): 1781–1789.



ФУРАМАГ®

ФУРАЗИДИН

**Побеждая резистентность,
лечит цистит^{1,2}**



OlainFarm

ХРОНИЗАЦИЯ

РЕЦИДИВЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

ВПЕРЕД В БУДУЩЕЕ

«ЭКОЛОГИЧНОЙ» ТЕРАПИИ ЦИСТИТА



**Противомикробный препарат
первого уровня экологичности, включенный
в первую линию терапии цистита³⁻⁵**

1. ИМП Фурамаг® 50 мг от 09.06.2022.

2. Палагин И.С. и соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 134–146.

3. Перепанова Т.С. и соавт. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. 2022

4. Классификация ВОЗ AWARE: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification> (дата доступа 26.09.2022).

5. Яковлев, М.П. Суворова. Обоснование выбора антибиотика при инфекциях мочевыводящих путей с акцентом на экологическую безопасность антибактериальной терапии // Урология. – 2021.

<https://dx.doi.org/10.18565/urology.2021.4.97-105>.
RUFUR1620 17.10.2022

СОЗДАНО OLAINFARM

ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

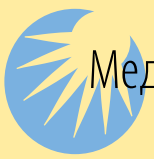
125212, г. Москва,
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137А
Тел./факс +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com
Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

Присоединяйтесь
к Академии уролога



Инструкция
по применению





Лечение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек: расширяя возможности терапии

Обсуждению оптимальных медикаментозных методов лечения вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) был посвящен сателлитный симпозиум, состоявшийся 12 марта 2022 г. в рамках Научно-практической конференции «Здоровые почки для всех – расширить знания и умения для улучшения качества помощи». Как отметила во вступительном слове председатель симпозиума, д.м.н., профессор кафедры нефрологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Галина Владимировна ВОЛГИНА, несмотря на огромное количество публикаций, посвященных минерально-костным нарушениям и их последствиям у больных ХБП, эта сложная клиническая задача еще далека от окончательного решения. В последние десятилетия появились актуальные подходы к лечению ВГПТ, однако вопрос о режимах терапии и их рациональном использовании остается предметом дискуссии.

Вторичный гиперпаратиреоз у пациентов с хронической болезнью почек третьей-четвертой стадий. Почему важно начать лечение вовремя

По словам Татьяны Витальевны БОНДАРЕНКО, заведующей нефрологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», главного внештатного специалиста-нефролога Северо-Восточного административного округа г. Москвы, текущее десятилетие остается периодом тихой пандемии хронической болезни почек (ХБП), которой страдают 10% населения. Это обусловлено и тем, что распространенность основных причин развития ХБП, например артериальной гипертензии, сахарного диабета второго типа (СД 2), не имеет тенденции к снижению, а их лечение не всегда поддается контролю. Свою лепту в усугубление проблемы хронической болезни почек вносит пандемия COVID-19, поскольку коронавирусная инфекция может приводить к раз-

витию ХБП *de novo* за счет прямого цитопатического действия коронавируса или через острое почечное повреждение, в том числе у пациентов с цитокиновым штормом.

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является одним из самых распространенных осложнений хронической болезни почек. Стоит упомянуть, что каждый второй пациент с хронической болезнью почек третьей – пятой стадий имеет нарушение минерально-костного обмена в виде ВГПТ.

Нарушение функции почек приводит к снижению синтеза активного витамина $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (кальцитриола) (витамина D), что вызывает каскад патологических процессов¹. По оценкам исследователей, действие активного витамина D не ограничивается только контролем фос-

форно-кальциевого обмена, он также влияет на другие физиологические процессы в организме, включающие модуляцию клеточного роста, нервно-мышечную проводимость, иммунитет и воспаление.

В исследовании Н. Gorritzet и соавт. (2013) было продемонстрировано, что уже на третьей-четвертой стадиях ХБП по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) уровень витамина D в крови снижается, а уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) повышается². В ретроспективном когортном исследовании Johnson и соавт. (2006) было установлено, что высокий уровень ПТГ связан с более ранним началом диализа и увеличением смертности пациентов на третьей-четвертой стадиях ХБП.

Пониженный уровень кальцитриола приводит к снижению активации рецепторов витамина D, расположенных практически во всех тканях и органах, вклю-

¹ Калинин С.Ю., Писарова Е.А., Гусакова Д.А. и др. Витамин D и мочекаменная болезнь. Consilium Medicum. 2012; 14 (12): 97–102.

² Gorritzet H.L., et al. Characteristics of bone mineral metabolism in patients with stage 3–5 chronic kidney disease not on dialysis results of the OBSERCE study. Nefrologia. 2013; 33 (1): 46–60.



Научно-практическая конференция «Здоровые почки для всех»

чая кишечник, почки, кости, иммунные клетки, кожу, сердце, головной мозг, и это вызывает многообразные функциональные морфологические нарушения. Не случайно вторичный гиперпаратиреоз ассоциируется не только с остеодистрофией, но и с внекостными проявлениями³. Помимо негативных изменений в костной ткани, огромное значение для исходов ХБП имеет внескелетная кальцификация сосудов и структур сердца. Поэтому ранняя коррекция вторичного гиперпаратиреоза активными метаболитами витамина D значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – основную причину смертности у пациентов с хронической болезнью почек⁴. Именно раннее начало коррекции уровня интактного паратгормона (иПТГ) при ВГПТ способствует достоверному снижению потребности в амбулаторном лечении и частоты госпитализации при последующем переходе пациентов на программный гемодиализ. Диагностика ВГПТ предусматривает оценку лабораторных показателей уровней иПТГ, щелочной фосфатазы (ЩФ), общего кальция, альбумина, фосфора в крови, креатинина и кальцитриола. Кроме того, используются инструментальные методы оценки состояния костной системы (рентгенография, остеоденситометрия, топическая диагностика щитовидной железы). Согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) по

коррекции уровня паратиреоидного гормона у пациентов с третьей-четвертой стадиями ХБП, у взрослых пациентов с ХБП стадий 3а–5, не находящихся на диализе, предлагается не использовать рутинно кальцитриол и аналоги витамина D. Разумно резервировать использование кальцитриола и аналогов витамина D для больных ХБП четвертой-пятой стадий с тяжелым и прогрессирующим гиперпаратиреозом.

В то же время в исследованиях показано, что эффективность нативных витаминов D в коррекции ВГПТ снижается по мере прогрессирования хронической болезни почек⁵.

В новых российских рекомендациях Ассоциации нефрологов по хронической болезни почек (2021) старт терапии предусмотрен при уровне ПТГ выше 130 пг/мл. При этом необходимо проверять уровень 25-ОН витамина D. В случае его дефицита показано назначение колекальциферола. Если уровень 25-ОН витамина D в норме, назначается базовая терапия парикальцитолом, альфакальцидолом или кальцитриолом при отсутствии противопоказаний. Развитие гиперкальциемии требует снижения дозы препаратов или прекращения их применения.

Парикальцитол превосходит альфакальцидол и кальцитриол как в терапии ВГПТ, так и в плейотропных эффектах. Установлено, что парикальцитол быстрее, чем альфакальцидол и кальцитриол, снижает уровень ПТГ и оказывает мини-

мальное влияние на уровень кальция и фосфора в крови. Парикальцитол значительно снижает протеинурию (более чем на 70% по сравнению с альфакальцидолом), может способствовать уменьшению воспаления у пациентов с ХБП и ВГПТ на гемодиализе, повышает уровень гемоглобина в крови у больных ХБП и ВГПТ с анемией, оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Оценивая эволюцию активаторов рецепторов витамина D (ВДРА), используемых для терапии ВГПТ, следует отметить, что частым препятствием снижения ПТГ являются гиперкальциемия и гиперфосфатемия, сопровождающие применение неселективных активаторов рецепторов витамина D и усугубляющие кальцификацию мягких тканей и сосудов. В то время как парикальцитол – селективный активатор рецепторов витамина D – быстрее, чем неселективные ВДРА, снижает уровень ПТГ и при этом минимально влияет на уровень кальция и фосфора в крови⁶.

В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) (n = 29) было показано, что терапия парикальцитолом диализных пациентов с ВГПТ при ХБП позволяет быстрее достигать снижения уровня ПТГ по сравнению с терапией альфакальцидолом за сопоставимое количество времени (на 39% против 25%)⁷.

Преимущество парикальцитолом по сравнению с другими активаторами рецепторов витамина D было продемонстрировано в ря-

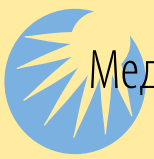
³ Михайлова Н.А. Селективный активатор витамин-D-рецепторов парикальцитол и его место в лечении хронической болезни почек. Обзор литературы. Лечащий врач. 2011; 2: 82–88.

⁴ Милованова Л.Ю., Добросмыслов И.А., Милованов Ю.С. Опыт применения активных метаболитов витамина D при нарушении фосфорно-кальциевого обмена у больных с додиализными стадиями хронической болезни почек. Терапевтический архив. 2014; 86 (6): 52–56.

⁵ Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эффективность нативных препаратов витамина D и селективного агониста рецепторов витамина D в коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек. Обзор литературы и собственное наблюдение в реальной клинической практике. Остеопороз и остеопатия. 2018; 21 (2): 12–22.

⁶ Волгина Г.В., Михайлова Н.А. Двадцать лет применения парикальцитолом в нефрологической практике: доказанные преимущества. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (3): 48–56.

⁷ Froehing J., et al. J. Am. Soc. Nephrol. 2009; 20: PUB476.



де исследований. В длительном сравнительном исследовании 31 пациенту с ВГПТ на гемодиализе со стойким повышением уровня ПТГ ≥ 600 пг/мл на фоне терапии альфакальцидолом (6 месяцев) был назначен прием парикальцитолола (100–300 пг/мл) три раза в неделю после процедуры гемодиализа⁸. Парикальцитол способствовал снижению уровня ПТГ у пациентов, не отвечающих на терапию альфакальцидолом, не повышая при этом уровней кальция и фосфора в течение всего периода наблюдения (18 недель). В экспериментальном исследовании оценивали степень кальцификации сосудов под воздействием парикальцитолола, кальцитриола и доксеркальциферола⁹. Продемонстрировано, что кальцитриол и доксеркальциферол значительно увеличивали уровни кальция, фосфора и выработку кальция внутри стенки аорты, в то время как парикальцитол не оказывал влияния на эти показатели. На основании полученных данных был сделан вывод, что терапия парикальцитолом, в отличие от кальцитриола и доксеркальциферола, не увеличивает сосудистую кальцификацию. В проспективном исследовании было показано, что применение парикальцитолола способствовало снижению частоты госпитализаций и снижению риска развития неблагоприятных исходов по сравнению с использованием кальцитриола¹⁰. РКИ VITAL продемонстрировало способность терапии парикальцитолом снижать уровень альбуминурии у пациентов с СД 2¹¹. Снижение альбуминурии ассоциировано с понижением арте-

риального давления и повышением СКФ, что, в свою очередь, отсрочивает время начала диализа и улучшает выживаемость, предположительно за счет супрессии ренина. В исследовании прием парикальцитолола в дозе 2 мкг/сут в течение 24 недель способствовал достоверному снижению уровня протеинурии у пациентов с диабетической нефропатией.

В исследовании Л.Ю. Миловановой и соавт. (2014) было доказано, что парикальцитол снижает протеинурию при лечении ВГПТ у пациентов с хронической болезнью почек более чем на 70% по сравнению с альфакальцидолом⁴.

Другое проспективное рандомизированное исследование было посвящено оценке влияния активаторов рецепторов витамина D на сывороточный уровень белка Клото у 90 пациентов с ХБП стадий 3б–4 и повышенным уровнем ПТГ¹². Пациенты были рандомизированы на группу терапии препаратом Земплар (парикальцитол) 1 мкг/сут ($n=47$) и группу терапии альфакальцидолом 0,25 мкг/сут ($n=43$). Длительность исследования составила один год.

Доказано, что белок Клото является гуморальным фактором с кардио- и нефропротективным действием. Все пациенты, получавшие терапию препаратом Земплар, имели достоверно меньший уровень ПТГ ($p=0,032$) и больший уровень белка Клото ($p=0,037$) на момент окончания исследования по сравнению с пациентами, получавшими лечение альфакальцидолом.

Все показатели у пациентов в группе парикальцитолола (СКФ, АД, фосфор/кальций, ПТГ, Клото) значительно улучшились по

сравнению с пациентами группы альфакальцидола. Таким образом, парикальцитол может рассматриваться как кардиопротектор с минимальным влиянием на кальцификацию сосудов по сравнению с альфакальцидолом.

На основании полученных данных авторы исследования сделали выводы о том, что использование селективных активаторов рецепторов витамина D связано как с более высокой частотой достижения целевых уровней ПТГ в сыворотке, так и с более высокими уровнями белка Клото, чем использование неселективных активаторов рецепторов витамина D. Продолжительная терапия селективными активаторами рецепторов витамина D в адекватных дозах может помочь защитить сердечно-сосудистую систему от кальцификации путем влияния на уровень белка Клото.

В заключение Т.В. Бондаренко сформулировала следующие выводы:

- ранняя коррекция ВГПТ позволяет снизить риск прогрессирования ХБП и уменьшить риск ССЗ;
- эффективность нативных витаминов D для коррекции ВГПТ снижается по мере прогрессирования ХБП;
- парикальцитол – селективный активатор рецепторов витамина D – эффективнее в достижении целевых показателей ПТГ по сравнению с неселективными ВДРА, с минимальным воздействием на уровни кальция и фосфора;
- классические и плейотропные эффекты парикальцитолола могут способствовать замедлению прогрессирования ХБП и снижению рисков развития ССЗ.

⁸ Filiopoulos V., et al. BANTAO Journal. 2007; 5 (2): 70–73.

⁹ Mizobuchi M., Finch J.L., Martin D.R., Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int.* 2007; 72: 709–715.

¹⁰ Dobrez D.G., et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (5): 1174–1181.

¹¹ De Zeeuw D., Agarwal R., Amdahl M., et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376 (9752): 1543–1551.

¹² Милованова Л.Ю., Бекетов В.Д., Милованова С.Ю. Влияние активаторов рецепторов витамина D на сывороточный уровень белка Клото у пациентов с ХБП: проспективное рандомизированное исследование. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (6): 679–684.



Научно-практическая конференция «Здоровые почки для всех»

Выбор первой линии антипаратиреодной терапии у пациентов с ХБП на диализе – на что следует обратить внимание

По мнению к.м.н., главного врача ООО «Компания «ФЕСФАРМ» Анны Вячеславовны ПУШКИНОЙ, клинические рекомендации по ХБП 2021 г., одобренные Минздравом России, являются системой координат для врачей-нефрологов. В них указано, что всем пациентам с ХБП стадий С3–С5Д рекомендуется проведение необходимых лабораторных исследований частых системных осложнений дисфункции почек, связанных с повышенным риском неблагоприятных исходов и снижения качества жизни.

Как уже отмечалось, минимальный объем лабораторной диагностики системных осложнений ХБП включает: исследование уровня неорганического фосфора, общего кальция и ПТГ в крови, определение активности ЩФ, исследование уровня 25-ОН витамина D в крови.

Пациентам с ХБП стадий С3–С5Д рекомендуется проводить инструментальную диагностику кальцификации периферических артерий и аорты для выявления и оценки связанных с ней рисков и выбора терапии. Эхокардиография выполняется для выявления и оценки кальцификации клапанов структур сердца. Пациентам с ХБП стадий С1–С5Д и прогрессирующим гиперпаратиреозом показано ультразвуковое исследование паращитовидных желез, а для пациентов с минеральными нарушениями или факторами риска развития остеопороза – определение минеральной плотности костной ткани методом рентгеноденситометрии для оценки риска переломов и коррекции терапии. Согласно рекомендациям, лечение пациентов с ХБП стадий

С1–С5Д должно быть одновременно направлено на замедление темпов прогрессирования дисфункции почек (ренопротекция), коррекцию ее осложнений, предупреждение развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (кардиопротекция) с целью улучшения исходов болезни.

В основе развития МНК-ХБП лежит фосфат-центрическая модель. Согласно ей, повышение фосфора за счет уменьшения массы действующих нефронов вызывает продукцию FGF-23 в остеоцитах. FGF-23 негативно влияет на синтез активных форм витамина D, способствуя развитию гипокальциемии. Низкий уровень кальция и высокий уровень фосфора, в свою очередь, негативно действуют на ткань паращитовидной железы, стимулируя выработку ПТГ.

Именно поэтому пациентам с ХБП стадий С3–С5Д и гиперфосфатемией рекомендуется проводить лечение, стремясь к достижению целевого уровня фосфора. Для предупреждения увеличения содержания фосфора в организме необходимо уменьшать потребление продуктов, содержащих фосфор в виде пищевых добавок, с высокой биодоступностью фосфора или с высоким естественным содержанием фосфора, в пользу продуктов с белково-фосфорным коэффициентом ниже 12. В связи с этим врачи-нефрологи

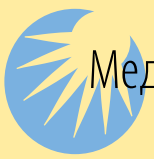
должны обучать пациентов с ХБП стадии С3–С5Д необходимым знаниям и навыкам по питанию для предупреждения и лечения гиперфосфатемии.

Согласно клиническим рекомендациям (2021), целью лечения пациентов с ХБП стадии С5Д считается достижение целевых концентраций иПТГ, находящихся в интервале двух-четырёхкратного превышения верхней границы нормы (130–260 пг/мл).

У пациентов с ХБП стадий С3–С5Д и признаками ВГПТ рекомендуется корректировать недостаточность или дефицит 25-ОН витамина D в крови назначением колекальциферола или эргокальциферола до начала лечения препаратами, относящимися к активаторам рецепторов витамина D (альфа-кальцитриол, кальцитриол, парикальцитол), с целью снижения или контроля иПТГ, а также снижения риска общей и сердечно-сосудистой смертности. Как известно, частым препятствием адекватного подавления гиперсекреции ПТГ являются гиперкальциемия и гиперфосфатемия, сопровождающие применение активаторов рецепторов к витамину D.

Расширить терапевтическое воздействие позволило создание парикальцитолола (19-нор-1α,25(ОН)₂D₂). Изменения в строении молекулы парикальцитолола привели к тому, что он селективно связывается только с определенными рецепторами к витамину D, причем с разной степенью аффинности. Эта связь мобилизует коакти-

Именно за счет различной силы влияния на рецепторы к витамину D, расположенные на паращитовидных железах и энтероцитах, парикальцитол обеспечивает широкое терапевтическое воздействие с минимальной адсорбцией кальция и фосфора в кишечнике



ваторы ядерных рецепторов, отличные от таковых при воздействии неселективных ВДРА, что приводит к трансактивации/трансрегуляции различных генов и определяет разницу в физиологических процессах минерального и костного метаболизма.

Именно за счет различной силы влияния на рецепторы к витамину D, расположенные на парацитовидных железах и энтероцитах, парикальцитол обеспечивает широкое терапевтическое воздействие с минимальной адсорбцией кальция и фосфора в кишечнике.

По данным долгосрочного сравнительного исследования с участием 263 пациентов на гемодиализе с ВГПТ, парикальцитол способствовал снижению уровня ПТГ на 50% в 1,5 раза быстрее, чем кальцитриол¹³.

Для того чтобы проиллюстрировать эффективность применения парикальцитола у больных ХБП на диализе с ВГПТ в рутинной практике, А.В. Пушкина представила три клинических случая.

Клинический случай 1. Пациентка 1979 г.р. С 2015 г. страдает выраженной артериальной гипертензией, но назначенные врачом гипотензивные препараты принимала нерегулярно. В 2016 г. была госпитализирована в стационар, где ей был поставлен диагноз «острое почечное повреждение», а также выявлена гипоплазия правой почки. С 2016 г. находилась под наблюдением нефролога, принимала назначенные специалистом препараты – Кетостерил, Мальтофер, амлодипин.

В июле 2020 г. пациентка поступила в стационар с коронавирусной пневмонией. По данным лабораторного исследования, протеинурия (3 г/л),

анемия (Hb – 96 г/л), креатинин – 756 мкмоль/л, мочевина – 24 ммоль/л, альбумин – 31 г/л, ионизированный кальций – 0,72 ммоль/л. Проведенное в августе 2020 г. лабораторное исследование показало: ПТГ – 803 пг/мл, альбумин – 37,7 г/л, кальций – 1,89 ммоль/л, фосфор – 0,96 ммоль/л, ЩФ – 92,9 ЕД/л.

Пациентке была назначена терапия альфакальцидолом в начальной дозе 1,5 мкг/нед., которая через два месяца была увеличена до 3 мкг/нед., а в мае 2021 г. – до 4,5 мкг/нед. Однако подобный терапевтический подход не позволил добиться стойкого снижения уровня ПТГ. По данным проведенного в мае 2021 г. лабораторного исследования, ПТГ – 1106 пг/мл, альбумин – 41,2 г/л, кальций – 1,87 ммоль/л, фосфор – 1,4 ммоль/л, ЩФ – 158 ЕД/л.

В июле 2021 г. пациентка была переведена на лечение парикальцитолом внутривенно в дозе 10 мкг/нед. Организм ответил на терапию выраженным снижением уровня ПТГ (более чем на 60%) в течение месяца, который уже в августе 2021 г. составил 399,6 пг/мл при уровне альбумина 39,8 г/л, кальция – 2,07 ммоль/л, фосфора – 1,25 ммоль/л, ЩФ – 125 ЕД/л. В связи с этим доза парикальцитола была поначалу снижена до 7,5 мкг/нед., а после уменьшения уровня ПТГ до 358,3 пг/мл – до 5 мкг/нед. По данным проведенного в феврале 2021 г. лабораторного исследования, ПТГ – 492 пг/мл, альбумин – 40,2 г/л, кальций – 2,19 ммоль/л, фосфор – 1,49 ммоль/л, ЩФ – 73 ЕД/л. Пациентка продолжила лечение парикальцитолом в дозе 10 мкг/нед. внутривенно.

«Таким образом, использование альфакальцидола практически в течение года не дало того эффекта, на который мы

рассчитывали, а перевод на парикальцитол позволил снизить уровень паратгормона», – уточнила докладчик.

Клинический случай 2. Пациент М. 1967 г.р. В 2010 г. был выявлен СД 2 и назначена инсулинотерапия. В 2016 г. выполнено протезирование правого тазобедренного сустава. В январе 2019 г. госпитализирован в стационар с желудочно-кишечным кровотечением. По данным лабораторного исследования, Hb – 40 г/л, общий белок – 57 г/л, креатинин – 1331 мкмоль/л, мочевина – 58 ммоль/л, кальций – 2,04 ммоль/л, ПТГ – 2032 пг/мл, ЩФ – 1452 ЕД/л.

После выписки из стационара в феврале 2019 г. проходил лечение гемодиализом амбулаторно. По данным лабораторного исследования, ПТГ – 1396 пг/мл, альбумин – 34,3 г/л, кальций – 1,89 ммоль/л, фосфор – 1,24 ммоль/л, ЩФ – 454 ЕД/л. Пациенту была назначена терапия альфакальцидолом в дозе 3 мкг/нед., которая оказалась неэффективной и не способствовала снижению уровня ПТГ. В июне 2019 г. пациент был переведен на терапию парикальцитолом в дозе 15 мкг/нед. внутривенно, а с сентября 2019 г. – на терапию парикальцитолом в дозе 20 мкг/нед., что позволило снизить уровень ПТГ более чем в два раза. Проведенное в ноябре 2019 г. лабораторное исследование показало: ПТГ – 590 пг/мл, альбумин – 33 г/л, кальций – 2,25 ммоль/л, фосфор – 1,1 ммоль/л, ЩФ – 285 ЕД/л.

В мае 2020 г. ввиду дальнейшего снижения уровня ПТГ вплоть до 56,7 пг/мл было принято решение отменить терапию препаратом, что, по мнению А.В. Пушкиной, оказалось преждевременным, поскольку в течение последующих трех

¹³ Sprague S.M., Llach F., Amdahl M., et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2003; 63 (4): 1483–1490.



Научно-практическая конференция «Здоровые почки для всех»

месяцев уровень ПТГ вырос до 1094 пг/мл при альбумине 35 г/л, кальции – 1,96 ммоль/л, фосфоре – 1,32 ммоль/л, ЩФ – 225 ЕД/л.

В июле 2020 г. пациент стал получать терапию парикальцитолом в дозе 15 мкг/нед. внутривенно, однако снижение уровня ПТГ до 104,1 пг/мл к ноябрю 2020 г. потребовало коррекции терапии в виде снижения дозы препарата до 5 мкг/нед. Проведенное в январе 2021 г. лабораторное исследование показало: ПТГ – 690 пг/мл, альбумин – 37,9 г/л, кальций – 2,08 ммоль/л, фосфор – 1,47 ммоль/л, ЩФ – 362, 9 ЕД/л. В течение 11 месяцев, вплоть до декабря 2021 г., лечение парикальцитолом осуществлялось в дозе 10–15 мкг/нед.

С декабря 2021 г. пациент получает лечение парикальцитолом в дозе 5 мкг/нед. внутривенно, и такая терапевтическая тактика позволяет стабильно удерживать все показатели в пределах нормальных значений. По данным проведенного в январе 2022 г. лабораторного исследования, ПТГ – 162 пг/мл, альбумин – 38 г/л, кальций – 2,17 ммоль/л, фосфор – 1,44 ммоль/л, ЩФ – 103,4 ЕД/л. Установлено, что эндотелийзависимая вазодилатация определяет тонус коронарных и периферических артерий. Пациенты с ХБП, как правило, имеют выраженные нарушения функции сосудистого эндотелия, которые прогрессируют по мере снижения функции почек. Активация рецепторов витамина D может вызывать положительное действие на сердечно-сосудистую систему у больных ХБП. В плацебо-контролируемом исследовании было показано, что парикальцитол обеспечивает прирост эндотелиальной вазодилатации у значительно

Результаты исследования продемонстрировали преимущество применения парикальцитолом по сравнению с альфакальцитолом практически по всем оцениваемым показателям

большого процента больных ХБП третьей-четвертой стадий в сравнении с плацебо – 64 против 34,5%¹⁴.

Доказано, что активаторы рецепторов к витамину D положительно влияют на выживаемость больных ХБП с ВГПТ. Многоцентровое исследование D. Brancaccio и соавт. (2011) продемонстрировало лучшую выживаемость пациентов, получавших терапию ВГПТ парикальцитолом, в сравнении с терапией кальцитриолом или без ВДРА¹⁵.

В другом исследовании было показано преимущество применения парикальцитолом по сравнению с кальцитриолом в снижении частоты госпитализаций больных на гемодиализе¹⁰.

В собственном исследовании сравнивали эффективность назначения парикальцитолом и альфакальцитолом для лечения ВГПТ. В исследование были включены 28 пациентов с плохо контролируемым ВГПТ, которые были равнозначно разделены на группы терапии альфакальцитолом (n = 14) и парикальцитолом (n = 14). На момент включения в исследование средний уровень ПТГ достигал 1000 пг/мл. Длительность исследования составила 12 месяцев.

Результаты исследования продемонстрировали преимущество применения парикальцитолом по сравнению с альфакальцитолом практически по всем оцениваемым показателям. По данным исследования, уровень ПТГ в группе парикальцитолом в среднем снизился до 591 против 826 пг/мл в группе альфакальцитолом, каль-

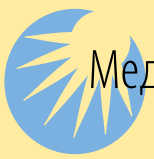
ция – с 2,38 до 2,24 ммоль/л, в то время как в группе альфакальцитолом уровень кальция повысился с 2,25 до 2,34 ммоль/л. Незначительное повышение уровня фосфора отмечалось в обеих группах: в группе парикальцитолом уровень фосфора повысился с 1,78 до 1,9 ммоль/л, в группе альфакальцитолом – с 1,87 до 1,92 ммоль/л.

Существенным отличием стало значимое повышение уровня гемоглобина в группе парикальцитолом, который вырос с 107 до 117 г/л, а в группе альфакальцитолом – с 106 до 107 г/л. В группе парикальцитолом отмечалось и более выраженное снижение дозы эритропоэтина (ЭПО) – с 5143 до 3287 ЕД, в то время как в группе альфакальцитолом доза ЭПО в среднем снизилась с 6714 до 5964 ЕД.

В клинических рекомендациях 2021 г. указано, что пациентам с ХБП стадии С5Д и гиперкальциемией необходимо проводить лечение, направленное на достижение нормального уровня общего кальция в крови, для снижения рисков смерти, неблагоприятных клинических последствий перегрузки этим катионом. У пациентов на диализе с ВГПТ и стойкой гиперкальциемией рекомендуется отказываться от применения препаратов, содержащих существенное количество кальция, снижать дозу или прекращать прием активаторов рецепторов к витамину D, назначать цинакальцет или этелкальцетид в отсутствие противопоказаний к их применению.

¹⁴ Zoccali C., et al. Paricalcitol and endothelial function in chronic kidney disease trial. *Hypertension*. 2014; 64: 1005–1011.

¹⁵ Brancaccio D., et al. *Blood Pur*. 2011; 32: 124–132.



Для снижения риска неблагоприятных клинических последствий у пациентов с ХБП стадий С3–С5Д и гипокальциемией ее коррекцию рекомендуется проводить при наличии клинических симптомов, связанных со снижением уровня кальция в крови.

В обновленных клинических рекомендациях (2021) прописано, что пациентам с ХБП стадии С5Д с персистирующим уровнем иПТГ выше 600 пг/мл на фоне антипаратиреодной терапии в сочетании с любыми стойкими клиническими проявлениями в виде гиперкальциемии, кальцифилаксии, гиперфосфатемии, фиброзного остейта, внескелетной кальцификации необходимо выполнять паратиреодэктомия (ПТЭ).

По мнению А.В. Пушкиной, ПТЭ не всегда позволяет успешно решать проблему повышенного уровня ПТГ, что может потребовать применения терапевтических медикаментозных стратегий.

Клинический случай 3. Пациент М. 1966 г.р. с хроническим гломерулонефритом. С 1989 г. находился на заместительной почечной терапии, в 1991 г. ему была выполнена ауто трансплантация почки (АТПП). Получил HCV-инфекцию. В 2000 г. (после дисфункции трансплантата) вернулся на гемодиализ. В 2003 г. у пациента произошел патологический перелом левой плечевой кости при минимальном воздействии на кость. На тот момент уровень ПТГ составлял 1000 пг/мл. Поскольку пациент категорически отказался от проведения ПТЭ, ему было назначено лечение альфакальциолом. Однако на фоне приема альфакальцидола он отмечал плохое самочувствие, боли в печени, костях, что стало причиной его отказа от препарата.

По данным проведенных в апреле 2013 г. лабораторных исследований, ПТГ – 2243 пг/мл, альбумин –

Представленные данные РКИ и опыт клинической практики демонстрируют превосходство селективного активатора рецепторов к витамину D парикальцитолу в терапии ВГПТ у больных ХБП по сравнению с другими активаторами ВДР

35 г/л, кальций – 1,93 ммоль/л, фосфор – 1,06 ммоль/л, ЩФ – 1207 ЕД/л. Пациенту была назначена терапия парикальцитолом в дозе 15 мкг/нед. внутривенно с последующим повышением дозы до 30 мкг/нед. или понижением до 10 мкг/нед., вплоть до отмены, в зависимости от уровня ПТГ. Так, например, в мае 2020 г. снижение уровня ПТГ до 113 пг/мл при уровне кальция 2,24 ммоль/л, фосфора – 1,13 ммоль/л позволило сделать двухмесячный перерыв в медикаментозном лечении с последующим возобновлением применения парикальцитолу в дозе 10 мкг/нед.

В настоящее время пациент М. получает терапию парикальцитолом в дозе 5 мкг/нед., что позволяет удерживать показатели в пределах нормальных значений. По данным проведенного в январе 2022 г. лабораторного исследования, ПТГ – 207 пг/мл, альбумин – 40 г/л, кальций – 2,19 ммоль/л, фосфор – 1,2 ммоль/л, ЩФ – 101 ЕД/л.

В завершение выступления А.В. Пушкина констатировала:

- поскольку, согласно рекомендациям 2021 г., целью лечения является не только коррекция осложнений, но и улучшение исходов, следует как можно более широко использовать плеiotропные эффекты назначаемых препаратов;
- клинический вариант применения активаторов рецепторов к витамину D – это высокий уровень ПТГ, низкий или нормальный уровень кальция, низкий или нормальный уровень фосфора;
- селективные активаторы рецепторов к витамину D предпочтительнее, поскольку они демон-

стрируют более эффективное снижение уровня ПТГ, меньшее увеличение уровней кальция, фосфора по сравнению с неселективными ВДРА;

- применение селективных рецепторов к витамину D предпочтительнее в силу имеющихся у них плеiotропных эффектов, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми проблемами, СД 2, у молодых пациентов, отказывающихся от АТПП;
- применение селективных рецепторов к витамину D предпочтительнее, поскольку они демонстрируют снижение частоты госпитализаций и летальных исходов.

Заключение

Состоявшаяся после выступления экспертов дискуссия показала большую заинтересованность участников симпозиума в обсуждаемых вопросах. Подводя итоги, профессор Г.В. Волгина отметила, что ВГПТ является характерным осложнением ХБП, а также одной из причин инвалидизации и смерти больных на гемодиализе. Представленные данные РКИ и опыт клинической практики демонстрируют превосходство селективного активатора рецепторов к витамину D парикальцитолу в терапии ВГПТ у больных ХБП по сравнению с другими активаторами ВДР. Это превосходство, во многом обусловленное наличием у парикальцитолу плеiotропных эффектов, обеспечивает лучшую выживаемость и качество жизни пациентов и позволяет снижать частоту паратиреодэктомий. 🌐



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



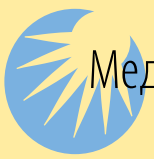
Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU**

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



Анемия при хронической болезни почек: актуальные проблемы и новые возможности лечения

Коррекция анемии при хронической болезни почек (ХБП) является обязательным компонентом лечения больных. Эффективное лечение анемии позволяет замедлить прогрессирование ХБП и предупредить дальнейшие осложнения на этапе гемодиализа, а также улучшает качество жизни пациентов.

12 марта 2022 г. состоялся сателлитный симпозиум, посвященный актуальным проблемам лечения анемии при ХБП. Ведущие российские эксперты обсудили вопросы лечения анемии с использованием новейшего класса препаратов – ингибиторов фермента пролилгидроксилазы, которые стабилизируют гипоксией индуцируемый фактор (HIF-PH). В рамках симпозиума были рассмотрены последние данные об эффективности и безопасности применения первого представителя класса ингибиторов HIF-PH – препарата роксадустат для адекватной коррекции анемии у пациентов с ХБП.

Ведение пациента с анемией при хронической болезни почек на современном этапе

В начале своего выступления заведующий кафедрой нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н., профессор Ашот Мовсесович ЕСАЯН напомнил, что анемия – это сокращение числа циркулирующих эритроцитов и снижение уровня гемоглобина в крови. Наиболее частой причиной анемии является дефицит железа. При хронической болезни почек (ХБП) развитию анемии способствуют следующие факторы¹:

- системное хроническое воспаление;
- дефицит эритропоэтина вследствие повреждения почек;
- дефицит железа;

- гибель клеток-сенсоров, чувствительных к кислороду;
- уремические токсины;
- кровопотеря;
- увеличение гемодиализа и снижение срока жизни эритроцитов.

Согласно данным обзорного исследования QICKD, анемия возникает у 22% пациентов с ХБП третьей – пятой стадий².

Следует отметить, что выраженность и распространенность анемии увеличиваются с нарастанием стадии ХБП. Так, по данным исследований, при первой стадии анемия встречается в 8,4% случаев, при второй – в 12,2%, при третьей – в 17,4% случаев³.

На четвертой и пятой стадиях ХБП анемию имеют уже 50,3 и 83,7% па-

циентов соответственно. У пациентов на программном гемодиализе анемия развивается в 94,5% случаев⁴.

Пациенты с анемией имеют повышенный риск прогрессирования ХБП. В ряде исследований определена связь анемии с прогрессированием ХБП. Показано, что более низкие значения гемоглобина связаны с более высокими отношениями риска для развития терминальной ХБП⁵.

В другом крупном исследовании с участием 14 971 взрослого пациента анемия приводила к удвоению риска смерти от любых причин, ассоциированных с пониженной функцией почек⁶.

Как отметил докладчик, средний уровень гемоглобина у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) более 60 мл/мин/1,73 м² достоверно выше, чем у лиц с показателями СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

¹ Iseki K., Kohagura K. Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2007; (107): 4–9.

² Dmitrieva O., de Lusignan S., Macdougall I.C., et al. Association of anaemia in primary care patients with chronic kidney disease: cross sectional study of quality improvement in chronic kidney disease (QICKD) trial data. *BMC Nephrol.* 2013; 14: 24.

³ Stauffer M.E., Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e84943.

⁴ Evans M., Bower H., Cockburn E., et al. Contemporary management of anaemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. *Clin. Kidney J.* 2020; 13 (5): 821–827.

⁵ Kovesdy C.P., Trivedi B.K., Kalantar-Zadeh K., Anderson J.E. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006; 69 (3): 560–564.

⁶ Astor B.C., Coresh J., Heiss G., et al. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. Heart J.* 2006; 151 (2): 492–500.



Научно-практическая конференция «Здоровые почки для всех»

Согласно международным рекомендациям KDIGO (2012), анемия при ХБП диагностируется у взрослых и детей старше 15 лет при концентрации гемоглобина менее 130 г/л у мужчин, менее 120 г/л у женщин. У детей анемия определяется при концентрации гемоглобина: в возрасте 0,5–5 лет – менее 110 г/л, 5–12 лет – менее 115 г/л, 12–15 лет – менее 120 г/л⁷.

Традиционно считалось, что первостепенное значение в развитии анемии имеет прогрессирующее снижение уровня эндогенного эритропоэтина. Сегодня известно, что другие факторы также играют важную роль в развитии анемии:

- абсолютный дефицит железа (кровопотеря, нарушения всасывания);
- неэффективное использование запасов железа, вызванное повышением уровня гепсидина;
- системное воспаление (ХБП и сопутствующие заболевания);
- снижение ответа костного мозга на эритропоэтин вследствие уремической интоксикации;
- сокращение продолжительности жизни эритроцитов;
- дефицит витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты.

Причинами анемии в популяции диализных пациентов с терминальной почечной недостаточностью, принимающих заместительную почечную терапию, прежде всего являются снижение продукции эритропоэтина, дефицит железа, повышенное разрушение и гибель эритроцитов вследствие внутри-/внесосудистого гемолиза, кровопотери вследствие повторных венепоункций.

Опубликованные данные свидетельствуют, что ежедневная потеря крови у здоровых людей составляет 0,83 мл, ежегодные кровопотери – 0,3 л, а ежегодные потери железа – 0,1 г. У пациентов с ХБП эти потери гораздо больше: ежедневные – 3,2 мл, ежегодные – 1,2 л, а потеря железа в четыре раза выше, чем у здоровых лиц. Пациенты на ди-

ализе ежедневно теряют 5 мл крови, ежегодно – 2–5 л, ежегодные потери могут составлять 1–5 г^{8–10}.

В связи с высоким риском развития анемии необходимо тщательно обследовать пациентов на предмет наличия факторов, вызывающих анемию. В случае выявления анемии у пациентов с ХБП в план обследования должны входить следующие исследования:

- клинический анализ крови, включая концентрацию гемоглобина, индекс эритроцитов, количество лейкоцитов, тромбоцитов;
- определение абсолютного количества ретикулоцитов;
- определение ферритина в сыворотке;
- насыщение трансферрина в сыворотке;
- определение уровня витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в сыворотке⁷.

Некоторые методы диагностики анемии у больных ХБП имеют свои особенности. Так, определения ферритина и насыщения трансферрина имеют некоторые недостатки для оценки статуса железа. Уровень ферритина менее 200 мкг/л используется в качестве порогового значения у диализных пациентов. Процент насыщения трансферрина менее 20% обычно указывает на абсолютный дефицит железа. Однако сатурация трансферрина более 20% не исключает состояние железодефицита. Поэтому показатели ферритина и уровень насыщения трансферрина следует оценивать совместно. Кроме того, процент гипохромных эритроцитов и содержание гемоглобина в ретикулоцитах могут указывать на недостаточное поступление железа, но этот метод непрактичен для широкого применения.

У пациентов с ХБП третьей стадии без анемии следует оценивать уровень гемоглобина минимум один раз в год, с четвертой-пятой стадиями – минимум два раза в год. У пациентов с пятой стадией ХБП, получающих гемодиализ или перитонеальный ди-

ализ, определяют уровень гемоглобина один раз в три месяца. У пациентов с ХБП и анемией, которые не получают эритропоэз-стимулирующие агенты (ЭСА), уровень гемоглобина определяют минимум один раз в три месяца при ХБП третьей – пятой стадий и на перитонеальном диализе, а также минимум один раз в месяц при ХБП пятой стадии у диализных пациентов. В период инициации терапии эритропоэтинами пациентам рекомендовано определение уровня гемоглобина минимум один раз в месяц. Для пациентов с ХБП не на диализе в период поддерживающей терапии – минимум один раз в три месяца. Пациенты с ХБП пятой стадии на диализе в период поддерживающей фазы терапии эритропоэтинами должны ежемесячно обследоваться на определение уровня гемоглобина.

В настоящее время применяется структурированный подход к лечению анемии при ХБП, включающий целостную оценку состояния пациента, выявление потенциальных причин состояния воспаления и/или резистентности к ЭСА.

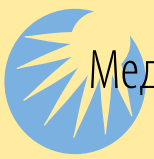
Как известно, применяемые в прошлом дозы ЭСА или железа являлись причиной повышения уровня артериального давления, риска сердечно-сосудистых событий. Новая стратегия лечения анемии у пациентов с ХБП подразумевает применение сниженных поддерживающих доз эритропоэтина и стабильных доз железа для усиления ответа на эритропоэтин. Следует помнить, что при назначении эритропоэтина расход железа и потребность в нем повышаются, поэтому даже при нормальных показателях уровня железа у пациента нужно вводить препараты железа, особенно на начальных стадиях ХБП. Современным методом лечения анемии при ХБП является использование ингибиторов фермента пролилгидроксилазы, которые стабилизируют гипоксией индуцируемый фактор (HIF-PH), являющийся ключевым ре-

⁷ KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2 (4): 279–335.

⁸ Sargent J.A., Acchiardo S.R. Iron requirements in hemodialysis. *Blood Purif.* 2004; 22 (1): 112–123.

⁹ Rosenblatt S.G., Drake S., Fadem S., et al. Gastrointestinal blood loss in patients with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1982; 1 (4): 232–236.

¹⁰ Wizemann V., Buddensiek P., de Boor J., et al. Gastrointestinal blood loss in patients undergoing maintenance dialysis. *Kidney Int. Suppl.* 1983; 16: 218–220.



гулятором эритропоэза и метаболизма железа. Эти препараты способны обеспечить лечение с применением пониженных доз эритропоэтина и железа, поскольку усиливают образование эндогенного эритропоэтина в организме и мобилизацию железа¹¹.

Взрослым пациентам с ХБП не на терапии железом или эритропоэтином рекомендуется применять внутривенное железо, так как таблетированные формы железа плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Желательно добиваться повышения концентрации гемоглобина еще до начала терапии или снижения дозы ЭСА. Целевые уровни сатурации трансферрина – менее 30%, ферритина – менее 500 нг/мл. Важно избегать введения внутривенного железа у пациентов с активной системной инфекцией.

Профессор А.М. Есян отметил, что прежде, чем начинать терапию ЭСА, следует изучить все возможные корригируемые причины анемии, сопо-

ставить пользу и риски у конкретного пациента. Особой осторожности требует ведение пациентов с ХБП и текущими онкологическими заболеваниями, перенесенным инсультом или онкологией в анамнезе.

В 2017 г. эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) опубликовали предупреждение, что использование ЭСА для достижения уровня гемоглобина более 11 г/дл повышает риск серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений и не обеспечивает дополнительных преимуществ. У пациентов с ХБП не на диализе при уровне гемоглобина более 10 г/дл следует снизить дозу или отменить ЭСА или использовать минимальные дозы, достаточные для снижения потребности в переливаниях крови. У пациентов, получающих диализ, при приближении к уровню гемоглобина 11 г/дл или при превышении этого уровня нужно снизить

дозу или прекратить введение ЭСА¹². В некоторых случаях у пациентов отмечается резистентность к ЭСА. По данным исследований, у 10–20% больных наблюдается недостаточный ответ на терапию эритропоэтинами. К основным причинам неадекватного ответа на ЭСА относят гепсидин-индуцированные проблемы мобилизации железа вследствие воспаления и гипоальбуминемии.

На сегодняшний день подходы к лечению пациентов с ХБП и ЭСА-резистентностью включают восполнение дефицита железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, обеспечение адекватной дозы диализа, раннюю диагностику и лечение гиперпаратиреоза, сопутствующих заболеваний, в том числе онкогематологических, заболеваний костного мозга. Перспективным направлением лечения анемии у пациентов с ХБП является использование новых препаратов из класса ингибиторов HIF-PH.

Новые возможности лечения анемии у пациентов с хронической болезнью почек при помощи нового класса препаратов

Как отметил доцент кафедры нефрологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, к.м.н. Валерий Юрьевич ШИЛО, основной опцией для коррекции анемии при ХБП считается использование ЭСА и препаратов железа одновременно или в разных комбинациях. Преддиализным больным можно начинать лечение с пероральных препаратов, у диализных больных применяют внутривенное введение препаратов железа. Переливание эритроцитарной массы в основном показано при тяжелых анемических состояниях у гемодиализных больных с ХБП.

Все существующие ЭСА воздействуют на один и тот же рецептор эритропоэтина, который селективно экспрессируется на предшественниках красных кровяных клеток. По времени полувы-

ведения ЭСА разделяют на препараты короткого действия – эпоэтины, промежуточного действия – дарбэпоэтин альфа, длительного действия – пролонгированный активатор рецепторов эритропоэтина – пегилированный эпоэтин бета, или метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета¹³.

В целом на современном этапе в терапии анемии достигнуты определенные успехи. Однако существуют факторы, определяющие резистентность к лечению. К легко преодолимым факторам резистентности к лечению анемии относят абсолютный и функциональный дефицит железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты. К наиболее частым трудно, но потенциально преодолимым причинам резистентности относят инфекции, воспаление, неадекватный диализ. Встречаются факторы резистентности к терапии анемии,

которые считаются непреодолимыми, например наличие гемоглобинопатии, костномозговых нарушений. Кроме того, безопасность ЭСА остается серьезной проблемой в клинической практике.

Одним из подходов к решению проблемы резистентности к ЭСА и развития осложнений на фоне их применения у пациентов с ХБП и анемией может быть использование нового класса лекарственных средств – ингибиторов HIF-PH.

В 2019 г. Уильям Келин из Гарвардского университета, Питер Рэтклиф из Оксфордского университета и Грегг Семенца из Университета Джона Хопкинса получили Нобелевскую премию по физиологии или медицине за открытие тайны гипоксического сигнала. Полученные данные о значении индуцируемого гипоксией фактора (HIF) как фактора транскрипции, с помощью которого эритропоэтин индуцируется на транскрипционном уровне при гипоксии, позволили раз-

¹¹ Manns B.J., Tonelli M. The new FDA labeling for ESA – implications for patients and providers. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2012; 7 (2): 348–353.

¹² FDA Drug Safety Communication 2017. Information on Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) Epoetin alfa (marketed as Procrit, Epogen). Darbepoetin alfa (marketed as Aranesp).

¹³ Macdougall I.C. New anemia therapies: translating novel strategies from bench to bedside. Am. J. Kidney Dis. 2012; 59 (3): 444–451.



Научно-практическая конференция «Здоровые почки для всех»

работать класс препаратов для лечения анемии в качестве альтернативы ЭСА. Данные исследований показали, что механизм действия ингибиторов HIF-PH осуществляется путем стабилизации комплекса HIF и стимуляции выработки эндогенного эритропоэтина. Ингибиторы HIF-PH имитируют условия гипоксии при нормоксии, опосредуют системные адаптивные реакции, что приводит к повышению экспрессии генов, обеспечивающих адаптацию клетки к гипоксии, стимуляцию эритропоэза и нормализацию обмена железа¹⁴.

Сегодня на фармацевтическом рынке представлено несколько различных препаратов из класса ингибиторов HIF-PH. Первым препаратом этого класса является роксадустат. Роксадустат вводится перорально и имеет период полувыведения 12 часов, поэтому его можно принимать по три таблетки в неделю.

Оценке эффективности и безопасности роксадустата была посвящена большая программа клинических исследований III фазы с участием более 9600 пациентов с ХБП (ALPS, OLYMPUS, ANDES, DOLOMITES, HIMALAYAS, PYRENEES и др.). Особый интерес представляют данные эффективности и безопасности роксадустата у преддиализных и диализных больных (не получавших ранее эритропоэтин или находящихся на диализе).

Объединенные результаты плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований ALPS, ANDES, OLYMPUS показали, что роксадустат превосходил плацебо в поддержании уровня гемоглобина у пациентов с ХБП, не находящихся на диализе¹⁵.

Еще одним критерием оценки эффективности терапии являлась доля больных, ответивших на лечение. По данным исследователей, значительно

более высокая доля пациентов достигла ответа в отношении повышения уровня гемоглобина при применении роксадустата по сравнению с плацебо. Кроме того, роксадустат был эффективен в достижении и поддержании целевого уровня гемоглобина в течение долгого времени у пациентов с ХБП, не получающих диализ. При этом средняя доза роксадустата оставалась стабильной на протяжении 104 недель лечения. Анализ данных исследований продемонстрировал, что применение в лечении больных ХБП роксадустата сократило использование всех видов терапии спасения по сравнению с плацебо. Так, в группе роксадустата у пациентов с ХБП, не получающих диализ, отмечено снижение потребности в переливании эритроцитов, внутривенного введения железа и назначения ЭСА по сравнению с плацебо.

Более того, роксадустат значительно снизил уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) относительно исходного уровня по сравнению с плацебо.

В исследовании DOLOMITES была оценена эффективность и безопасность роксадустата с активным контролем в сравнении с дарбэпоэтином у взрослых пациентов с анемией и ХБП третьей – пятой стадий (без диализа). Показано, что роксадустат не уступал дарбэпоэтину альфа в поддержании уровня гемоглобина. В группе роксадустата такая же доля пациентов достигла ответа гемоглобина в сравнении с дарбэпоэтином альфа¹⁶.

Роксадустат не уступал дарбэпоэтину в достижении и поддержании целевых уровней гемоглобина. У пациентов, получавших роксадустат, быстрее снижался уровень холестерина ЛПНП и требовалось меньшее количество внутривенных введений железа по сравнению с больными, получающими дарбэпоэтин.

Итак, результаты исследований позволяют сделать промежуточные выводы об эффективности роксадустата в группе пациентов с ХБП, независимых от диализа (преддиализные больные). Роксадустат продемонстрировал превосходство в среднем изменении уровня гемоглобина по сравнению с исходным значением, в достижении и поддержании целевого уровня гемоглобина в течение 52 недель и позволил сократить все виды терапии спасения. По сравнению с дарбэпоэтином роксадустат не только показал схожий эффект в отношении изменений уровня гемоглобина, достижения и поддержания целевого уровня гемоглобина, но и способствовал более выраженному снижению использования внутривенного железа. Во всех исследованиях роксадустата отмечалось раннее и устойчивое снижение уровня ЛПНП. В других клинических исследованиях III фазы изучали эффективность и безопасность роксадустата в сравнении с ЭСА у больных, начинающих получать диализ и находящихся на стабильном диализе¹⁷.

Результаты исследований продемонстрировали, что роксадустат не уступал ЭСА по среднему изменению уровня гемоглобина от исходного уровня в течение 28–36 недель у диализных пациентов. Терапия роксадустатом способствовала снижению среднего уровня применения внутривенного железа по сравнению с применением ЭСА у пациентов на диализе. Кроме того, по сравнению с ЭСА у пациентов, получавших роксадустат, наблюдалось более значительное снижение уровня ЛПНП.

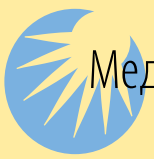
Роксадустат продемонстрировал сходную с ЭСА эффективность у пациентов, начинающих диализ и получающих его, в среднем изменении уровня гемоглобина от исходного уровня, доле пациентов, достигших ответа

¹⁴ Gupta N., Wish J.B. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: a potential new treatment for anemia in patients with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2017; 69 (6): 815–826.

¹⁵ Provenzano R., Szczech L., Leong R., et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat for treatment of anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD: pooled results of three randomized clinical trials. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2021; 16 (8): 1190–1200.

¹⁶ Barratt J., Andric B., Tataradze A., et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (9): 1616–1628.

¹⁷ Barratt J., Sulowicz W., Schömig M., et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat in dialysis-dependent chronic kidney disease: pooled analysis of four phase 3 studies. *Adv. Ther.* 2021; 38 (10): 5345–5360.



гемоглобина, достижении и поддержании целевого уровня гемоглобина в течение 52 недель. Он способствовал снижению потребности в переливании эритроцитов у пациентов с ХБП на диализе. Также было доказано, что у диализных пациентов роксадустат эффективен для коррекции анемии независимо от наличия воспаления. Данные объединенных исследований по применению роксадустата у пациентов, начинающих диализ, а также не получающих его, показали отсутствие повышенного риска смертности от всех

причин и сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии роксадустатом по сравнению с ЭСА. У пациентов на стабильном диализе, переходящих с ЭСА на роксадустат, сравнение лечебных эффектов между двумя группами не может быть достоверно установлено. Результаты относительно сердечно-сосудистых явлений следует интерпретировать с осторожностью. В заключение В.Ю. Шило подчеркнул, что ингибиторы HIF-PH эффективны в коррекции и поддержании уровня гемоглобина у больных почечной анемией,

стимулируют выработку эндогенного эритропоэтина и положительно влияют на обмен железа. Препараты этой группы имеют положительные плейотропные эффекты, помимо эритропоэза, в том числе в отношении воспаления и метаболизма липидов. Ингибиторы HIF-PH являются новым и эффективным методом лечения пациентов с ХБП и анемией. В связи с этим требуются долгосрочные клинические исследования, изучающие профиль безопасности длительной терапии у пациентов с ХБП.

Опыт применения нового класса препаратов ингибиторов HIF-PH для лечения анемии при хронической болезни почек

По словам руководителя Межклубного нефрологического центра Городской клинической больницы им. С.П. Боткина, заведующего кафедрой нефрологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, д.м.н., профессора Евгения Викторовича ШУТОВА, на сегодняшний день поиск новых препаратов для лечения анемии у пациентов с ХБП остается актуальным в связи с сохранением большого пула больных, резистентных к стандартной терапии ЭСА. Он отметил, что среди нерешенных вопросов в лечении анемии у пациентов с ХБП прежде всего можно отметить преодоление резистентности за счет значительного увеличения дозы ЭСА и железа, что приводит к отрицательным результатам. Кроме того, целевые уровни ферритина и насыщения трансферрина железом четко не определены. Поэтому внедрение новых классов препаратов позволяет надеяться на создание оптимальной схемы лечения анемии у пациентов с ХБП.

Роксадустат представляет собой новое лекарственное средство, которое действует как ингибитор HIF-PH и, как следствие, увеличивает эндогенную продукцию эритропоэтина, которая стимулирует выработку гемоглобина и эритроцитов. Это

первый пероральный препарат, одобренный для пациентов, страдающих анемией при ХБП.

К основным эффектам роксадустата относят снижение уровня гепсидина, влияние на резистентность к эритропоэтину, увеличение секреции эритропоэтина, снижение секреции воспалительных цитокинов, пролиферацию предшественников эритроцитов.

Докладчик представил результаты исследований, в которых изучали эффективность и безопасность роксадустата у больных, не получающих диализ. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании III фазы ALPS пациенты с ХБП, не получающие диализ, были рандомизированы в группы перорального приема роксадустата или плацебо три раза в неделю в течение 52–104 недель. В этом исследовании изучали две основные конечные точки эффективности: для стран Европейского союза – ответ гемоглобина, определяемый как уровень гемоглобина более 11 г/дл, который увеличился по сравнению с исходным уровнем более чем на 1 г/дл у пациентов с исходным уровнем гемоглобина более 8 г/дл или более чем на 2 г/дл у пациентов с исходным уровнем гемоглобина менее 8 г/дл, без терапии экстренной помощи, в течение первых 24 недель лечения; для США – изменение уровня гемоглобина от исходного

до среднего в течение 28–52 недель независимо от терапии спасения¹⁸.

Критерии включения в исследование: пациенты старше 18 лет с диагностированной ХБП третьей – пятой стадий (расчетная СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²), не получающие диализ. Среднее значение последних показателей гемоглобина каждого пациента в течение периода скрининга должно было быть менее 10 г/дл с разницей менее 1 г/дл между самым высоким и самым низким значениями. Были исключены пациенты, получающие терапию ЭСА или более одной дозы железа внутривенно в течение 12 недель, переливание эритроцитарной массы в течение восьми недель до рандомизации, имеющие хроническое воспалительное заболевание, которое могло повлиять на эритропоэз, а также получающие предварительное лечение препаратом из группы ингибиторов HIF-PH.

Всего проанализировано 594 пациента: 391 – в группе лечения роксадустатом, 203 – в группе плацебо. Всего 334 пациента (56,2%) получали исследуемое лечение в течение двух лет. Это исследование достигло своей основной цели, продемонстрировав превосходство роксадустата по эффективности по сравнению с плацебо с точки зрения как скорости ответа, так и изменения уровня гемоглобина по сравнению с исходным уровнем на 28–52-й неделе. В последовательно тестируемых ключевых вторичных конечных точках было показано преимущество роксадустата

¹⁸ Shutov E., Sułowicz W., Esposito C., et al. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (9): 1629–1639.



Научно-практическая конференция «Здоровые почки для всех»

перед плацебо в отношении изменения уровня гемоглобина по сравнению с исходным уровнем на 28–36-й неделях, изменения уровня холестерина ЛПНП, снижения уровня гепсидина, увеличения уровней растворимых рецепторов трансферрина и времени до использования препаратов спасения. Профиль безопасности роксадустата, наблюдаемый в исследовании, в целом был сопоставим с плацебо в течение 104 недель наблюдения.

Результаты трех двойных слепых исследований III фазы, в которых сравнивали роксадустат и плацебо у пациентов с анемией и ХБП третьей – пятой стадий (не получающих диализ), были объединены и сопоставлены с результатами открытого исследования, в котором сравнивали роксадустат с дарбэпоэтином в той же популяции. Всего было рандомизировано 4886 пациентов: 2709 получали роксадустат, 1884 – плацебо и 293 – дарбэпоэтин. Анализ данных позволил исследователям сделать вывод, что в Европе, США и других странах у пациентов с анемией и ХБП роксадустат был более эффективным, чем плацебо, для коррекции уровня гемоглобина. Он был так же эффективен, как дарбэпоэтин, в плане коррекции уровня гемоглобина, но более эффективен, чем дарбэпоэтин, для создания ответа на гемоглобин без терапии спасения в странах Западной Европы, Израиле, Центральной и Восточной Европе.

В рамках исследований проведен анализ для проверки согласованности результатов эффективности и сердечно-сосудистой безопасности роксадустата по сравнению с плацебо или дарбэпоэтином. Получены убедительные данные, что сердечно-сосудистая безопасность была сопоставима между роксадустатом, дарбэпоэтином и плацебо.

Далее профессор Е.В. Шутов прокомментировал данные рандомизированного открытого активно контролируемого исследования III фазы, в котором оценивали эффективность и безопасность роксадустата для лечения анемии у пациентов с терминальной стадией

почечной недостаточности, получающих диализ, в сравнении с эпоэтином альфа. Исследование проводили в 19 странах в Европе, Северной и Южной Америке, Азии. Всего было рандомизировано 1043 пациента: группа роксадустата – 522 пациента, группа эпоэтина альфа – 521¹⁹.

В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше, которые находились на гемодиализе или перитонеальном диализе по поводу терминальной почечной недостаточности в течение более двух недель и менее четырех месяцев до рандомизации. Средний уровень гемоглобина у пациентов составил менее 10 г/дл. Пациенты были случайным образом распределены в группы перорального роксадустата или парентерального эпоэтина альфа три раза в неделю.

Результаты исследования продемонстрировали преимущество роксадустата по сравнению с эпоэтином альфа в отношении изменений уровня гемоглобина по сравнению с исходным. В группе роксадустата независимо от терапии спасения изменение уровня гемоглобина было статистически значимым. В ходе исследования отмечена эффективность роксадустата в отношении коррекции и поддержания уровня гемоглобина у пациентов с ХБП, находящихся на диализе. Также по сравнению с эпоэтином альфа у пациентов, получавших роксадустат, наблюдались повышение уровня общей железосвязывающей способности, ферритина и снижение уровня гепсидина. Отмечено положительное влияние роксадустата на метаболизм липидов. В группе роксадустата на фоне лечения у пациентов снизились показатели уровня холестерина ЛПНП. Кроме того, потребность в применении внутривенного железа в группе роксадустата была на 30,79 мг в месяц меньше, чем в группе эпоэтина альфа. Частота нежелательных явлений была сопоставима между группами лечения. В работе были получены интересные данные, подтверждающие, что у диализных пациентов роксадустат может быть эффективен в коррекции анемии

независимо от наличия воспаления. Требования к дозировке роксадустата были одинаковыми у пациентов с уровнем С-реактивного белка (СРБ) выше нормы и у пациентов с нормальным уровнем СРБ. Обе подгруппы достигли сопоставимых уровней гемоглобина на фоне применения роксадустата. Напротив, средние дозы эпоэтина альфа, усредненные в течение первых 52 недель лечения, были выше у пациентов с исходным уровнем СРБ выше нормы по сравнению с пациентами с нормальным уровнем СРБ для поддержания аналогичных уровней гемоглобина. Разница между подгруппами составила 15,1 МЕ/кг. Таким образом, в подгруппах пациентов с высоким уровнем СРБ роксадустат приводил к большему повышению гемоглобина, чем эпоэтин альфа. Эти данные свидетельствуют о том, что роксадустат можно эффективно применять у пациентов с хроническим воспалением. Подводя итог, профессор Е.В. Шутов подчеркнул, что анемия остается важным осложнением ХБП. Почти 50% больных ХБП страдают ренальной анемией, и многие не получают необходимого лечения. Анемия может иметь серьезные последствия, если не происходит адекватного лечения. Ингибиторы HIF-PH – новый класс препаратов для перорального приема, с простым методом дозирования. Эти препараты хорошо переносятся, а возможные нежелательные явления в исследованиях соответствовали уровню плацебо. Ингибиторы HIF-PH обладают рядом потенциальных преимуществ, таких как эффективное снижение уровня гепсидина, увеличение мобилизации внутренних запасов железа, хорошая эффективность независимо от воспаления и снижение уровня холестерина.

Применение ингибиторов HIF-PH, в частности препарата роксадустат, может быть клинически важным для пациентов с ХБП третьей – пятой стадий с учетом простого способа использования пероральной формы препарата и инновационного механизма действия. 🌐

¹⁹ Provenzano R., Shutov E., Eremeeva L., et al. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021; 36 (9): 1717–1730.

ПРОГРАММА НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

V МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«МЕДИЦИНА И КАЧЕСТВО. ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА
И БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ»

КОНФЕРЕНЦИЯ «МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ»

IV КОНФЕРЕНЦИЯ «ВОЕННАЯ МЕДИЦИНА XXI ВЕКА»

КОНФЕРЕНЦИЯ «УПРАВЛЕНИЕ СЕСТРИНСКОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ
ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ»

КОНФЕРЕНЦИЯ «ЗДОРОВОЕ ДЕТСТВО
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19»

КРУГЛЫЙ СТОЛ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
МУЛЬТИМОРБИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ
НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ»

ВЫСТАВКА
«МЕДИЦИНСКАЯ ИНДУСТРИЯ»

КОНКУРС
ИННОВАЦИОННЫХ РЕШЕНИЙ
ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
ЭКСПОФОРУМ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64/1

PMFZ.EXPOFORUM.RU

16+

Реклама



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!



17

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12-14 ОКТЯБРЯ 2022

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:

KST
GROUP

ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru



КАЛИМЕЙТ

(кальция полистиролсульфонат)

Контроль калия в каждом саше¹



Показан для коррекции гиперкалиемии пациентам с хронической и острой почечной недостаточностью¹

84% пациентов достигли целевого уровня калия на 5-й день лечения²

Калимейт продемонстрировал более значимое снижение уровня калия по сравнению с группой контроля²

ДАННЫЙ МАТЕРИАЛ ЯВЛЯЕТСЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ МАТЕРИАЛОМ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫМ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТОЛЬКО В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА И НИ В КОЕЙ МЕРЕ ЕЕ НЕ ЗАМЕНЯЕТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

РУ: ЛП-003329 от 24.11.2015

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Калимейт, РУ: ЛП-003329 от 24.11.2015.
2. А.В. Ватазин, Е.М. Шилов, Н.Ю. Хозяинова, В.М. Ермоленко, А.Ю. Земченков, А.М. Есаян, Л.Ю. Моргунов, Н.А. Михайлова, А.А. Смоляков, М.Ю. Самсонов. Новые возможности коррекции гиперкалиемии у пациентов с хронической болезнью почек. Журнал «Нефрология», 2016. Том 20, №40, стр. 47-53.



Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения КАЛИМЕЙТ (KALIMATE)

Регистрационный номер: ЛП-003329
Международное непатентованное название (МНН)/ группировочное название: Кальция полистиролсульфонат
Лекарственная форма: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь
Фармакотерапевтическая группа: метаболическое средство
Показания к применению: гиперкалиемия, вызванная острой или хронической почечной недостаточностью.
Противопоказания: кишечная непроходимость, гиперчувствительность к полистиролсульфонату в анамнезе; состояние, сопровождающееся гиперкальциемией (например, гиперпаратироз, множественная миелома, саркоидоз, метастатическая карцинома); уровень калия в плазме ниже 5 ммоль/л; детский возраст до 18 лет в связи с недостаточно-

стью данных по эффективности и безопасности; совместное применение с сорбитолом.
С осторожностью:
• у пациентов, подверженных запорам (риск возникновения непроходимости кишечника или его прободения);
• у пациентов со стенозом кишечника (возможно возникновение непроходимости кишечника или его прободения);
• у пациентов с желудочно-кишечными язвами (возможно обострение симптомов).

Способ применения и дозы: Взрослые пациенты: стандартная суточная доза составляет 15-30 г, она должна быть разделена на 2-3 приема. Препарат разводят в небольшом количестве воды (30-50 мл) или 3-4 мл сладкой пищи или жидкости (кроме соков, богатых калием, – апельсинового, ананасового,

виноградного, томатного) на 1 г порошка. В случае необходимости приготовленную суспензию можно ввести с помощью гастрального зонда толщиной 2-3 мм. При приготовлении суспензии следует избегать вдыхания препарата из-за риска развития острого бронхита.

Приведенная выше доза является средней и может быть индивидуально скорректирована в зависимости от уровня электролитов у конкретного пациента. Применение кальция полистиролсульфоната следует прекратить при снижении уровня калия ниже 5 ммоль/л.
Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет): так как у пациентов пожилого возраста часто отмечается снижение активности физиологических процессов, при назначении кальция полистиролсульфоната пациентам пожилого возраста реко-

мендуется осуществлять более пристальное медицинское наблюдение и применять меньшие дозы препарата.

Побочное действие: самыми часто сообщаемыми нежелательными побочными реакциями, связанными с приемом препарата (возникавшими у >1% пациентов), были гипокалиемия, анорексия, запор, тошнота, дискомфорт в желудке.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: АО «Р-Фарм», Российская Федерация, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1, тел: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38, e-mail: info@rpharm.ru

Производитель: АО «ОРТА», Россия, 157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоновое, тел./факс: +7 (4942) 650-806.