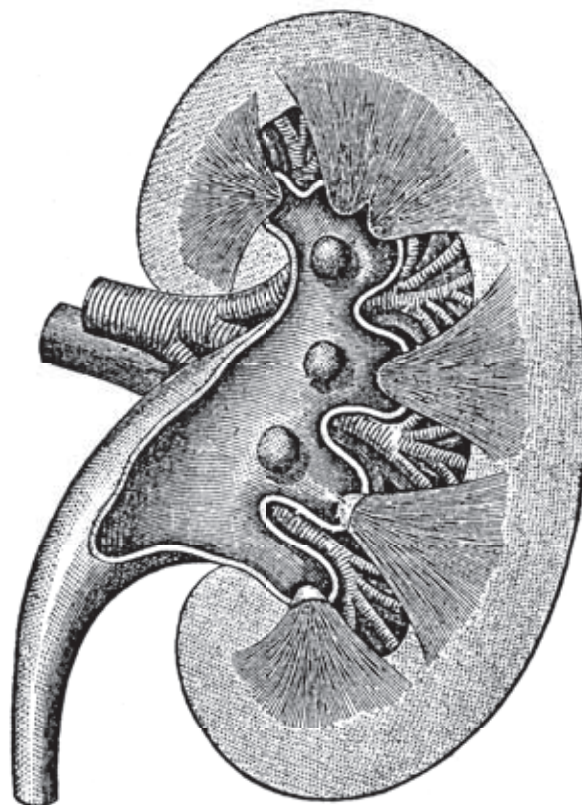
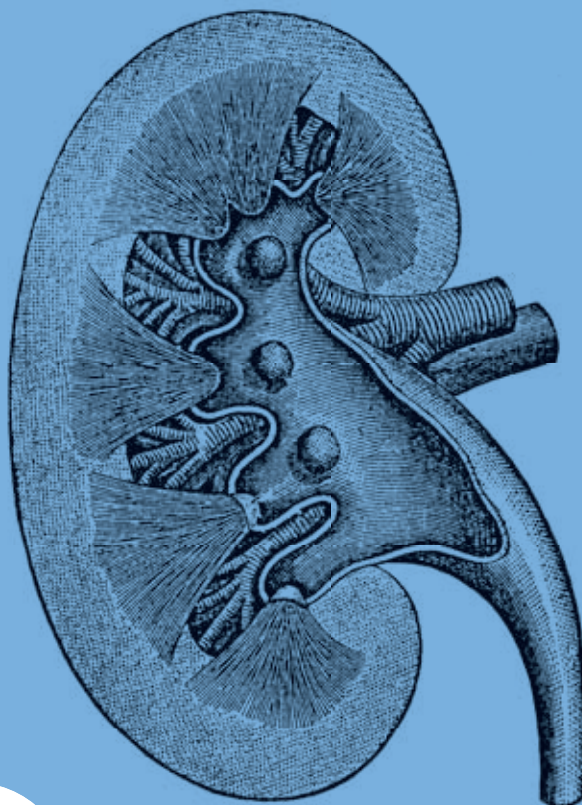


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

урология и нефрология №1, 2019



№

1

Фитопрепараты
в метафилактике
нефролитиаза

4

Место антиоксидантов
в лечении мужского
бесплодия

10

28-й конгресс ECCMID:
новые исследования
фармакодинамики
антибиотиков

16



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ РАДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



XI НЕВСКИЙ РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ – 2019

Санкт-Петербург
12–13 апреля

Park Inn by Radisson Pribaltiyskaya
Васильевский остров
ул. Кораблестроителей, д. 14

К УЧАСТИЮ В XI МЕЖДУНАРОДНОМ КОНГРЕССЕ ПРИГЛАШАЮТСЯ
РЕНТГЕНОЛОГИ, РАДИОЛОГИ, ЛУЧЕВЫЕ ТЕРАПЕВТЫ, ВРАЧИ УЗД,
РЕНТГЕНОЛАБОРАНТЫ

**РЕГИСТРАЦИЯ В ЛИЧНОМ КАБИНЕТЕ
НА САЙТЕ WWW.SPBRA.RU**



Эффективная фармакотерапия. 1/2019

Урология и нефрология. № 1

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru
Генеральный директор
А. СЕНИЧКИН
Руководитель проекта «Урология и нефрология»
М. ТИШИН
(m.tishin@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2019. Issue 1.

Urology and Nephrology. Issue 1

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru
General Manager
A. SINICHKIN
Advertising Manager
M. TISHIN
(m.tishin@medforum-agency.ru)

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.

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)*
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
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)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Е. КАРАТЕЕВ, *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)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.С. КОЗЛОВ, *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)*
Mikhail R. BOGOMILSKY, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
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)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Ye. KARATEYEV, *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)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir S. KOZLOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
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, профессор, д.м.н. (Москва)
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. СМІРНОВА, 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

О.И. АПОЛИХИН, И.А. АПОЛИХИНА, А.З. ВИНАРОВ,
С.П. ДАРЕНКОВ, Т.И. ДЕРЕВЯНКО, В.М. ЕРМОЛЕНКО,
С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, А.А. КАМАЛОВ, М.И. КОГАН,
Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ, Б.К. КОМЯКОВ, К.Л. ЛОКШИН,
О.Б. ЛОРАН, А.Г. МАРТОВ, А.М. МИЛЛЕР,
Н.А. МИХАЙЛОВА, Т.С. ПЕРЕПАНОВА, Д.Ю. ПУШКАРЬ,
В.В. РАФАЛЬСКИЙ, И.В. ЧЕРНЫШЕВ, Е.М. ШИЛОВ

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС
Выпускающий редактор А. КЯЖИНА
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Н. НИКАШИН
Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Editorial Board

Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
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)
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

O.I. APOLIKHIN, I.A. APOLIKHINA, I.V. CHERNYSHOV,
S.P. DARENKOV, T.I. DEREVYANKO, S.Yu. KALINCHENKO,
A.A. KAMALOV, M.I. KOGAN, B.K. KOMYAKOV,
N.L. KOZLOVSKAYA, K.L. LOKSHIN, O.B. LORAN,
A.G. MARTOV, N.A. MIKHAYLOVA, A.M. MILLER,
T.S. PEREPANOVA, D.Yu. PUSHKAR, V.V. RAFALSKY,
Ye.M. SHILOV, A.Z. VINAROV, V.M. YERMOLLENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS
Commissioning Editor A. KYAZHINA
Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA
Corrector Ye. SAMOYLOVA
Art Designer N. NIKASHIN
Photography I. LUKYANENKO

Содержание

Клинические исследования

В.И. РУДЕНКО, Ю.Г. АЛЯЕВ, И.Г. КРАЕВ
Клиническое значение растительных терпенов в лечении
пациентов с мочекаменной болезнью 4

А.Ю. ПОПОВА, С.И. ГАМИДОВ, Р.И. ОВЧИННИКОВ,
Н.Г. ГАСАНОВ
Влияние комплексов Сперотон и Синергин
на показатели окислительного стресса эякулята у пациентов,
готовящихся к программам вспомогательных
репродуктивных технологий 10

Обзор

К.Н. АЛИЕВА, А.А. ФИРСОВ
Новое в фармакодинамике противобактериальных средств
на 28-м конгрессе ECCMID 16

Лекции для врачей

Е.С. ФИЛИППОВА, И.В. БАЖЕНОВ, А.В. ЗЫРЯНОВ
Лечение нейрогенной дисфункции нижних
мочевыводящих путей у больных рассеянным склерозом 22

И.А. ТЮЗИКОВ, А.В. СМIRNOV, Л.В. СМIRNOVA,
И.В. ЛЕСНИКОВА
Витамин D и хронический простатит 32

А.Б. БАТЬКО, А.А. ЧУГРЕЕВ, С.В. ВЫХОДЦЕВ
Преформизм, репродуктивный потенциал мужчины
и методы его коррекции 44

Медицинский форум

Что мы знаем о фиброзе при хроническом простатите 48

Contents

Clinical Studies

V.I. RUDENKO, Yu.G. ALYAEV, I.G. KRAYEV
Clinical Significance of Plant Terpenes in the Treatment
of Patients with Urolithiasis

A.Yu. POPOVA, S.I. GAMIDOV, R.I. OVCHINNIKOV,
N.G. GASANOV
Effect of Speroton and Sinergin Complexes
on Indicators of Oxidative Stress of Ejaculate
in Patients Preparing for Programs
of Assisted Reproductive Technologies

Review

K.N. ALIEVA, A.A. FIRSOV
New Insights in the Pharmacodynamics of Antimicrobials:
Review of Presentations at the 28th ECCMID

Clinical Lectures

Ye.S. FILIPPOVA, I.V. BAZHENOV, A.V. ZYRYANOV
Treatment of Lower Urinary Tract Neurogenic Dysfunction
in Patients with Multiple Sclerosis

I.A. TYUZIKOV, A.V. SMIRNOV, L.V. SMIRNOVA,
I.V. LESNIKOVA
Vitamin D and Chronic Prostatitis

A.B. BATKO, A.A. CHUGREYEV, S.V. VYHODTSEV
Preformism, the Men Reproductive Potential and Methods
of Its Correction

Medical Forum

What We Know About Fibrosis in Chronic Prostatitis



Клиническое значение растительных терпенов в лечении пациентов с мочекаменной болезнью

В.И. Руденко, д.м.н., проф., Ю.Г. Аляев, д.м.н., проф., И.Г. Краев

Адрес для переписки: Вадим Игоревич Руденко, rudenko-vadim@rambler.ru

В статье проанализированы результаты клинического применения растительного препарата Роватинекс в качестве литокинетического средства после дистанционной литотрипсии. Группа А (n = 150) принимала препарат Роватинекс, группа В (n = 70) – спазмолитические препараты. Отхождение фрагментов после дистанционной литотрипсии в течение одного – пяти дней в группе А произошло у 104 (69,3%) больных, а в группе В – у 30 (42,9%). При изучении влияния проводимой терапии на динамику показателей общего клинического и биохимического анализа крови, суточной экскреции магния, мочевой кислоты, кальция и т.д. у пациентов группы А не выявлено существенных отличий от соответствующих значений пациентов группы В и нормативных показателей. Установлено, что использование препарата Роватинекс повышает процент отхождения фрагментов камней после дистанционной литотрипсии на фоне ослабления интенсивности боли. Прием препарата Роватинекс приводит к снижению лейкоцитурии, увеличению суточного диуреза, не сопровождается развитием осложнений, побочных эффектов, что позволяет принимать его в течение длительного времени в составе комплексной литокинетической терапии, а также в метафилактике рецидивного камнеобразования.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, дистанционная литотрипсия, фитотерапия, терпены, Роватинекс

Введение

Ввиду высокой распространенности и склонности к рецидивированию мочекаменная болезнь (МКБ) представляет собой актуальную проблему современной урологии [1, 2]. Уролитиаз – одна из форм заболеваний обмена веществ, которая имеет тенденцию к неуклонному росту в связи с особенностями характера питания людей, увеличением числа неблагоприятных экологических и социальных факторов, оказывающих как прямое, так и опосредованное действие на организм человека. С учетом сохраняющегося роста заболеваемости клинические аспекты диагностики, лечения и метафилактики МКБ по-прежнему значимы. В 65–70% случаев болезнь диагностируют в возрасте 20–55 лет, то есть в наиболее трудоспособном периоде жизни [3, 4]. Ежегодно регистрируется не менее 85 тыс. случаев МКБ, причем 62 тыс. из них – рецидив камнеобразования. В настоящее время в развитых странах мира около 400 тыс. из 10 млн человек страдает МКБ. Больные МКБ составляют 30–40% всего контингента урологических стационаров.



Совершенствование диагностики МКБ и появление современных методов лечения изменили структуру форм заболевания [5]. Однако известно, что даже при самой эффективной хирургической операции по удалению конкремента без дальнейшей комплексной и индивидуальной метафилактики отдаленный и конечный результаты лечения будут неудовлетворительными [6]. Многочисленные метаболические нарушения при МКБ требуют применения различных лекарственных препаратов. И несмотря на постоянное расширение ассортимента синтетических лекарственных средств, значительное место в лечении и профилактике МКБ занимают препараты растительного происхождения [1–6]. Использование фитопрепаратов (Роватинекса, Канефрона и др.) связано со следующими клинично-фармакологическими аспектами их терапевтического действия:

- физиологически активные вещества фитопрепаратов проявляют разностороннюю фармакологическую активность, способствуя эффективному лечению многих заболеваний, и не оказывают побочного действия на организм [7];
- совокупность диуретического, противовоспалительного и спазмолитического свойств фитопрепаратов обеспечивает высокий литокинетический эффект [8];
- фитопрепараты реже вызывают осложнения, особенно аллергические реакции, в отличие от синтетических препаратов, поэтому их можно применять в течение длительного времени;
- фитопрепараты потенцируют действие антибактериальных препаратов [9];
- фитопрепараты, обладающие антибактериальным эффектом, не вызывают дисбактериоз и никогда не провоцируют суперинфекцию [10].

Кроме того, одним из важных преимуществ фитопрепаратов считается минимальное количество побочных реакций и нежелательных лекарственных взаимодействий,

а также возможность продолжительного приема, что важно ввиду необходимости проведения длительной метафилактики рецидива МКБ [7–10]. Таким образом, в лечении больных МКБ растительные препараты используют с целью:

- профилактики рецидивов камнеобразования;
- улучшения самостоятельного отхождения конкрементов, в том числе их фрагментов после дистанционной литотрипсии (ДЛТ);
- профилактики обострений хронических воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы, главным образом хронического калькулезного пиелонефрита [7–10].

В лечении больных МКБ давно и эффективно применяется фитотерапия эфирными маслами и содержащимися в них терпенами. Терпены (*Oleum Terebinthinae*) – класс углеводородов, продуктов биосинтеза с общей формулой $(C_5H_8)_n$ и углеродным скелетом, формально являющихся производными изопрена $CH_2=C(CH_3)-CH=CH_2$. В больших количествах терпены содержатся в растениях семейства хвойных. Основной фармакологический эффект этих веществ заключается в снятии спазма гладкой мускулатуры чашечно-лоханочной системы и мочеточника. Терпены усиливают почечный кровоток, что приводит к увеличению диуреза. Кроме того, терпены в высоких концентрациях демонстрируют бактериостатический эффект [11].

Особая комбинация растительных терпенов лежит в основе препарата Роватинекс, который имеет 60-летнюю историю применения более чем в 60 странах мира. В России Роватинекс зарегистрирован (рег. № ЛСР-006862/08) в 2008 г. в виде кишечнорастворимых желатиновых капсул. В состав препарата входят анетол 4 мг, борнеол 10 мг, камфен 15 мг, пинен (альфа и бета) 31 мг, фенхон 4 мг, цинеол 3 мг. Анетол, борнеол и камфен оказывают диуретический, противовоспалительный (антибактериальный) эффект, а также усиливают почечный кровоток. Пинен (альфа и бета) и фенхон ответственны за спазмолитическое и вместе с цинеолом – за противовоспалительное (антибактериальное) действие. Не исключен и собственный литокинетический эффект Роватинекса, обусловленный тропностью его компонентов – терпеновых соединений к гладкой мускулатуре мочеточников. Именно состав делает препарат уникальным вспомогательным средством в терапии больных МКБ [12, 13].

Установлено, что Роватинекс:

- оказывает спазмолитическое действие, способствует отхождению камней и их фрагментов, уменьшает выраженность боли, усиливает почечный кровоток, улучшая функцию почек и повышая диурез [14–16];
- обладает противовоспалительным и противомикробным действием по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам [14–16];

При мочекаменной болезни растительные препараты используют с целью профилактики рецидивов камнеобразования, улучшения самостоятельного отхождения конкрементов, в том числе их фрагментов после дистанционной литотрипсии, профилактики обострений хронических воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы, главным образом хронического калькулезного пиелонефрита

Урология



Таблица 1. Сроки отхождения камней, n (%)

Срок отхождения камня, сут.	Группа А (n = 150)	Группа В (n = 70)
1–5	104 (69,3)	30 (42,9)
6–14	12 (8,0)	11 (15,7)
15–20	16 (10,7)	14 (20,0)
21–30	18 (12,0)	15 (21,4)

- усиливает фармакологический эффект антимикробных препаратов [17];
 - повышает содержание защитных коллоидов и глюкуроновой кислоты в моче [17];
 - содержит легкоусвояемые жирорастворимые терпены природного происхождения, которые выводятся с мочой;
 - может использоваться у детей с шестилетнего возраста [18, 19].
- Показания к применению Роватинекс:
- общая профилактика МКБ;
 - комплексная метафилактика рецидивов камнеобразования после ДЛТ, чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии;
 - литокинетическая терапия при камнях почки и мочеточника;
 - купирование почечной колики;
 - комплексная терапия острого и хронического калькулезного пиелонефрита.

Во время лечения необходимо пить больше жидкости для увеличения суточного диуреза. Препарат с осторожностью следует назначать пациентам, принимающим противосвертывающие препараты. Роватинекс не рекомендуется к применению в первом триместре беременности и во время лактации. Режим приема: взрослым и детям старше 14 лет – по одной-две капсулы три раза в сутки, а детям после шести лет – по одной капсуле два раза в сутки. При почечной колике можно повысить дозу до двух-трех капсул четыре-пять раз в сутки.

Цель исследования

Оценить клиническую эффективность препарата Роватинекс в качестве литокинетического средства после ДЛТ.

Материал и методы

В исследование включено 220 пациентов с МКБ, которым выполнялась ДЛТ с использованием литотриптеров Modularis (Siemens) и Dornier Gemini. В зависимости от проводимого после ДЛТ лечения пациенты были разделены на две группы. Группа А (150 больных – 86 мужчин и 64 женщины) принимала препарат Роватинекс. У 70 (46,7%) пациентов камень был локализован в почке, у 31 (20,7%) – в верхней трети, 15 (10,0%) – средней трети и 34 (22,7%) – нижней трети мочеточника. У 61 (40,7%) больного размер камней составил 1,0–1,8 см. В группе В (70 больных – 39 мужчин и 31 женщина) в послеоперационном периоде назначались спазмолитические препараты (например, баралгин). У 61 (40,7%) пациента камни локализовались в почке, 11 (15,7%) – в верхней трети, семи (10,0%) – средней трети и семи (10,0%) – нижней трети мочеточника. У 43 (61,4%) пациентов размер камней составил 0,5–0,9 см. Программа клинического обследования включала стандартные лабораторные и лучевые методы исследования. Обязательно оценивалась выраженность боли по Визуальной аналоговой шкале и анализировалась физико-химическая структура мочевых камней для определения

типа камнеобразования и детализации дальнейшей метафилактики. Контрольное обследование (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, суточная экскреция, лучевые методы исследования и т.д.) в обеих группах проводилось через 30 дней после выполнения сеанса ДЛТ – столько составила длительность приема препарата Роватинекс в группе А.

Клиническая эффективность Роватинекса оценивалась по следующим критериям:

- частота возникновения почечной колики после ДЛТ;
- сроки и процент отхождения фрагментов камня после ДЛТ;
- индивидуальная переносимость препарата.

Результаты и их обсуждение

В группе А почечная колика отмечена у 19 (12,7%) больных, а в группе В – у 32 (45,7%) пациентов, причем уровень боли по Визуальной аналоговой шкале составил 5 и 7 баллов соответственно. Таким образом, почечная колика после ДЛТ на фоне приема Роватинекса наблюдалась реже, чем при приеме спазмолитиков.

Отхождение фрагментов после ДЛТ в течение одних – пяти суток в группе А произошло у 104 (69,3%) больных, а в группе В – у 30 (42,9%) (табл. 1). Частота выполнения повторного сеанса ДЛТ в группе А составила 9,3%, а в группе В – 12,9%.

При изучении влияния проводимой терапии на динамику показателей общего клинического и биохимического анализа крови, суточной экскреции магния, мочевой кислоты, кальция и т.д. в группе А не обнару-

Роватинекс оказывает спазмолитическое действие, способствует отхождению камней и их фрагментов, уменьшает выраженность боли, усиливает почечный кровоток, улучшая функцию почек и повышая диурез, обладает противовоспалительным и антимикробным действием по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам

РОВАТИНЕКС®

Лекарственный растительный препарат¹

- Комплексная метафилактика рецидивов камнеобразования после оперативных вмешательств (ДЛТ, ЧНЛТ, КУЛТ)
- Купирование почечной колики
- Литокинетическая терапия при камнях почки и мочеточника
- Возможность назначения детям с 6 лет
- Препарат хорошо переносится
- Возможен длительный прием

Не является БАД!

Настоящий Роватинекс®
производится в Ирландии!

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Роватинекс №ЛСР-006862/08 от 22.08.2008.

2. А. В. Сивков, Е. В. Черепанов, В. А. Шадркина «Применение фитопрепаратов на основе терпенов при мочекаменной болезни», «Экспериментальная и клиническая урология», №1, 2011, с. 69-72.

3. Справочник уролога. – 2016. – с. 180. Российское общество урологов. Агентство медицинской информации «Медфорум», с. 11.

4. Preminger GM, Tiselius H-G, Assimos DG, et al. American Urological Association Education and Research, Inc. European Association of Urology. 2007 guideline for the management of ureteral calculi. Eur Urol 2007;52:1610–31.

5. Дайджест урологии. Выпуск №4 4 августа 2016. Интервью с главным урологом Дальневосточного Федерального округа А.Г. Антоновым. с.2-15.

Состав: 1 капсула содержит активные компоненты: пинен (a+b) 31 мг, камфен 15 мг, цинеол 3 мг, фенхон 4 мг, борнеол 10 мг, анетол 4 мг. Фармакодинамика. Роватинекс способствует выведению почечных камней, облегчая их прохождение по мочевыводящим путям, уменьшает боли при почечных коликах. Обладает спазмолитическим, противовоспалительным, противомикробным действием на грамположительную и грамотрицательную микрофлору. Усиливает почечный кровоток, увеличивает объем мочи. Повышает содержание защитных коллоидов в моче и растворимость кальциевых солей (основных компонентов камней почек и камней мочевыводящего тракта). Тормозит образование камней.
Показания к применению: Мочекаменная болезнь (нефролитиаз, уродитиаз). Профилактика образования камней в почках и мочевыводящих путях. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 6 лет.
С осторожностью: Прием пероральных антикоагулянтов и препаратов, преимущественно метаболизирующихся в печени. Способ применения и дозы. Внутрь до еды. Взрослым и детям старше 14 лет: 1-2 капсулы 3 раза в день или по указанию врача. В случае колик 2-3 капсулы 4-5 раз в день. Детям 6-14 лет: 1 капсула 2 раза в день. **Условия выпуска из аптеки:** По рецепту врача. Регистрационный номер №ЛСР-006862/08 от 22.08.2008. **Производитель:** Рова Фармасьютикалс Лтд, Ирландия. За более подробной информацией обратиться к инструкции по применению препарата.

Информация для специалистов. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом.

ООО "Медикал лизинг-консалтинг" 125284 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1,
Бизнес-центр "МонАрх". Тел. +7 495 232 01 40. www.medcon.ru





Таблица 2. Динамика показателей бактериологического посева мочи

Возбудитель	Группа А (n = 150)		Группа В (n = 70)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Escherichia coli</i>	18	2	7	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	1	–
<i>Streptococcus faecalis</i>	2	–	1	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	–	1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	7	2	4	1
Всего, n (%)	31 (20,7)	6 (4,0)	15 (21,4)	4 (5,7)

Таблица 3. Динамика титра бактериурии

Титр	Группа А (n = 150)		Группа В (n = 70)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
10 ⁵	20	3	9	2
10 ⁴	6	1	4	1
10 ³	5	2	2	1

Таблица 4. Химический состав мочевого камня, n (%)

Химический состав	Группа А (n = 150)	Группа В (n = 70)
Вевеллит – веделлит	49 (38,3)	16 (30,8)
Вевеллит – веделлит – мочевого кислота	34 (26,6)	21 (40,4)
Веделлит – апатит	4 (3,1)	2 (3,8)
Вевеллит	9 (7,0)	5 (9,6)
Вевеллит – струвит – мочевого кислота	6 (4,7)	2 (3,8)
Дигидрат мочевого кислоты	9 (7,0)	1 (1,9)
Моногидрат кислого урата натрия	7 (5,5)	3 (5,8)
Брушит	10 (7,8)	2 (3,8)
Всего	128 (85,3)	52 (74,3)

жено существенных отличий от соответствующих значений пациентов группы В и нормальных показателей. Анализ параметров функционального состояния почек, а также основных параметров обмена камнеобразующих веществ не выявил изменений в обеих группах. Следовательно, Роватинекс не влиял на динамику лабораторных показателей.

Критерий результативности литокинетического эффекта – достоверное повышение суточного диуреза. На фоне приема Роватинекса у пациентов группы А диурез увеличился с 1745 до 2500 мл/сут, что на фоне анальгетического и спазмолитического эффекта Роватинекса способствовало эффективному и быстрому отхождению фрагментов камней после ДЛТ.

По данным клинического анализа мочи, лейкоцитурия умень-

шилась в обеих группах: в группе А с 25 ± 5 до 5 ± 3 в поле зрения, а в группе В с 20 ± 4 до 6 ± 2 в поле зрения. Кроме того, в группе А уровень рН мочи стабилизировался в пределах 6,2–6,8, нормальный уровень рН мочи – одна из важных задач метафилактики рецидивного камнеобразования.

Всем пациентам выполнялся бактериологический посев мочи с определением вида и титра возбудителя (табл. 2 и 3). До лечения бактериурия (10^{3–5}) имела место в 31 (20,7%) случае в группе А и 15 (21,4%) случаев в группе В. Основным возбудителем была *Escherichia coli*, выявленная у 18 (12%) пациентов группы А и семи (10%) пациентов группы В. У остальных пациентов обеих групп микрофлора была представлена следующими возбудителями: *Staphylococcus*

aureus, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*. При анализе динамики титра бактериурии достоверных различий в группах не получено.

Как известно, при обследовании больного МКБ обязательно выполняется анализ состава мочевого камня, поскольку это позволяет детализировать тип камнеобразования и определить индивидуальную программу метафилактики. Для этого в настоящее время используются различные методы исследования (рентгенофазовый, спектральный, химический и т.д.) [15, 16]. Исследование физико-химических свойств мочевого камня показало, что в обеих группах основными были кальций-оксалатный и оксалатно-уратный типы камнеобразования (табл. 4). Химический состав конкрементов в сочетании «вевеллит – веделлит» в группе А был выявлен у 49 (38,3%), а в группе В – у 16 (30,8%) пациентов. Сочетание «вевеллит – веделлит – мочевого кислота» обнаружено в группе А у 34 (26,6%), а в группе В – у 21 (40,4%) пациента. У остальных пациентов обеих групп наблюдались такие химические составы мочевого камня, как дигидрат мочевого кислоты, моногидрат кислого урата натрия, брушит, вевеллит, вевеллит – струвит – мочевого кислота, веделлит – апатит.

Выводы

Назначение препарата Роватинекс повышает процент отхождения фрагментов камней после ДЛТ на фоне ослабления интенсивности боли.

Лечение препаратом Роватинекс приводит к снижению лейкоцитурии и увеличению суточного диуреза.

Прием Роватинекса не сопровождается развитием осложнений, побочных эффектов, что позволяет принимать его в течение длительного времени в составе комплексной литокинетической терапии и для метафилактики рецидивного камнеобразования. ☺



Литература

1. Fisang C., Anding R., Müller S.C. et al. Urolithiasis – an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge // Dtsch. Arztebl. Int. 2015. Vol. 112. № 6. P. 83–91.
2. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Газимиев М.А. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и выбора метода лечения. М.-Тверь: Триада, 2006.
3. Черепанова Е.В., Дзеранов Н.К. Метафилактика мочекаменной болезни в амбулаторных условиях // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 3. С. 33–39.
4. Дзеранов Н.К., Борисов В.В. Консервативная литокинетическая терапия камней почек и мочеточников. М.: Оверлей, 2009.
5. Голованов С.А., Дзеранов Н.К. Кристаллообразующая активность мочи при оксалатном уrolитиазе // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 2. С. 24–29.
6. Дзеранов Н.К., Лопаткин Н.А. Мочекаменная болезнь: клинические рекомендации. М.: Оверлей, 2007.
7. Сивков А.В., Черепанова Е.В., Шадеркина В.А. Применение фитопрепаратов на основе терпенов при мочекаменной болезни // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 1. С. 69–72.
8. Сивков А.В., Дзеранов Н.К., Черепанова Е.В. и др. Результаты применения препарата Роватинекс у больных уrolитиазом // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 4. С. 39–45.
9. Ермоленко Т.И. Перспективы применения фитопрепаратов в лечении мочекаменной болезни // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014. № 18. С. 205–211.
10. Максимов В.А., Яровой С.К., Александров Н.С., Максудов Р.Р. Место фитотерапии в лечении мочекаменной болезни // Урология. 2012. № 3. С. 58–61.
11. Sybilska D., Asztemborska M. Chiral recognition of terpenoids in some pharmaceuticals derived from natural sources // J. Biochem. Biophys. Methods. 2002. Vol. 54. № 1–3. P. 187–195.
12. Chua M.E., Park J.H., Castillo J.C., Morales M.L. Jr. Terpene compound drug as medical expulsive therapy for ureterolithiasis: a meta-analysis // Urolithiasis. 2013. Vol. 41. № 2. P. 143–151.
13. Lee J.W., Lee M.Y., Park S.C. et al. In vitro study on ureteral smooth muscle relaxation with tamsulosin, nifedipine, and terpene mixture (Rowatinex) // Eur. Urol. 2013. Vol. 12. № 1. P. e317.
14. Romics I., Siller G., Kohnen R. et al. A special terpene combination (Rowatinex®) improves stone clearance after extracorporeal shockwave lithotripsy in urolithiasis patients: results of a placebo-controlled randomized controlled trial // Urol. Int. 2011. Vol. 86. № 1. P. 102–109.
15. Djaladat H., Mahouri K., Khalifeh Shooshtary F., Ahmadih A. Effect of Rowatinex on calculus clearance after extracorporeal shock wave lithotripsy // Urol. J. 2009. Vol. 6. № 1. P. 9–13.
16. Попков В.М., Блюмберг Б.И., Основин О.В., Шатылко Т.В. Применение Роватинекса в периоперационном периоде при дистанционной ударно-волновой литотрипсии // Урология. 2014. № 2. С. 25–28.
17. Азизов А.П. Применение Роватинекса в лечении хронического пиелонефрита, осложненного нефролитиазом // Фарматека. 2011. № 20. С. 82–84.
18. Romics I., Siller G., Kohnen R. et al. A special terpene combination (Rowatinex®) improves stone clearance after extracorporeal shockwave lithotripsy in urolithiasis patients: results of a placebo-controlled randomized controlled trial // Urol. Int. 2011. Vol. 86. № 1. P. 102–109.
19. Evan A.P., Worcester E.M., Coe F.L. et al. Mechanisms of human kidney stone formation // Urolithiasis. 2015. Vol. 43. Suppl. 1. P. 19–32.

Clinical Significance of Plant Terpenes in the Treatment of Patients with Urolithiasis

V.I. Rudenko, DM, Prof., Yu.G. Alyaev, DM, Prof., I.G. Krayev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Vadim Igorevich Rudenko, rudenko-vadim@rambler.ru

The article analyzes the results of clinical use of the herbal drug Rowatinex in patients with urolithiasis after distant lithotripsy (DLT). Depending on the after DLT treatment, patients were divided into two groups: group A (n = 150) were assigned to the drug Rowatinex, the group B (n = 70) – antispasmodic drugs. Withdrawal of fragments after DLT for one to five days in the group A was observed in 104 (69.3%) patients, and in the group B – in 30 (42.9%). In the study of the therapy effect on the dynamics of indicators of general clinical blood analysis, biochemical analysis of blood and daily excretion of magnesium, uric acid, calcium, etc. in the group A no significant differences were found from the corresponding values of patients in group B and regulatory indicators. It is established that the assignment of the drug Rowatinex increases the percentage of divergence of fragments of stones after DLT on the background of the intensity of pain reduction. The drug Rowatinex application leads to the reduction of leucocyturia, increase in daily diuresis and is not accompanied by complications development, side-effects, allowing taking it for a long time in the complex lithokinetic therapy and for the metaphylaxis of recurrent stone formation.

Key words: urolithiasis, remote lithotripsy, herbal medicine, terpenes, Rowatinex

Урология



¹ Национальный
медицинский
исследовательский центр
акушерства, гинекологии
и перинатологии им. акад.
В.И. Кулакова, Москва

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Влияние комплексов Сперотон и Синергин на показатели окислительного стресса эякулята у пациентов, готовящихся к программам вспомогательных репродуктивных технологий

А.Ю. Попова¹, к.м.н., С.И. Гамидов^{1,2}, д.м.н., проф.,
Р.И. Овчинников¹, к.м.н., Н.Г. Гасанов¹

Адрес для переписки: Алина Юрьевна Попова, a_porova@oparina4.ru

Представлены результаты исследования, в ходе которого установлено достоверное положительное влияние комплексов Сперотон и Синергин на функциональное состояние репродуктивной системы у мужчин с патозооспермией, готовящихся к участию в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Так, прием комплексов Сперотон и Синергин в течение трех месяцев способствовал увеличению доли сперматозоидов с поступательным движением (А + В) и морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте, значимому уменьшению уровней активных форм кислорода и фрагментации ДНК сперматозоидов.

Ключевые слова: мужское бесплодие, окислительный стресс эякулята, вспомогательные репродуктивные технологии, Сперотон, Синергин

По статистическим данным, от 15 до 25% пар испытывают проблемы с зачатием и вынуждены обращаться за медицинской помощью [1, 2], причем не всегда можно обнаружить, что привело к снижению фертильности [3]. Одной из распространенных причин мужского бесплодия является гиперпродукция активных форм кислорода (АФК) [4]. Так, у 25–30% бесплодных мужчин повышен уровень АФК в сперме. С одной стороны, АФК в физиологических концентрациях необходимы для гиперактивации и конденсации сперматозоидов и акросомной реакции. С другой, чрезмерное производство АФК незрелыми зароды-

шевыми клетками и лейкоцитами индуцирует дисфункцию сперматозоидов, приводит к повреждению ДНК сперматозоидов, вызывает перекисное окисление липидов [5]. Оно в свою очередь, способствуя быстрой потере внутриклеточного аденозинтрифосфата, вызывает повреждение, снижение жизнеспособности и нарушение морфологии сперматозоидов [6, 7]. Сперматозоиды самостоятельно не могут устранить повреждение, вызванное АФК, поскольку у них отсутствуют необходимые системы восстановления цитоплазматического фермента. Кроме того, клеточные мембраны сперматозоидов богаты полиненасыщен-

ными жирными кислотами, легко подвергающимся перекисному окислению. Все это делает сперматозоиды восприимчивыми к кислородному повреждению и, следовательно, перекисному окислению липидов [8].

У здоровых мужчин ДНК спермы защищена от окислительного стресса двумя основными механизмами. Во-первых, ДНК плотно свернута и упакована в хроматин, так что воздействие АФК на генетический материал минимально [9]. Во-вторых, естественные антиоксиданты в семенной плазме и сперматозоидах помогают нормализовать уровень продукции АФК: они останавливают окислительную цепную реакцию [5], устраняют, поглощают АФК или уменьшают их образование [6]. Некоторые природные антиоксиданты являются ферментами, например каталаза и супероксиддисмутаза, а также неферментативными соединениями, в частности витаминами С и Е, карнитины. Эти антиоксиданты нейтрализуют АФК, предотвращая развитие окислительного стресса и сохраняя функции сперматозоидов [10]. К эндогенным антиоксидантам относятся также лактоферрин и коэнзим Q₁₀ [5]. Таким образом, сперматозоиды с помощью антиоксидантных механизмов инактивируют избыточное коли-



чество АФК, тем самым защищая гонадные клетки и зрелые сперматозоиды от окислительного повреждения [11].

Однако если в здоровом организме соотношение прооксидантов и антиоксидантов сбалансировано, то в патологических условиях неконтролируемое производство АФК превышает антиоксидантную способность семенной плазмы, что приводит к окислительному стрессу [1, 11]. Другими словами, окислительный стресс представляет собой дисбаланс между продуцированием АФК и способностью биологической системы обезвреживать реактивные промежуточные соединения или останавливать возникший апоптоз [3, 4]. Ввиду того что окислительный стресс нарушает оплодотворяющую способность, ведет к нарушениям эмбрионального развития, потере беременности и врожденным дефектам плода, он является предметом пристального изучения клиницистов и ученых [12–15].

Внедрение в клиническую практику программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволило реализовать репродуктивную функцию при различных заболеваниях как у женщин, так и у мужчин в случаях, которые ранее считались абсолютно бесперспективными [2, 16]. Однако при высоком уровне АФК программы ВРТ не имеют преимуществ перед зачатием естественным путем. Часто сам процесс центрифугирования сперматозоидов в программах ВРТ увеличивает продукцию АФК и вызывает окислительный стресс.

А. Agarwal и соавт. установили, что сперматозоиды производили значительно больше АФК, когда подвергались повторным циклам центрифугирования [17]. При этом длительность центрифугирования оказалась важнее, чем его сила, поскольку способствовала большей фрагментации ДНК с неблагоприятными последствиями для ВРТ. Повреждение ДНК – повод для беспокойства, поскольку в программах ВРТ, в частности во время

интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов, сперматозоиды со значительным количеством повреждений ДНК могут оплодотворить ооцит с последующими негативными исходами [18].

Таким образом, у некоторых пациентов, страдающих бесплодием, может быть либо переизводство АФК, либо недопроизводство антиоксидантов. В этой связи для восстановления баланса между окислительной и антиоксидантной системами в семьях выносящих путей им необходимо потреблять достаточное количество экзогенных антиоксидантов. Проводились исследования для выяснения эффективности различных антиоксидантов. Однако результаты были неубедительными, поскольку большинство экспериментов имели небольшой размер выборки, отличались дозировкой действующих веществ и продолжительностью терапии, в них отсутствовали группы контроля [19].

Цель исследования

Изучить влияние комплексов Сперотон и Синергин на изменение показателей окислительного стресса эякулята и индекс фертильности пациентов, планирующих участие в программах ВРТ.

Материал и методы

В исследование включены 60 инфертильных мужчин в возрасте от 26 до 45 лет (средний возраст $34 \pm 3,2$ года) с различными идиопатическими нарушениями спермограммы, которые с партнершами планировали вступление в программы ВРТ.

Критерии включения:

- мужчины в возрасте от 20 до 45 лет с бесплодием (ненаступление беременности у партнерши на протяжении более 12 месяцев половой жизни без контрацепции);
- наличие в анализе спермограммы идиопатической патозооспермии (олигозооспермии, астенозооспермии, тератозооспермии), нарушений акросомальной реакции сперматозоидов, повышенного уровня АФК;

- отсутствие клинических и лабораторных признаков воспалительных изменений придаточных половых желез;
- отсутствие при пальпации варикоцеле и других негативно влияющих на сперматогенез заболеваний органов мошонки, подтвержденное результатами ультразвукового исследования и доплерографией;
- отсутствие иммунной формы бесплодия (MAR-тест IgG < 10%);
- отсутствие выраженной соматической патологии;
- способность пациента понять суть исследования и дать письменное согласие на участие в нем.

Критерии исключения:

- обструктивная или необструктивная азооспермия, а также иммунологическая форма бесплодия;
- бесплодие партнерши (непроходимость маточных труб, нарушения овуляции, распространенный эндометриоз и др.);
- возраст моложе 20 лет или старше 47 лет;
- алкогольная или наркотическая зависимость;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов исследуемых комплексов;
- нарушения функции печени и почек;
- участие в другом клиническом исследовании за последние три месяца.

Все пациенты случайным образом были разделены на три группы:

- первая группа (n=20) получала исследуемый комплекс Сперотон по одному саше один раз в день в течение трех месяцев;
 - вторая группа (n=20) получала исследуемый комплекс Синергин по две капсулы один раз в день в течение трех месяцев;
 - третья группа (n=20) – контроль.
- Исследование показателей спермограммы осуществлялось в соответствии с требованиями Всемирной организации здравоохранения: исходно и через три месяца от начала приема комплексов. Оценивались концентрация, подвижность, морфология сперматозоидов по стро-

Урология



Таблица 1. Сравнительная динамика значений подвижности (А + В) сперматозоидов, %

Группа	Исходно	Через три месяца
Первая (Сперотон)	25,3 ± 8,7	40,1 ± 9,3*
Вторая (Синергин)	26,1 ± 7,9	31,3 ± 8,1*
Третья (контроль)	25,2 ± 8,2	24,3 ± 7,6

* $p < 0,05$.

Таблица 2. Сравнительная динамика морфологически нормальных форм сперматозоидов, %

Группа	Исходно	Через три месяца
Первая (Сперотон)	2,3 ± 0,4	2,9 ± 0,7
Вторая (Синергин)	2,4 ± 0,5	3,5 ± 0,8*
Третья (контроль)	2,2 ± 0,6	1,7 ± 0,9

* $p < 0,05$.

Таблица 3. Сравнительная динамика показателей АФК (данные OxiSperm-теста), %

Группа	Исходно	Через три месяца
Первая (Сперотон)	23,7 ± 4,9	15 ± 6,1*
Вторая (Синергин)	24,1 ± 5,3	14 ± 5,7*
Третья (контроль)	23,5 ± 5,7	25,1 ± 7,2

* $p < 0,05$.

Таблица 4. Сравнительная динамика уровня фрагментации ДНК сперматозоидов (использовался метод TUNEL), %

Группа	Исходно	Через три месяца
Первая (Сперотон)	18,2 ± 3,8	15,4 ± 2,9*
Вторая (Синергин)	17,8 ± 4,2	16,6 ± 3,1
Третья (контроль)	18,0 ± 3,6	18,4 ± 5,0

* $p < 0,05$.

гим критериям Крюгера, объем эякулята. Выраженность окислительного стресса определялась по уровню АФК с помощью OxiSperm-теста – метода оценки повышенного количества супероксидных радикалов, присутствующих в эякуляте. Тест основан на химических свойствах нитросиногетразолия, находящегося в наборе в виде реакционного геля. Оценка фрагментации ДНК сперматозоидов проводилась методом прямого мечения концевой группы 3'-ОН ДНК нуклеотидом (dUTP), несущим флуорохром, с помощью терминальной дезокси-нуклеотидилтрансферазы (Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (TdT)-Mediated dUTP Nick-End Labeling – TUNEL) с применением набора реактивов фирмы Millipore (США). Подсчитывали среднее значение фрагментированных ядер в препарате.

Статистические тесты планировалось проводить как двухсторонние с уровнем $\alpha = 5\%$. Для описания количественных переменных использовались следующие характеристики: количество пациентов, среднее значение, стандартное отклонение, стандартная ошибка, медиана, экстремальные значения. Статистическая достоверность изменений количественных переменных оценивалась с применением парного t-теста Стьюдента или знакового критерия Вилкоксона.

Результаты

Сравнение основных показателей спермограммы исходно и через три месяца выявило достоверное ($p < 0,05$) увеличение количества сперматозоидов с поступательным движением (А + В) в первой группе по сравнению со второй и третьей группами (табл. 1).

Во второй группе по сравнению с первой и контрольной группами через три месяца значительно выросло количество морфологически нормальных форм сперматозоидов (табл. 2).

Наблюдались положительные изменения функциональных показателей спермы (снижение уровней АФК, фрагментации ДНК). По результатам OxiSperm-теста продемонстрировано уменьшение показателей окислительного стресса через три месяца в первой и второй группах. Улучшение было более выражено у пациентов, принимавших Синергин, и составило 41,9% по сравнению с исходным значением, у пациентов, принимавших Сперотон, – 36,7%. При этом в контрольной группе показатели ухудшились на 6,8% (табл. 3).

Доля пациентов, у которых снизился уровень фрагментации ДНК сперматозоидов через три месяца, в первой группе была значимо выше, чем во второй и контрольной. Так, в первой группе (прием Сперотона) уровень фрагментации ДНК составил $15,4 \pm 2,9\%$, тогда как во второй (прием Синергина) и контрольной группе – $16,6 \pm 3,1$ и $18,4 \pm 5,0\%$ соответственно ($p < 0,05$) (табл. 4). Это в свою очередь свидетельствует о положительной динамике индекса

фрагментации ДНК как в первой, так и во второй группах по сравнению с контрольной группой, где ухудшение показателей составило 2,2%.

На фоне приема Сперотона и Синергина ни у одного пациента не наблюдалось нежелательных эффектов.

В первой и второй группах суммарно было зафиксировано 17 (42,7%) клинических беременностей после выполнения программы ВРТ, в контрольной группе – шесть (30%).

Выводы

В результате проведенного исследования установлено достоверное положительное влияние комплексов Сперотон и Синергин на функциональное состояние репродуктивной системы у мужчин с патозооспермией, готовящихся к программе ВРТ. Через три месяца в группе Сперотона доля сперматозоидов с поступательным движением (А + В) увеличилась на 58,5% (по сравнению с контрольной группой), а в группе Синергина подвижность сперматозоидов увеличилась на 19,9%. Количество морфологически нормальных сперматозоидов в эякуляте через три месяца выросло на 26,1% на фоне приема Сперотона и на 45,8% на фоне приема Синергина, тогда как в контрольной группе отмечалась отрицательная динамика (-22,7%).

По результатам анализа данных OxiSperm-теста, после трех месяцев приема Сперотона уровень АФК уменьшился на 36,7%, а после приема Синергина – на 41,9%, что свидетельствует о положительном влиянии комплексов на антиоксидантные свойства спермы.

Доля пациентов с улучшением показателей фрагментации ДНК (по данным TUNEL) через три месяца после исходного анализа в группах Сперотона (15,4%) и Синергина (16,6%) была выше, чем в контрольной группе, где ухудшение показателей составило 2,2%.

Прием Сперотона и Синергина не вызвал каких-либо нежелательных явлений.

Частота положительных исходов программы ВРТ на фоне приема Сперотона и Синергина выросла на 12,7%.

НАСТАЛО ВРЕМЯ
СТАТЬ ОТЦОМ



SPEROTON СПЕРОТОН®

Комбинированный препарат для
повышения мужской фертильности



Улучшает показатели спермограммы.*



Увеличивает вероятность зачатия
при идиопатической патозооспермии:

- при 3-месячном приеме на 15 %*,
- при 6-месячном – на 26,7 %**.



Может применяться при подготовке к ЭКО.

АКВИОН | Доказанная
эффективность



8 800 200 86 86
бесплатная горячая линия
plan-baby.ru

* Сухих Г. Т., Полова А. Ю., Овчинников Р. И., Ушакова И. В. Влияние комплекса Сперотон на функциональные характеристики сперматозоидов у мужчин с идиопатической патозооспермией // Проблемы репродукции. – 2016. – № 40. – С. 97-101.

** Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяргиев Т.А. Роль L-карнитина, фолиевой кислоты, а также антиоксидантов в комплексной терапии мужского бесплодия. Проблемы репродукции. 2018;24(5):101-105. СРР RU.77.99.11.003.E.003254.08.18 от 03.08.2018. Реклама

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Таким образом, у мужчин с бесплодием, планирующих с партнершами принять участие в программах ВРТ, получавших Сперотон, отмечалась положительная динамика основных показателей спермограммы, а также снижение уровней фрагментации ДНК сперматозоидов и АФК, а у получавших Синергин наблюдалось улучшение

морфологии сперматозоидов и антиоксидантного потенциала эякулята. Особенно следует подчеркнуть, что антиоксидантный статус сперматозоидов улучшался уже после 14-дневного приема исследуемых комплексов, следовательно, их можно назначать короткими курсами пациентам, не имеющим возможности пройти полный курс.

На основании полученных результатов можно рекомендовать комбинированный прием комплексов Синергин и Сперотон для усиления воздействия на функциональную способность сперматозоидов, что в свою очередь может повысить положительные результаты исходов программ ВРТ. Однако требуются дополнительные исследования. 🌐

Литература

1. Trussell J.C. Optimal diagnosis and medical treatment of male infertility // *Semin. Reprod. Med.* 2013. Vol. 31. № 4. P. 235–236.
2. Nygren K.G., Sullivan E., Zegers-Hochschild F. et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) world report: assisted reproductive technology 2003 // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. № 7. P. 2209–2222.
3. Agarwal A., Sekhon L.H. Oxidative stress and antioxidants for idiopathic oligoasthenoteratospermia: is it justified? // *Indian J. Urol.* 2011. Vol. 27. № 1. P. 74–85.
4. Saalu L.C. The incriminating role of reactive oxygen species in idiopathic male infertility: an evidence based evaluation // *Pak. J. Biol. Sci.* 2010. Vol. 13. № 9. P. 413–422.
5. Lanza F.M., La Vignera S., Vicari E., Calogero A.E. Oxidative stress and medical antioxidant treatment in male infertility // *Reprod. Biomed Online.* 2009. Vol. 19. № 5. P. 638–659.
6. Bansal A.K., Bilaspuri G.S. Impacts of oxidative stress and antioxidants on semen functions // *Vet. Med. Int.* 2010. Vol. 2010. ID 686137.
7. Gharagozloo P., Aitken R.J. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. № 7. P. 1628–1640.
8. Saleh R.A., Agarwal A. Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice // *J. Androl.* 2002. Vol. 23. № 6. P. 737–752.
9. Lampiao F. Free radicals generation in an in vitro fertilization setting and how to minimize them // *World J. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 1. № 3. P. 29–34.
10. Sharma R.K., Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility // *Urology.* 1996. Vol. 48. № 6. P. 835–850.
11. Hampl R., Drábková P., Kandár R., Štěpán J. Impact of oxidative stress on male infertility // *Ceska Gynekol.* 2012. Vol. 77. № 3. P. 241–245.
12. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective // *Hum. Reprod. Update.* 2008. Vol. 14. № 3. P. 243–258.
13. De Iulius G.N., Wingate J.K., Koppers A.J. et al. Definitive evidence for the nonmitochondrial production of superoxide anion by human spermatozoa // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 5. P. 1968–1975.
14. Aitken R.J., Baker M.A., De Iulius G.N., Nixon B. New insights into sperm physiology and pathology // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2010. Vol. 198. P. 99–115.
15. Butler A., He X., Gordon R.E. et al. Reproductive pathology and sperm physiology in acid sphingomyelinase-deficient mice // *Am. J. Pathol.* 2002. Vol. 161. № 3. P. 1061–1075.
16. Adamson G.D., de Mouzon J., Lancaster P. et al. World collaborative report on in vitro fertilization, 2000 // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85. № 6. P. 1586–622.
17. Agarwal A., Saleh R.A., Bedaiwy M.A. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 79. № 4. P. 829–843.
18. Chen S.J., Allam J.P., Duan Y.G., Haidl G. Influence of reactive oxygen species on human sperm functions and fertilizing capacity including therapeutical approaches // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013. Vol. 288. № 1. P. 191–199.
19. Zini A., Al-Hathal N. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? // *Asian J. Androl.* 2011. Vol. 13. № 3. P. 374–381.

Effect of Speroton and Sinergin Complexes on Indicators of Oxidative Stress of Ejaculate in Patients Preparing for Programs of Assisted Reproductive Technologies

A.Yu. Popova¹, PhD, S.I. Gamidov^{1,2}, DM, Prof., R.I. Ovchinnikov¹, PhD, N.G. Gasanov¹

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Alina Yuryevna Popova, a_popova@oparina4.ru

Provide the results of a study proved statistically significant positive effect of Speroton and Sinergin supplements on the functional state of the reproductive system in men with pathozoospermia preparing for the program of assisted reproductive technologies. Thus, the use of Speroton and Sinergin complexes for three months contributed to an increase in the proportion of sperm with forward motion (A + B) and the number of morphologically normal sperm in the ejaculate, as well as the significant reduction in the levels of reactive oxygen forms and DNA fragmentation of sperm.

Key words: male infertility, oxidative stress of ejaculate, assisted reproductive technologies, Speroton, Sinergin

ВРЕМЯ ЗАБОТИТЬСЯ О СЕБЕ



SINERGIN СИНЕРГИН®

антиоксидантный комплекс
для мужчин



Синергичное действие
липофильных и
гидрофильных
антиоксидантов.

При применении в комплексной терапии
мужского бесплодия¹:

- на 35,9 % уменьшает количество сперматозоидов с повышенным уровнем фрагментации ДНК,
- на 110 % повышает общую антиокислительную активность спермы.

Содержит компоненты, которые эффективны:

- при инфекционных заболеваниях мочеполовой системы²,
- воспалительных заболеваниях органов малого таза³,
- доброкачественной гиперплазии простаты⁴.

 **АКВИОН**



8 800 200 86 86
бесплатная горячая линия
reproduction.info

СГР № RU.77.99.11.003.E.003739.08.18 от 28.08.2018 г. Реклама.

¹Нашивочникова Н.А., Крулин В.Н., Селиванова С.А. Комплексная терапия идиопатического бесплодия // Фарматека. К московской урологической школе. Специальный выпуск. – 2016. – С.68–71.

²Gazdiková K.T., Gvozdjaková A., Kucharská J., Spustová V., Braunová Z., Džurík R. Effect of coenzyme Q10 in patients with kidney diseases. [Article in Slovak] Cas Lek Cesk.: 2001. May 24;140(10):307-310.

³Zhou J. F.1, Xiao W.Q., Zheng Y. C., Dong J., Zhang S. M. Increased oxidative stress and oxidative damage associated with chronic bacterial prostatitis. Asian J Androl. 2006 May;8(3):317-23.

⁴Schwarz S.T., Obermüller-Jevic U.C., Hellmis E., Koch W., Jacobi G., Biesalski H. K. Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia. J Nutr. 2008 Jan;138(1):49-53.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Новое в фармакодинамике противобактериальных средств на 28-м конгрессе ESCMID

К.Н. Алиева, А.А. Фирсов, д.б.н., проф.

Адрес для переписки: Александр Алексеевич Фирсов, kindyn@gmail.com

Большинство исследований фармакокинетики и фармакодинамики, представленных на 28-м Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (Мадрид, Испания), проводились *in vitro* при непрерывно меняющейся концентрации антибиотиков, моделирующей их фармакокинетику у человека (динамические условия), и при постоянной концентрации, которая не отражает реальных колебаний уровня антибиотиков в крови (статические условия). Отличительная особенность этих работ, независимо от экспериментального подхода, – направленность на оценку эффективности комбинированной антибиотикотерапии. Ряд исследований, проведенных в динамических условиях, был посвящен прогнозированию и предотвращению развития антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных заболеваний. Возможности и ограничения обоих подходов проанализированы в контексте их использования для прогнозирования киллинга чувствительных и резистентных субпопуляций патогенных бактерий.

Ключевые слова: ESCMID, антибактериальные препараты, фармакокинетика, фармакодинамика

С 21 по 24 апреля 2018 г. в Мадриде (Испания) проходил 28-й Европейский конгресс по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID), который организует Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID). В работе конгресса приняло участие

более 12 000 делегатов. Результаты 3800 исследований, отобранных международным комитетом экспертов из 7000 представленных, доклады, бумажные и электронные постеры сохранены в электронной библиотеке ESCMID со свободным доступом по ссылке www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.

Около половины сообщений было посвящено изучению чувствительности и устойчивости бактерий к антибиотикам, экспериментальной и клинической терапии бактериаль-

ных инфекций, в частности путям ее оптимизации по фармакодинамическим данным. Наибольший интерес вызвали работы по фармакодинамике антибиотиков в рамках двух сессий «Доклиническая фармакокинетика и фармакодинамика» и «Комбинации лекарственных препаратов: данные доклинических исследований» в категории «Новые противомикробные препараты и контроль их применения». Анализ этих работ свидетельствует о все большем использовании динамических систем, позволяющем оценить фармакодинамику антибиотиков *in vitro* при моделировании их клинической фармакокинетики. Именно такой подход заметно потеснил классические исследования кинетики гибели бактерий при постоянной концентрации антибиотика (статические исследования) и в значительной мере традиционные исследования фармакодинамики на инфицированных животных. Независимо от методических особенностей в абсолютном большинстве фармакодинамических исследований изучалось комбинированное применение антибиотиков, направленное на борьбу с антибиотикорезистентностью патогенных бактерий.

Исследования фармакодинамики антибиотиков в динамических системах *in vitro*

Методические аспекты использования динамических систем *in vitro* стали предметом исследования, проведенного I. Abbott и соавт. [1]. При моделировании кинетических

кривых изменения концентрации фосфомицина в мочевом пузыре отмечалась пониженная активность антибиотика в отношении энтеробактерий в моче по сравнению с таковой в бульоне Мюллера – Хинтона с глюкозо-6-фосфатом. В общей сложности 16 штаммов энтеробактерий: восемь клинических штаммов *Escherichia coli*, четыре штамма *Enterobacter cloacae* и четыре штамма *Klebsiella pneumoniae* (минимальная подавляющая концентрация (МПК) фосфомицина 0,25–64 мг/л) подверглись воздействию антибиотика (имитация однократного приема внутрь в дозе 3 г). По результатам определения числа колониеобразующих единиц (КОЕ) на протяжении 72 часов установлено ингибирование только восьми штаммов. Остальные демонстрировали вторичный рост, сопровождавшийся резким снижением чувствительности к фосфомицину, – с 12 до 128 мг/л по МПК₅₀ и с 16 до >1024 мг/л по МПК₉₀. При этом для *Escherichia coli* и *Enterobacter cloacae* зависимость площади под кинетической кривой изменения численности клеток бактерии (Area under the Time-Kill Curve – AUBC) КОЕ/мл (интегральный параметр антимикробного эффекта) от отношения площади под фармакокинетической кривой (Area Under the Curve – AUC) к МПК, максимальной концентрации антибиотика в сыворотке крови (C_{max}) к МПК и времени, в течение которого концентрация препарата превышает МПК ($T_{>MPC}$), одинаково хорошо описывались уравнением Хилла. Это позволило рассчитать целевые значения AUC/МПК и C_{max}/MPC . Численность устойчивых мутантных штаммов по отношению к численности чувствительных клеток энтеробактерий авторы связали с AUBC (зависимость описана уравнением Хилла), а не фармакокинетическими параметрами фосфомицина.

Фармакокинетически обусловленную селекцию резистентных мутантов удалось установить К. Alieva и соавт. [2]. В этом исследовании использовались три метициллинорезистентных штамма *Staphylococcus aureus* – два клинических и один коллекционный (Mu50 – ATCC 700699)

с одинаковыми значениями МПК линезолида (2 мг/л), но разными значениями минимальной концентрации, предотвращающей селекцию мутантных штаммов (Mutant Prevention Concentration – MPC), – 5, 6 и 10 мг/л соответственно. Во всех случаях в динамической системе были смоделированы фармакокинетические профили линезолида, соответствующие его пятидневному введению человеку с интервалом в 12 часов. Благодаря 32-кратному диапазону значений AUC/МПК уровень антибиотика был ниже МПК, между МПК и MPC или выше MPC на протяжении большей части интервала дозирования.

Применительно к каждому из изученных штаммов селекция резистентных мутантов зависела от времени, в течение которого концентрация линезолида была выше МПК, но ниже MPC, то есть находилась в пределах «окна резистентности» (Mutant Selection Window – MSW). Чем больше было это время (T_{MSW}), тем выше численность мутантов, резистентных к 4×МПК антибиотика. Тем не менее для каждого штамма *Staphylococcus aureus* графики зависимости площади под кривой изменения численности мутантов во времени (AUBC_M) от AUC/МПК имели форму гистерезиса. Верхняя часть петли гистерезиса соответствовала максимальной концентрации антибиотика, не достигающей MPC ($T_{>MPC} = 0$), а нижняя – уровням, превышающим MPC ($T_{>MPC} > 0$). Установлены штаммонезависимые сигмоидные соотношения «AUBC_M – T_{MSW} » для условия $T_{>MPC} > 0$ или «AUBC_M – $T_{>MPC}$ ». Таким образом, и T_{MSW} при $T_{>MPC} > 0$, и $T_{>MPC}$ можно рассматривать в качестве надежных предикторов развития антибиотикорезистентности *Staphylococcus aureus*. Прогностический потенциал параметра $T_{>MPC}$ продемонстрирован и в другой работе К. Alieva и соавт. [3]. При пятидневном введении линезолида с интервалом в 12 часов селекция мутантов *Enterococcus faecium*, резистентных к 2× и 4×МПК антибиотика, происходила при относительно малых (15 и 30 часов), а не высоких (60 и 120 часов) значениях AUC/МПК. По мере повыше-

ния AUC/МПК соответствующие значения $T_{>MPC}$ систематически возрастали, составив 0, 14, 63 и 100% от интервала дозирования. Результаты этой работы необходимо рассматривать как дальнейшее подтверждение теории MSW.

Резистентность метициллинорезистентного штамма *Staphylococcus aureus* В. Werth (США) изучал, смоделировав фармакокинетику далбаванцина [4]. На протяжении 16 суток после однократного введения антибиотика в количестве, соответствующем дозе 1000 мг для человека, ежедневно оценивалась чувствительность бактерий к далбаванцину, а также ванкомицину и даптомицину. Возрастание значений МПК всех трех антибиотиков отмечено на девятые сутки: для далбаванцина – двукратное, ванкомицина – четырехкратное, даптомицина – 15-кратное. На 14-е сутки наблюдалось дальнейшее снижение чувствительности *Staphylococcus aureus* к далбаванцину – в восемь раз, ванкомицину – в 16, даптомицину – в 512 раз. Таким образом, воздействие остаточных концентраций далбаванцина после однократного введения привело к снижению чувствительности *Staphylococcus aureus* и к далбаванцину, и к ванкомицину, и к даптомицину. К сожалению, использование только одного моделируемого значения AUC/МПК не позволило установить взаимосвязь между фармакокинетическими параметрами и селекцией резистентных стафилококков.

В сравнительном исследовании на двух клинических штаммах *Pseudomonas aeruginosa*, различающихся по чувствительности к амикацину (МПК 2 и 64 мг/л), А. Heffernan и соавт. смоделировали фармакокинетические профили антибиотика в жидкости эпителиальной выстилки легких человека при ежедневном однократном и двукратном ингаляционном введении в одинаковой суточной дозе в течение семи дней [5]. Несмотря на практически одинаковую скорость киллинга обоих штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, которая не зависела от режима дозирования, возобновление роста бактерий начиналось раньше и было выраженнее для резистент-

ного штамма. Вторичный рост был обусловлен селекцией устойчивых мутантов: в процессе эксперимента значения МПК амикацина увеличивались не менее чем в два раза. Авторы отметили необходимость проведения дальнейших исследований, охватывающих более широкий диапазон концентраций амикацина и высокое число клинических штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, для возможной коррекции режимов дозирования амикацина в аэрозольной лекарственной форме.

М. Golikova и соавт. сравнили «антимутантную» эффективность амоксициллина и азитромицина в отношении трех штаммов *Streptococcus pneumoniae*. На протяжении трех – пяти суток моделировались моноэкспоненциальное снижение концентрации амоксициллина в плазме крови (имитация введения человеку в дозах 500 и 1000 мг (1,67-часовая инфузия) с интервалом в восемь часов) и биэкспоненциальное снижение концентрации азитромицина (имитация введения раз в сутки в дозах 500 и 1000 мг путем двухчасовой инфузии) [6]. В процессе введения азитромицина, но не амоксициллина происходило обогащение популяции *Streptococcus pneumoniae* резистентными мутантами. Селекция мутантов, резистентных к азитромицину, обусловлена тем, что его уровни попадают в MSW на протяжении большей части интервала дозирования. В отличие от азитромицина уровни амоксициллина были значительно выше MPC при обоих режимах дозирования, что определяет его преимущества перед азитромицином при инфекциях, вызванных *Streptococcus pneumoniae*.

I. Abbott и соавт. изучили эффективность фосфомицина при однократном и двукратном введении с интервалом в 24 и 48 часов в динамическую систему, моделирующую фармакокинетику антибиотиков в мочевом пузыре [7]. В системе с бульоном Мюллера – Хинтона, обогащенным глюкозо-6-фосфатом, воспроизвели меняющиеся уровни фосфомицина в моче человека (имитация приема внутрь в дозе 3 г). Однократное введение фосфомицина приводило к возобновлению

роста каждого из восьми клинических штаммов энтеробактерий: двух штаммов *Escherichia coli*, трех штаммов *Enterobacter cloacae* и трех штаммов *Klebsiella pneumoniae* (исходно МПК 2–64 мг/л). После повторного введения фосфомицина через 24 часа киллинг отмечался только для двух штаммов *Klebsiella pneumoniae* (исходно МПК 2 и 4 мг/л). Первоначальное снижение численности третьего штамма *Klebsiella pneumoniae* (МПК 4 мг/л) и всех штаммов *Enterobacter cloacae* (исходно МПК 32–64 мг/л), кроме *Escherichia coli*, сопровождалось вторичным ростом. При повторном введении фосфомицина через 48 часов происходил киллинг штаммов *Escherichia coli* (исходно МПК 16 и 64 мг/л), но у всех исследуемых штаммов *Enterobacter cloacae* и *Klebsiella pneumoniae*, за исключением *Escherichia coli*, наблюдался вторичный рост. По мнению авторов, неэффективность изученных режимов дозирования фосфомицина может быть связана с селекцией резистентных мутантов. Однако это предположение не подкреплялось фактическими данными – кинетика изменения численности резистентных мутантов не оценивалась.

Ряд работ, выполненных с использованием динамических систем *in vitro*, был посвящен комбинированному применению антибиотиков с ингибиторами бета-лактамаз. В частности, В.Д. Vanscoy и соавт. изучали фармакодинамику комбинации цефепима с VNRX-5133, новым ингибитором бета-лактамаз широкого спектра, в отношении устойчивых к карбапенемам энтеробактерий и *Pseudomonas aeruginosa* [8]. Киллинг трех штаммов энтеробактерий и двух штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, продуцирующих ряд сериновых и металло-бета-лактамаз (NDM-1, VIM-2, CTX-M-15, KPC-3, TEM-1 и SHV-11), изучали на протяжении суток после введения цефепима с VNRX-5133. Путем варьирования интервала дозирования или изменения доз цефепима и VNRX-5133, вводимых с одинаковым интервалом, был получен набор кинетических кривых изменения числа КОЕ. Это позволило описать

уравнением Хилла зависимость числа КОЕ/мл в различные моменты времени после начала введения цефепима и VNRX-5133 от потенциальных предикторов антимикробного эффекта. Установлено, что прогностические потенциалы параметров AUC/МПК и времени, в течение которого концентрация антибиотика превышает пороговое значение, равное 0,3 мг/л (выбор этого значения не обоснован), выше, чем параметра $C_{max}/\text{МПК}$ (значение МПК цефепима в присутствии фиксированной концентрации VNRX-5133). Тем не менее ввиду значительной вариабельности соотношения «предиктор – эффект» (значения r^2 не превосходили 0,8) утверждение авторов об установленных ими пороговых значениях AUC/МПК и $T_{>\text{МПК}}$ следует воспринимать с известной осторожностью.

Те же авторы с использованием той же динамической системы и аналогичного плана эксперимента сопоставили прогностические потенциалы указанных выше параметров применительно к фармакодинамике комбинации меропенема с ингибитором бета-лактамаз накубактамом (OP0595, RG6080, активен в отношении устойчивых энтеробактерий) [9]. Объединение данных, полученных при использовании шести штаммов энтеробактерий (МПК меропенема в присутствии накубактама в соотношении 1:1 1–64 мг/л), показало более высокую надежность $T_{>\text{МПК}}$ как межвидового предиктора эффективности комбинации «меропенем + накубактам» по сравнению с AUC/МПК и особенно $C_{max}/\text{МПК}$. Тем не менее это могло быть результатом некорректного объединения значений AUC/МПК, отмеченных при разной кратности дозирования. С помощью E_{max} модели оценивались пороговые значения $T_{>\text{МПК}}$ требуемые для 100-кратного снижения исходной численности бактерий.

Исследования фармакодинамики антибиотиков в статических условиях *in vitro*

S. Paukner и соавт. изучали кинетику киллинга двух коллекционных и восьми клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* при

постоянной концентрации лефамулина – первого антибиотика из класса плевомутилинов [10]. После восьмичасовой инкубации в среде с лефамулином (4×МПК) число КОЕ/мл снижалось более чем в 1000 раз для девяти из десяти штаммов *Streptococcus pneumoniae*, а при концентрации лефамулина, равной 8× и 16×МПК, – для всех штаммов. Авторы отмечают, что концентрация лефамулина, необходимая для проявления бактерицидного действия через восемь часов, значительно ниже уровней антибиотика в плазме и эпителиальной жидкости при клинических схемах введения (150 мг внутривенно или 600 мг перорально). Этот вывод некорректен, поскольку основан на сопоставлении постоянной (статические условия *in vitro*) и переменной (динамические условия *in vivo*) концентрации антибиотика. Некорректен и вывод о возможности использования AUC/МПК в качестве основного предиктора эффективности лефамулина, поскольку он не подтвержден экспериментальными данными.

Е. Sampranile и соавт. установили высокую активность далбаванцина в отношении 124 штаммов *Staphylococcus aureus*, включая штаммы с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (hVISA), устойчивые к даптомицину (DNS) и рифампицину (RIF-R), а также референс-штаммы с промежуточной чувствительностью к ванкомицину (VISA) Mu50 и NRS402, hVISA Mu3 и NRS22, устойчивый к ванкомицину (VRS) и чувствительный к метициллину (MSSA) ATCC 29213 [11]. Для большинства тестируемых штаммов значения МПК далбаванцина находились в диапазоне ≤ 0,007–0,125 мг/л, что свидетельствует о высокой активности препарата. Вместе с тем выявлено несколько устойчивых штаммов: HA-MRSA/VSSA, принадлежащий к клону USA500 (МПК 0,25 мг/л), DNS/VISA (МПК 2 мг/л) и 11 штаммов RIF-R. Изучалась кинетика киллинга штаммов RIF-R (нечувствительный к далбаванцину) и DNS при постоянной концентрации далбаванцина.

Киллинг клинических штаммов *Acinetobacter baumannii* с множес-

твенной антибиотикоустойчивостью под действием ситафлоксацина (МПК 2–8 мг/л) в концентрации 1×МПК исследовали Т. Raiboonvong и соавт. [12]. При постоянной концентрации ситафлоксацина, равной МПК, снижение числа КОЕ/мл более чем в 1000 раз происходило через четыре часа для штаммов с МПК ≤ 4 мг/л и через 12 часов для штамма с МПК 8 мг/л. При более низких концентрациях препарата (0,25× и 0,5×МПК) наблюдалось менее выраженное снижение числа жизнеспособных клеток или его отсутствие с дальнейшим вторичным ростом.

Сравнение кинетики киллинга клинических штаммов *Staphylococcus aureus* под действием тедизолида и линезолида (уровни антибиотиков соответствовали их максимальной концентрации в крови человека) выполнили М. Roch и соавт. [13]. После 24-часовой экспозиции снижение исходной численности жизнеспособных клеток в среде, содержащей тедизолид, было более выраженным, чем в присутствии линезолида (на 4 порядка против 1 порядка).

Предметом ряда статических исследований стали комбинации антибиотиков. Так, С. Garcia-de-la-Maria и соавт. сравнили кинетику киллинга шести штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных у больных с бактериальным эндокардитом, под действием комбинаций даптомицина с цефтаролином, флуксациллином и фосфомицином [14]. Как при стандартной (10^5 – 10^6 КОЕ/мл), так и при повышенной (10^8 КОЕ/мл – имитация обсемененности очага эндокардита) бактериальной нагрузке численность жизнеспособных клеток после 24-часовой экспозиции с комбинациями антибиотиков была ниже отмеченной для каждого из них в отдельности. По мнению авторов, полученные результаты отражают синергизм в действии комбинаций даптомицина с цефтаролином, флуксациллином и фосфомицином на *Staphylococcus aureus*.

М.М. Montero и соавт. изучили кинетику киллинга шести клинических штаммов *Pseudomonas aeruginosa* с расширенной антибиотикоустойчивостью (XDR, клоны

ST175, ST111, ST235) при постоянной концентрации антибиотиков, применяемых в моно- и комбинированной терапии синегнойных инфекций [15]. Пять штаммов были чувствительны к колистину (МПК 1–2 мг/л), два – к амифлоксацину (МПК 4 мг/л) и один – к цефтолозану/тазобактаму (МПК 2 и 4 мг/л). Два штамма обладали промежуточной чувствительностью к азтреонаму (МПК 8–16 мг/л) и один – к амифлоксацину (МПК 16 мг/л). Все штаммы оказались устойчивыми к меропенему (МПК от 16 до >32 мг/л) и цефтазидиму (МПК от 16 до >64 мг/л). Несмотря на нечувствительность бактерий к меропенему, его комбинация с колистином продемонстрировала синергизм в отношении всех штаммов *Pseudomonas aeruginosa*.

А. Oliva и соавт. сравнили действие N-ацетилцистеина и его комбинаций с меропенемом, ампициллином/сульбактамом, колистином, рифампицином и тигециклином на восьми клинических штаммах *Acinetobacter baumannii*, устойчивых к карбапенемам [16]. По результатам изучения кинетики киллинга при 24-часовой экспозиции отмечено синергидное действие в отношении *Acinetobacter baumannii* комбинаций N-ацетилцистеина с меропенемом, ампициллином/сульбактамом и рифампицином.

Киллинг карбапенемоустойчивых энтеробактерий (пять штаммов *Klebsiella pneumoniae*, три штамма *Enterobacter cloacae* и два штамма *Enterobacter aerogenes*) под воздействием фосфомицина и его комбинаций с различными антибиотиками оценили Т.Р. Lim и соавт. [17]. В инокулят, содержащий 10^5 КОЕ/мл бактериальных клеток, добавили следующие препараты в «клинически реализуемых» концентрациях: амикацин (65 мг/л), азтреонам (24 мг/л), левофлоксацин (8 мг/л), цефепим (50 мг/л), полимиксин В (2 мг/л), рифампицин (4 мг/л), тигециклин (2 мг/л), эртапенем (15 мг/л), имипенем (12,5 мг/л), меропенем (20 мг/л), дорипенем (26 мг/л), пиперацillin/тазобактам (35/7 мг/л). Вторичный рост всех бактерий наблюдался после 24-часовой инкубации с фос-

фомицином. Бактерицидное действие комбинации фосфомицина с полимиксином В отмечено у трех штаммов *Klebsiella pneumoniae*, с дорипенемом, имипенемом, меропенемом – у четырех, с тигециклином – у пяти. Бактерицидное действие фосфомицина в комбинации с теми же антибиотиками отмечалось и в отношении четырех из пяти штаммов энтеробактерий. Взаимосвязи между бактерицидным действием комбинаций и механизмами устойчивости не обнаружено. E. Wenzler и соавт. изучили кинетику киллинга коллекционных штаммов *Escherichia coli* ATCC-25922, *Escherichia coli* ATCC-BAA-2326 (ESBL-CTX-M-15), *Proteus mirabilis* ATCC-35659, *Klebsiella pneumoniae* ATCC-33495 и *Klebsiella pneumoniae* ATCC-700603 (ESBL-SHV-18) *ex vivo* в моче здоровых добровольцев, собранной через 24 часа после пятидневного приема фосфомицина триметамина (ежедневно в дозе 3 г) [18]. Фосфомицин проявлял бактерицидное действие (численность жизнеспособных клеток снизилась на 99,9% ($> 3 \log_{10}$) по сравнению с плотностью инокулята) в отношении всех штаммов, за исключением *Proteus mirabilis* ATCC-35659 и *Klebsiella pneumoniae* ATCC-700603, которые продемонстрировали вторичный рост, сопровождаемый увеличением МПК более чем в восемь раз. С целью выяснения влияния связывания белками на активность антибиотиков L. Xie и соавт. в статических экспериментах с миноциклином сравнили киллинг *Acinetobacter baumannii* в плазме крови мышей и бульоне Мюллера – Хинтона [19]. Независимо от среды численность жизнеспособных клеток через шесть часов после экспозиции зависела от концентрации миноциклина, одна-

ко интенсивность киллинга в плазме была гораздо ниже, чем в бульоне Мюллера – Хинтона. Так, уровни миноциклина в плазме и бульоне Мюллера – Хинтона, обеспечивающие одинаковое снижение значений КОЕ/мл, различались в 500 раз. По мнению авторов, эта разница обусловлена фактором связывания антибиотика компонентами плазмы. Между тем этим фактором (степень связывания миноциклина составляет 75%) можно объяснить только 125-кратное различие в значениях эквивалентной концентрации антибиотика. По-видимому, различие в антибактериальной активности миноциклина в плазме и бульоне Мюллера – Хинтона вызвано иными факторами.

Предпринимались отдельные попытки повышения прогностической ценности статических исследований путем использования значений концентрации антибиотиков *in vitro*, которые соответствуют максимальным уровням в плазме крови человека [13, 17], плазмы или мочи вместо питательного бульона [18, 19] и т.п. Однако изучение киллинга при постоянной концентрации антибиотика, которая не отражает непрерывные изменения его уровней *in vivo*, в принципе не может заменить исследование в динамических системах – только оно позволяет оценить эффективность антибиотиков в клинической практике.

Исследования фармакодинамики антибиотиков *in vivo*

В работе M. Roch и соавт., которая уже рассматривалась, эффективность тедизолида, линезолида и ванкомицина сравнивали на модели стафилококковой пневмонии у мышей [13]. Для инфицирования животных использовались

два штамма *Staphylococcus aureus*, выделенные у больных муковисцидозом. Обсемененность очага инфекции после терапии тедизолидом (2,6–3,4 log КОЕ/г) была значительно ниже, чем после применения линезолида (4,5–7,2 log КОЕ/г) или ванкомицина (5,2–5,7 log КОЕ/г).

A. Louie и соавт. изучали фармакодинамику комбинации меропенема с накубактамом в отношении *Enterobacteriaceae in vivo* в модели нейтропенической инфекции мягких тканей бедра мышей, зараженных энтеробактериями – продуцентами карбапенемаз [20]. Для того чтобы уровни антибиотиков у животных соизмерялись с таковыми у человека, ускоренную элиминацию препаратов у мышей компенсировали дроблением суточной дозы. Установлены связи между снижением численности жизнеспособных бактерий и временем, в течение которого концентрация меропенема и накубактама была выше критической.

Несмотря на попытки приблизить фармакокинетические профили у инфицированных животных к реализуемым у человека, этот подход не решает проблему межвидовой экстраполяции фармакокинетических данных. Таким образом, результаты экспериментальных химиотерапевтических исследований можно рассматривать только как ориентир для дальнейших клинических испытаний.

Заключение

Анализ работ по фармакодинамике, представленных на 28-м конгрессе ESCMID, свидетельствует о заметном сокращении роли исследований *in vivo* по сравнению с исследованиями *in vitro*, а также о растущем числе работ с использованием динамических систем. 🌐

Литература

- Abbott I., Wijma R.A., Broos N. et al. Impact of urine on fosfomycin PK/PD activity in a dynamic bladder infection in vitro model. Abstract O0729 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
- Alieva K., Strukova E., Golikova M. et al. Alternative predictors of staphylococcal resistance to linezolid. Abstract P0253 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
- Alieva K., Golikova M., Strukova E. et al. Testing the mutant selection window hypothesis with *Enterococcus faecium* exposed to linezolid in an in vitro dynamic model. Abstract P0252 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
- Werth B. Simulated dalbavancin exposures select for dalbavancin-nonsusceptible, vancomycin-intermediate (VISA) strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic models. Abstract P0264 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.

5. *Heffernan A., Sime F.B., Naicker S. et al.* Pharmacodynamics of once- versus twice-daily dosing regimens of aerosolized amikacin against *Pseudomonas aeruginosa*. A hollow-fibre infection model study. Abstract P0266 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
6. *Golikova M., Strukova E., Alieva K. et al.* Comparative resistance studies using in vitro dynamic model: amoxicillin versus azithromycin against *Streptococcus pneumoniae*. Abstract P0251 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
7. *Abbott I., Wijma R.A., Meletiadis J. et al.* Efficacy of 48-hour and 24-hour repeat dosing of fosfomycin in a dynamic bladder infection in vitro model. Abstract P0256 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
8. *Vanscoy B.D., Mccauley J., Lakota E.A. et al.* Pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) of VNRX-5133, a broadspectrum novel beta-lactamase inhibitor (BS-BLI), in combination with cefepime in a one-compartment in vitro infection model. Abstract P1537 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
9. *Vanscoy B.D., Bissantz C., Haldimann A. et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamics of nacubactam in combination with meropenem in a one-compartment PK-PD in vitro infection model. Abstract P1035 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
10. *Paukner S., Gassner G., Gruss A.* In vitro bactericidal activity of lefamulin against *Streptococcus pneumoniae* isolates. Abstract P0250 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
11. *Campanile F., Bongiorno D., Rizzo M., Stefani S.* In vitro antibacterial and bactericidal activity of dalbavancin against bacterial multidrug resistant (MDR) *Staphylococcus aureus* strains. Abstract P2061 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
12. *Paiboonvong T., Montakantiku P., Khuntayaporn P. et al.* In vitro time kill study of sitafloxacin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Abstract P0259 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
13. *Roch M., Taglialegna A., Varela M.C. et al.* Tedizolid (TZD) a promising therapeutic option for cystic fibrosis MRSA infections including strains with reduced activity. Abstract P2071 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
14. *Garcia-de-la-Maria C., García-González J., Duss F.R. et al.* The in vitro combination of ceftaroline (CFT) plus daptomycin (DAP) shows the same bactericidal activity as daptomycin plus cloxacillin (CLO) or fosfomycin (FOM) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains. Abstract P1691 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
15. *Montero M.M., Ochoa S.D., Causape C.L. et al.* In vitro synergistic effects of colistin plus meropenem combination on extensively drug-resistant (XDR) *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. Abstract O0128 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
16. *Oliva A., De Angelis M., Costantini S. et al.* High activity of N-acetylcysteine in combination with beta-lactam antibiotics against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. Abstract P2495 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
17. *Lim T.P., Chua J., Neo V. et al.* In vitro pharmacodynamics of fosfomycin-based combinations against clinical isolates of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter* species. Abstract O0730 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
18. *Wenzler E., Meyer K., Bleasdale S. et al.* Ex vivo urinary pharmacodynamics of fosfomycin against 5 typical uropathogens after 5 daily doses. Abstract O0726 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
19. *Xie L., Zhou J., Chang K.T., Tam V.* The impact of serum protein binding on bacterial killing: implications for dosing strategy. Abstract P0268 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.
20. *Louie A., Drusano G., Bradley K. et al.* Pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) of Nacubactam (RG6080, OP0595) in combination with meropenem in neutropenic mice thigh infection model. Abstract P2422 // www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary.

УРОЛОГИЯ

New Insights in the Pharmacodynamics of Antimicrobials: Review of Presentations at the 28th ECCMID

K.N. Alieva, A.A. Firsov, DBSci, Prof.

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow

Contact person: Alexander Alekseyevich Firsov, kindyn@gmail.com

Most pharmacokinetics/pharmacodynamics studies with antimicrobials presented at the 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Madrid, Spain) were performed in vitro at continuously changing antibiotic concentrations that simulate human pharmacokinetics (dynamic conditions) and at constant concentrations that ignore antibiotic pharmacokinetics (static conditions). A distinctive feature of both types was special emphasis on antibiotic combinations; some of the dynamic studies were also focused on the prediction and prevention of bacterial resistance. Pros and cons of both methods are discussed in the context of their abilities to predict antibiotic-induced killing of susceptible and resistant subpopulations of the pathogen bacteria.

Key words: ECCMID, antibiotics, pharmacokinetics, pharmacodynamics



Лечение нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей у больных рассеянным склерозом

Е.С. Филиппова^{1,2}, к.м.н., И.В. Баженов^{1,2}, д.м.н., проф., А.В. Зырянов¹, д.м.н.

Адрес для переписки: Екатерина Сергеевна Филиппова, filippova.cat@yandex.ru

Рассеянный склероз – наиболее распространенное нейровоспалительное заболевание центральной нервной системы – часто сопровождается нарушениями мочеиспускания. Как следствие, значительно снижается качество жизни пациентов и создается угроза поражения верхних мочевыводящих путей. На сегодняшний день пациентам с нейрогенным мочевым пузырем на фоне рассеянного склероза могут быть предложены различные варианты лечения, от консервативных до инвазивных и хирургических. Выбор метода лечения зависит от характера дисфункции, наличия симптомов накопления, опорожнения или их сочетания.

Ключевые слова: нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей, нейрогенный мочевой пузырь, рассеянный склероз

Введение

Рассеянный склероз (РС) – наиболее распространенное нейровоспалительное заболевание центральной нервной системы и ведущая причина расстройств мочеиспускания у неврологических пациентов. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей (НДНМП) проявляется в среднем через восемь лет после диагностирования РС. Однако нередко расстройства мочеиспускания становятся первыми симптомами заболевания [1]. Частота встречаемости НДНМП увеличивается пропорционально длительности РС и достигает 100% у пациентов, страдающих РС более десяти лет [2]. Нарушения мочеиспускания оказывают колоссальное влияние на качество жизни больных РС [3, 4], что обуславливает

высокую потребность в коррекции НДНМП у данной группы пациентов.

Клинически НДНМП включает в себя симптомы накопления и опорожнения. К симптомам накопления относятся urgency (неотложность позыва к мочеиспусканию), учащенное мочеиспускание в дневное и ночное время, невозможность удержать мочу на фоне позыва (urgency-недержание мочи), к симптомам опорожнения – слабый напор мочи, необходимость напрягать переднюю брюшную стенку при мочеиспускании или надавливать на нее, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря. Характер симптомов определяется локализацией очагов демиелинизации в нервной системе [5–7].

При супрасакральной краниальной локализации патологического очага (выше варолиева моста) нарушается либо полностью утрачивается произвольный контроль над актом мочеиспускания. В результате отсутствия коркового контроля развивается гиперактивность детрузора, проявляющаяся симптомами накопления. Тяжесть симптомов накопления коррелирует со статусом пациента по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale) [6], где высокие значения ассоциированы с неблагоприятными уродинамическими параметрами и повышенным риском поражения верхних мочевыводящих путей [8]. При супрасакральной локализации очагов в спинном и продолговатом мозге нарушается связь и происходит дискоординация работы церебральных и спинальных центров регуляции мочеиспускания, следствием чего становятся детрузорно-сфинктерная диссинергия и нарушение опорожнения мочевого пузыря. Часто у пациентов отмечается сочетание детрузорно-сфинктерной диссинергии и гиперактивности детрузора. У таких больных на фоне учащенного мочеиспускания и urgency-недержания мочи большое количество мочи может оставаться в мочевом пузыре [5–7, 9].

Локализация очагов в сакральной части спинного мозга приводит к клинической картине детрузорной арефлексии – нарушается сократительная способность де-



трузора и наружного сфинктера уретры, что ведет к задержке мочеиспускания, отсутствию позывов и появлению остаточной мочи. При этом пациент может терять мочу в результате переполнения мочевого пузыря и дилатации сфинктера (ишурия парадокса) [5–7, 9]. Нарушения опорожнения могут усугубляться под действием лекарств, в частности антимускариновых препаратов и инъекций ботулотоксина в детрузор [10]. Хроническая прогрессирующая природа РС, вариабельность его проявлений, личностные особенности пациента, его отношение к симптомам нейрогенного мочевого пузыря и ожидания от лечения определяют необходимость персонализированного подхода к выбору вариантов терапии НДНМП.

Принципы лечения НДНМП у больных РС

Цель лечения нейрогенного мочевого пузыря при РС заключается прежде всего в облегчении симптомов и улучшении качества жизни пациентов. Немаловажное значение имеют защита верхних мочевыводящих путей и профилактика урологических осложнений (инфекций мочевыводящих путей, камнеобразования, почечной недостаточности).

К первой линии терапии относятся коррекция питьевого режима, тренировка мышц тазового дна и медикаментозная терапия. Ко второй – инъекции ботулинического токсина, внутривезикулярная терапия, инвазивная и неинвазивная нейромодуляция и катетеризация. В некоторых случаях может быть рекомендовано хирургическое вмешательство.

Тренировка мышц тазового дна

Тренировка мышц тазового дна используется как отдельно, так и в сочетании с другими методами коррекции расстройств мочеиспускания у больных РС. В основе лечебного воздействия лежит запуск рефлекса, ингибирующего мочеиспускание, посредством активного произвольного сокращения мышц тазового дна [11], поэтому

наибольшая эффективность достигается, если пациент способен сокращать мышцы промежности. Эффект от упражнений умеренный [12, 13], а доказательная база включает исследование с небольшим количеством пациентов и различными конечными точками. В работе А. Lucio и соавт. продемонстрировано, что тренировка мышц тазового дна и самостоятельно, и в комбинации с нейромышечной электростимуляцией или тиббиальной нейромодуляцией уменьшала симптомы накопления у женщин с РС [14]. Среди основных преимуществ метода – доступность, неинвазивность и отсутствие противопоказаний, а потому он может быть рекомендован всем пациентам, которые могут выполнять эти упражнения.

Медикаментозное лечение

Рекомендации по фармакологическому лечению симптомов нижних мочевыводящих путей у больных РС не имеют достаточной доказательной базы и основаны преимущественно на экспертном мнении и экстраполяции результатов исследований, в которых принимали участие пациенты с нарушениями мочеиспускания неинфекционной природы [4, 15–17].

Препаратами выбора в лечении нейрогенной детрузорной гиперактивности являются М-холиноблокаторы. Препараты второй линии – бета-3-адреномиметики, которые могут приниматься и отдельно, и в комбинации с холинолитиками. Холинолитики, реже вызывающие побочные действия со стороны центральной нервной системы, например тропий и дари-

фенацин, имеют преимущество у пациентов с неврологическими заболеваниями, такими как РС. Лечение рекомендуется начинать с низких доз, постепенно их увеличивая в зависимости от результативности и появления побочных эффектов. Нет однозначных рекомендаций о необходимой длительности применения М-холиноблокатора, позволяющей оценить его эффективность. S.M. Hsiao и соавт. показали, что у пациентов с идиопатическим гиперактивным мочевым пузырем среднее время достижения терапевтического эффекта при приеме солифенацина и толтеролина составило три месяца. Традиционно считается, что нужно попробовать как минимум два холинолитика, прежде чем сделать заключение о рефрактерности пациента к медикаментозной терапии и перейти ко второй линии лечения, включающей инъекции ботулотоксина [18].

При нарушениях опорожнения единственными рекомендованными препаратами являются альфа-адреномиметики. В отсутствие эффекта проводится нейромодуляция или периодическая катетеризация мочевого пузыря.

М-холиноблокаторы

М-холиноблокаторы, используемые для лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности, представлены в таблице [19–23]. Препараты блокируют мускариновые рецепторы в детрузоре и подслизистом слое мочевого пузыря, препятствуя парасимпатической активации детрузора [24]. Не все антимускариновые препараты одинаково селективны в отношении M_3 -холинорецепторов, рас-

М-холиноблокаторы, используемые для лечения нейрогенной гиперактивности детрузора

Действующее вещество	Доза, мг	Кратность приема в день	Уровень доказательности для НДНМП
Дарифенацин	7,5–15	Один раз	Отсутствует
Фезотеродин	4–8	Один раз	Отсутствует
Оксибутинин	2,5–5	Два-три раза	1 [22]
Пропиверин	15	Один – три раза	1 [23]
Солифенацин	5–10	Один раз	2 [24]
Толтеродин	2–4	Один-два раза	3 [25]
Тропия хлорид	30	Два раза	1 [26]



положенных в мочевом пузыре, они могут действовать и на другие подтипы, что объясняет появление таких побочных эффектов, как сухость во рту, нарушение зрения и запоры [25, 26].

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании (2017) солифенацин и оксibuтинин значительно уменьшали частоту мочеиспусканий и недержание мочи, повышая качество жизни больных с нейрогенным мочевым пузырем. Кроме того, прием этих М-холиноблокаторов приводил к улучшению уродинамических параметров, таких как максимальная цистометрическая емкость мочевого пузыря [27]. Для снижения частоты и выраженности побочных явлений или усиления клинического эффекта может быть использована комбинация антимускариновых препаратов с мирабегроном и/или альфа-1-адреноблокатором (например, тамсулозином), особенно у мужчин с инфравезикальной обструкцией на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Однако доказательная база подобных комбинаций основана исключительно на данных, полученных при идиопатической дисфункции нижних мочевыводящих путей [28, 29].

Метаанализы исследований, оценивавших эффективность различных М-холиноблокаторов у урологических пациентов, не выявили значимых различий между препаратами этой группы [25]. Однако частота побочных эффектов была существенно ниже у более современных препаратов, таких как солифенацин, толтеродин и фезотеродин. Кроме того, в последние годы произошло переосмысление влияния антимускариновых препаратов на головной мозг. В крупном эпидемиологическом исследовании S.L. Gray и соавт. установили связь между использованием лекарств с антихолинергическим действием и деменцией в результате снижения метаболизма глюкозы в головном мозге и церебральной атрофии [30]. Использование холинолитиков способствовало уменьшению толщины коры головного мозга

и расширению желудочков мозга, что важно для пациентов с РС, поскольку 43–65% из них имеют когнитивный дефицит [31–33]. Пациентам, подверженным когнитивным нарушениям, целесообразнее назначать тропсия хлорид, который, будучи четвертичным амином, не проникает через гематоэнцефалический барьер [34, 35]. K. Kosiřov и соавт. продемонстрировали, что у пожилых женщин с идиопатическим гиперактивным мочевым пузырем комбинированный прием солифенацина и тропсия хлорида в высоких дозах (20 мг + 60 мг) в течение восьми недель не приводил к снижению умственных способностей [36].

Мирабегрон

Механизм действия мирабегрона, агониста бета-3-рецепторов, отличается от такового холинолитиков. У пациентов с ненейрогенными симптомами гиперактивного мочевого пузыря мирабегрон значительно уменьшает частоту мочеиспускания и количество эпизодов недержания мочи [37]. Однако данные по его эффективности и безопасности у пациентов с РС ограничены. В открытом исследовании 2017 г. A. Zachariou и соавт. продемонстрировали, что мирабегрон и десмопрессин по отдельности или в комбинации существенно снижали выраженность симптомов urgency, количество мочеиспусканий и эпизодов недержания мочи [38]. Возможные побочные эффекты от приема мирабегрона включают гипертензию, тахикардию и головную боль [37]. Несмотря на недостаточную доказательную базу по применению у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем, мирабегрон все чаще назначается таким больным в дополнение к холинолитикам или в качестве альтернативы им.

Альфа-1-адреноблокаторы

Блокаторы альфа-1-адренорецепторов снижают стимулирующее влияние симпатической иннервации и расслабляют гладкие мышцы шейки мочевого пузыря и внутреннего сфинктера, уменьшая

инфравезикальную обструкцию [39]. В научной литературе мало данных об эффективности и безопасности использования альфа-1-адреноблокаторов у пациентов с НДНМП [40–43]. Только в двух исследованиях подтверждено улучшение параметров мочеиспускания у пациентов с РС на фоне приема данной группы препаратов [41, 43]. Альфа-1-адреноблокаторы – золотой стандарт лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, поэтому могут назначаться мужчинам, имеющим это доброкачественное образование и страдающим РС [4, 44, 45]. Кроме того, прием альфа-1-адреноблокаторов в комбинации с холинолитиками оправдан у пациентов с сочетанием симптомов накопления и опорожнения. Среди наиболее распространенных побочных эффектов альфа-1-адреноблокаторов – ретроградная эякуляция и ортостатическая гипотензия.

Десмопрессин

Десмопрессин – синтетический аналог антидиуретического гормона вазопрессина, усиливающий реабсорбцию воды в собирательных трубочках почек за счет воздействия на V2-рецептор водных канальцев (аквапорин 2) [46]. Препарат временно уменьшает мочеобразование, благодаря чему может применяться в лечении больных несахарным диабетом, энурезом и ноктурией.

По данным П.Г. Шварца, дефицит вазопрессина вследствие нарушения его синтеза паравентрикулярным ядром гипоталамуса – одно из ведущих звеньев в патогенезе синдрома гиперактивного мочевого пузыря у больных РС [47].

Метаанализ 2005 г. показал, что десмопрессин эффективен в лечении ноктурии при РС. Препарат увеличивает продолжительность непрерывного сна в среднем до двух часов, что положительно сказывается на качестве жизни больных [48]. В монорежиме и комбинации с мирабегроном десмопрессин уменьшает выраженность симптомов urgency и недержания мочи,



частоту мочеиспускания, количество используемых прокладок [38, 49]. Прием препарата может сопровождаться такими побочными эффектами, как гипонатриемия (8%) [48], задержка мочи (0–8%) и головная боль (3–4%) [46]. Риск гипонатриемии повышен у женщин, пожилых людей, людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями и увеличенным суточным диурезом [50, 51]. Известно, что длительный прием десмопрессина может приводить к постепенному снижению уровня натрия, поэтому необходимо периодически контролировать уровень натрия в крови, особенно в начале лечения [52]. По рекомендациям K.V. Juul и соавт., уровень натрия исходно должен превышать 135 ммоль/л, а контрольное измерение следует проводить через неделю и месяц после начала лечения [53], далее – каждые шесть месяцев [54]. Для уменьшения риска развития гипонатриемии десмопрессин необходимо принимать один раз в сутки, после чего ограничивать употребление жидкости в течение шести – восьми часов.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 усиливают релаксирующий эффект оксида азота путем повышения концентрации циклического гуанозинмонофосфата, приводящего при сексуальном возбуждении к мышечной релаксации и притоку крови к кавернозным телам. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 рекомендованы в качестве первой линии терапии нейрогенной эректильной дисфункции у больных РС [55, 56]. В ряде работ продемонстрирована их эффективность в лечении симптомов гиперактивного мочевого пузыря у молодых мужчин, страдающих РС [57]. В исследовании с участием 20 молодых мужчин с РС тадалафил в дозе 5 мг в сутки, помимо положительного влияния на эректильную функцию, достоверно улучшал симптомы накопления и опорожнения, увеличивал скорость потока мочи и уменьшал объем остаточной мочи [57]. Данные в отношении женщин отсутствуют.

В целом, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 имеют перспективы применения при НДНМП, однако рекомендаций по их использованию в настоящее время нет.

Каннабиоиды

Каннабиоидные рецепторы играют важную роль в чувствительной иннервации мочевого пузыря и модуляции функции холинергических нервов [58]. Каннабиоиды уменьшают сократимость детрузора, действуя через рецепторы, локализованные в детрузоре и центральной нервной системе [59–61]. Лечебное использование каннабиса ингаляционно уменьшает выраженность симптомов нижних мочевыводящих путей у больных РС [62].

В систематическом обзоре 2017 г. N. Abo Youssef и соавт. проанализировали эффективность и безопасность каннабиоидов в лечении НДНМП у больных РС и пришли к выводу, что, несмотря на низкую доказательность исследований из-за гетерогенности конечных точек, небольшого количества пациентов и короткого периода наблюдения, каннабиоиды могут быть эффективны у таких пациентов [63]. Однако в настоящее время препараты каннабиса запрещены к применению во многих странах, включая Российскую Федерацию.

Внутрипузырная терапия

Ботулотоксин типа А. Для лечения нейрогенной гиперактивности детрузора используются онаботулотоксин А и аботулотоксин А. Сравнительных исследований двух препаратов не проводилось. Наибольшая доказательная база накоплена для онаботулотоксина А. Инъекции 100–300 ЕД онаботулотоксина выполняются внутрипузырно в детрузор с помощью эндоскопической иглы.

В 2011–2012 гг. были опубликованы результаты программы клинических многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований DIGNITY. Исследование, результаты которого были представле-

ны F. Szuz и соавт., проводилось в 63 центрах Европы, Северной и Южной Америки, Южной Африки и Азии с участием 275 пациентов, в том числе 154 больных РС, страдавших недержанием мочи вследствие детрузорной гиперактивности [64]. Было показано значимое уменьшение числа эпизодов ургентного недержания мочи при введении 200 и 300 ЕД онаботулотоксина А по сравнению с плацебо на второй, шестой и 12-й неделе после процедуры. При этом различий между разными дозами ботулотоксина не отмечалось. Почти 40% пациентов, которым вводили ботулотоксин, полностью удерживали мочу на шестой неделе после процедуры. Кроме того, существенно улучшились все уродинамические параметры в обеих группах лечения по сравнению с группой плацебо.

В 2012 г. D. Ginsberg и соавт. опубликовали результаты другого, наиболее крупного исследования ботулотоксина, которое охватило 85 центров по всему миру и 416 пациентов, включая 227 с РС [65]. Анализ результатов показал максимальный эффект от введения ботулотоксина на шестой неделе после процедуры (уровень доказательности А). К этому сроку количество эпизодов ургентного недержания мочи в группе плацебо было на 30% меньше исходного, в группе 200 ЕД ботулотоксина – на 67%, в группе 300 ЕД – на 74%. Исследование также подтвердило полученные ранее данные о положительной динамике уродинамических параметров после ботулинотерапии. Введение 200 ЕД ботулотоксина увеличивало максимальную цистометрическую емкость мочевого пузыря на 153 мл (в группе плацебо емкость увеличилась только на 12 мл) [66]. Максимальное давление детрузора в момент первого непроизвольного сокращения уменьшилось в группе 200 ЕД ботулотоксина на 32,4 см вод. ст. в группе плацебо – на 1,1 см вод. ст.

В ряде работ доказано, что статистических различий в эффективности между дозами 200 и 300 ЕД онаботулотоксина нет, однако с высокой дозой ассоциировался более продолжительный эффект [67–69].



Данных о клинических результатах использования аботулотоксина А у пациентов с НДНМП немного. Ретроспективное исследование на смешанной группе нейроурологических больных с периодом наблюдения 28 недель продемонстрировало эффективность и безопасность введения 750 ЕД аботулотоксина А при детрузорной гиперактивности, рефрактерной к консервативной терапии [70].

Необходимостью интермиттирующей катетеризации после денервации мочевого пузыря ботулоксинном варьируется по данным разных авторов. V. Kalsi и соавт. отметили, что 88% пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора после введения ботулотоксина нуждаются в периодической катетеризации [71]. В исследовании, включавшем только больных РС, в 65% случаев выполняли периодическую катетеризацию до введения ботулотоксина. После процедуры катетеризация не требовалась всего одному пациенту.

Возникновение задержки мочи после введения ботулотоксина в гладкомышечную стенку мочевого пузыря объясняется механизмом действия препарата, который блокирует сокращения детрузора. Увеличение объема остаточной мочи часто обуславливает необходимость периодической самокатетеризации. Однако нет единого мнения по поводу того, какой резидуальный объем является показанием к ее началу, – во многих работах указывается объем остаточной мочи более 100 мл. Важно помнить, что пациенты с РС часто отказываются выполнять самокатетеризацию или имеют ментальные, чувствительные, мозжечковые или зрительные нарушения, затрудняющие проведение этой процедуры. *Другие препараты для внутрипузырного введения.* Внутрипузырное введение фармакологических препаратов позволяет добиться результата и избежать системных побочных эффектов. Однако такой способ лечения имеет ограничения, связанные с инвазивностью процедуры и отсутствием зарегистрированных лекарствен-

ных форм для введения в мочевой пузырь [72].

В систематическом обзоре 2018 г. V. Phe и соавт. продемонстрировали, что инстиляции винилоидов (капсаицина и резинифератоксина) в мочевой пузырь эффективны у пациентов с НДНМП на фоне РС [73]. Однако профиль безопасности оказался неудовлетворительным: более чем в 50% случаев отмечались головная боль, инфекции мочевыводящих путей и гематурия. Кроме того, в клинических исследованиях резинифератоксин продемонстрировал меньшую клиническую эффективность по сравнению с инъекциями в детрузор ботулотоксина А [74].

Авторы, изучавшие действие антимускариновых препаратов при внутрипузырном введении, отметили эффективность и безопасность инстилляций оксibuтинина в мочевой пузырь [75–77]. Такой способ лечения детрузорной гиперактивности подходит пациентам, периодически проводящим самокатетеризацию, и менее удобен для тех, кто мочится самостоятельно [77].

Нейромодуляция

Тиббиальная нейромодуляция

Электростимуляция большеберцового нерва с помощью накожных или игольчатых электродов доказала результативность в лечении гиперактивного мочевого пузыря. По данным метаанализа M.P. Schneider и соавт., тиббиальная нейромодуляция безопасна и эффективна при НДНМП [78]. Однако применение метода у больных РС изучено только в нескольких исследованиях [79–81]. M. Seze и соавт. установили, что ежедневная накожная тиббиальная нейростимуляция в течение трех месяцев способствовала уменьшению ургентности, недержания мочи, улучшению качества жизни и уродинамических параметров у больных РС. S. Canbaz Kabay и соавт. сообщили, что эффект сохранялся также при длительном проведении процедуры – в течение 12 месяцев [81]. Тиббиальная нейромодуляция сопоставима по

эффективности с холинолитиками у больных с ненейрогенными симптомами [82]. Сравнительные исследования с ботулотоксином не выполнялись.

Сакральная нейромодуляция

Сакральная нейромодуляция подразумевает имплантацию постоянного нейростимулятора в ягодичную область с проведением электрода к корешкам спинномозгового нерва через третье крестцовое отверстие [83].

В систематическом обзоре T.M. Kessler и соавт. проанализировали эффективность сакральной нейромодуляции у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем. В подгруппе пациентов с РС в 84% случаев было достигнуто улучшение более чем на 50% по различным параметрам: количеству теряемой мочи, используемых прокладок, мочеиспусканий, частоте катетеризации [84–86]. P.A. Wallace и соавт. добились значимого уменьшения частоты дневных и ночных мочеиспусканий, количества эпизодов недержания мочи, потребности в периодической катетеризации у 33 нейроурологических больных, 13 из которых имели РС [87].

К сожалению, из-за прогрессирующей природы РС полученный на фоне сакральной нейромодуляции эффект со временем может пропасть [70]. Кроме того, имплантируемый прибор, имеющийся сейчас на рынке, не совместим с магнитно-резонансной томографией, что существенно ограничивает его применение у больных РС, часто нуждающихся в повторных нейровизуализационных исследованиях. M.S. Elkelini и M.M. Hassouna опубликовали данные о восьми пациентах с имплантированными нейромодуляторами, прошедших магнитно-резонансную томографию на аппарате 1,5 Тесла без каких-либо негативных последствий [88].

В настоящее время S.C. Knüpfel и соавт. проводят крупное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование эффективности сакральной



нейромодуляции у пациентов с НДНМП [89].

Хирургическое лечение

Использование хирургических методов лечения НДНМП у больных РС очень ограничено и включает аугментацию мочевого пузыря, цистэктомию, континентные или инконтинентные виды деривации мочи [90, 91].

Проспективное исследование J. Guillotreau и соавт. показало, что лапароскопическая цистэктомия у больных тяжелым РС значительно улучшала качество жизни. Количество осложнений коррелировало с длительностью заболевания, ввиду чего авторы заключили, что пациентам с НДНМП, рефрактерной к терапии первой и второй линии, необходимо как можно раньше предлагать хирургическое лечение, чтобы минимизировать осложнения [92].

Женщинам со стрессовым недержанием мочи и страдающим РС может выполняться имплантация субуретрального слинга после комплексного уродинамического исследования [90].

Катетеризация

Нарушение опорожнения мочевого пузыря встречается у 70% больных РС [93]. Кроме того, лечение сопутствующей гиперактивности детрузора М-холиноблокаторами или ботулиническим токсином, как правило, сопровождается увеличением объема остаточной мочи.

Периодическая катетеризация мочевого пузыря, введенная в практику J. Lapides и соавт. в 1972 г., – золотой стандарт лечения при нарушении эвакуаторной функции мочевого пузыря [94]. Этот метод улучшает качество жизни больных РС, приводит к уменьшению выраженности императивной симптоматики, стрессового и ургентного недержания мочи [95, 96]. У пациентов с РС, которые самостоятельно мочатся, но имеют остаточную мочу, периодическая катетеризация позволяет избежать перерастяжения и улучшить функцию мочевого пузыря [97]. В сравнении с другими методами опорожнения мочевого пузыря (постоянным уретральным катетером, цистостомой, рефлекторным мочеиспусканием или применением манев-

ра Креде) метод периодической катетеризации дает возможность уменьшить количество урологических осложнений и повысить качество жизни пациентов с НДНМП [98, 99].

Использование постоянных катетеров ассоциировано с более высоким риском инфекций мочевыводящих путей, эрозий и камнеобразования. Если из-за ограничения подвижности или когнитивных нарушений пациент не может периодически выполнять самокатетеризацию, предпочтение имеет надлобковое дренирование мочевого пузыря. При этом использование силиконовых катетеров ассоциировано с меньшим риском аллергических реакций и инкрустации [100].

Заключение

НДНМП часто встречается у больных РС, значительно снижая качество их жизни. Правильно подобранная терапия НДНМП позволяет добиться существенного клинического улучшения и минимизировать риск урологических осложнений. 🌐

Литература

1. De Seze M., Ruffion A., Denys P. et al. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines // *Mult. Scler.* 2007. Vol. 13. № 7. P. 915–928.
2. Panicker J.N., Fowler C.J., Kessler T.M. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management // *Lancet Neurol.* 2015. Vol. 14. № 7. P. 720–732.
3. Khalaf K.M., Coyne K.S., Globe D.R. et al. The impact of lower urinary tract symptoms on health-related quality of life among patients with multiple sclerosis // *Neurourol. Urodyn.* 2016. Vol. 35. № 1. P. 48–54.
4. Groen J., Pannek J., Castro Diaz D. et al. Summary of European Association of Urology (EAU) guidelines on neuro-urology // *Eur. Urol.* 2016. Vol. 69. № 2. P. 324–333.
5. Grasso M.G., Pozzilli C., Anzini A. et al. Relationship between bladder dysfunction and brain MRI in multiple sclerosis // *Funct. Neurol.* 1991. Vol. 6. № 3. P. 289–292.
6. Araki I., Matsui M., Ozawa K. et al. Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis // *J. Urol.* 2003. Vol. 169. № 4. P. 1384–1387.
7. Мазо Е.Б., Завалишин И.А., Кривобородов Г.Г., Шварц П.Г. Рассеянный склероз и нарушения мочеиспускания: клиника, диагностика, лечение // *Неврологический журнал.* 2002. Т. 7. № 4. С. 4–7.
8. Ineichen B.V., Schneider M.P., Hlavica M. et al. High EDSS can predict risk for upper urinary tract damage in patients with multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2018. Vol. 24. № 4. P. 529–534.
9. Кузьмина С.В., Заславский Л.Г., Кузьмин И.В. К вопросу о дифференцированной терапии нарушений мочеиспускания у больных рассеянным склерозом // *Неврологический вестник.* 2003. Т. 35. Вып. 1–2. С. 26–28.
10. Betts C.D., D'Mellow M.T., Fowler C.J. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1993. Vol. 56. № 3. P. 245–250.
11. Amaro J.L., Gameiro M.O., Padovani C.R. Effect of intravaginal electrical stimulation on pelvic floor muscle strength // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2005. Vol. 16. № 5. P. 355–358.
12. De Ridder D., Vermeulen C., Ketelaer P. et al. Pelvic floor rehabilitation in multiple sclerosis // *Acta Neurol. Belg.* 1999. Vol. 99. № 1. P. 61–64.
13. McClurg D., Ashe R.G., Lowe-Strong A.S. Neuromuscular electrical stimulation and the treatment of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial // *Neurourol. Urodyn.* 2008. Vol. 27. № 3. P. 231–237.
14. Lucio A., D'Ancona C.A., Perissinotto M.C. et al. Pelvic floor muscle training with and without electrical stimulation in the treatment of lower urinary tract symptoms in women with multiple sclerosis // *J. Wound Ostomy Continence Nurs.* 2016. Vol. 3. № 4. P. 414–419.

Урология



15. Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management (NICE Guideline 148) // www.nice.org.uk/guidance/cg148.
16. Drake M.J., Apostolidis A., Cocci A. et al. Neurogenic lower urinary tract dysfunction: clinical management recommendations of the Neurologic Incontinence committee of the fifth International Consultation on Incontinence 2013 // *Neurourol. Urodyn.* 2016. Vol. 35. № 6. P. 657–665.
17. Fowler C.J., Panicker J.N., Drake M. et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009. Vol. 80. № 5. P. 470–477.
18. Hsiao S.M., Liao C.H., Lin H.H., Kuo H.C. Duration of antimuscarinic administration for treatment of overactive bladder before which one can assess efficacy: an analysis of predictive factors // *Int. Neurourol. J.* 2015. Vol. 19. № 3. P. 171–177.
19. Gajewski J.B., Awad S.A. Oxybutynin versus propantheline in patients with multiple sclerosis and detrusor hyperreflexia // *J. Urol.* 1986. Vol. 135. № 5. P. 966–968.
20. Stöhrer M., Murtz G., Kramer G. et al. Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity results of a randomized, double-blind, multicenter clinical study // *Eur. Urol.* 2007. Vol. 51. № 1. P. 235–242.
21. Van Rey F., Heesakkers J. Solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder: a prospective study // *Adv. Urol.* 2011. ID 834753.
22. Ethans K.D., Nance P.W., Bard R.J. et al. Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity // *J. Spinal. Cord. Med.* 2004. Vol. 27. № 3. P. 214–218.
23. Мазо Е.Б., Бабанина Г.А. Троспий хлорид (спазмекс) в лечении симптомов нижних мочевых путей у больных с нейрогенным гиперактивным мочевым пузырем вследствие вертеброгенных поражений // *Урология.* 2007. № 3. С. 15–19.
24. Yamaguchi O. Latest treatment for lower urinary tract dysfunction: therapeutic agents and mechanism of action // *Int. J. Urol.* 2013. Vol. 20. № 1. P. 28–39.
25. Madhuvrata P., Singh M., Hasafa Z., Abdel-Fattah M. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 62. № 5. P. 816–830.
26. Bennett N., O'Leary M., Patel A.S. et al. Can higher doses of oxybutynin improve efficacy in neurogenic bladder? // *J. Urol.* 2004. Vol. 171. № 2. Pt. 1. P. 749–751.
27. Amarenco G., Sutory M., Zacheval R. et al. Solifenacin is effective and well tolerated in patients with neurogenic detrusor overactivity: results from the double-blind, randomized, active- and placebo-controlled SONIC urodynamic study // *Neurourol. Urodyn.* 2017. Vol. 36. № 2. P. 414–421.
28. Kaplan S.A., He W., Koltun W.D. et al. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial // *Eur. Urol.* 2013. Vol. 63. № 1. P. 158–165.
29. Kelleher C., Hakimi Z., Zur R. et al. Efficacy and tolerability of mirabegron compared with antimuscarinic monotherapy or combination therapies for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis // *Eur. Urol.* 2018. Vol. 74. № 3. P. 324–333.
30. Gray S.L., Anderson M.L., Dublin S. et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study // *JAMA Intern. Med.* 2015. Vol. 175. № 3. P. 401–407.
31. Risacher S.L., McDonald B.C., Tallman E.F. et al. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults // *JAMA Neurol.* 2016. Vol. 73. № 6. P. 721–732.
32. Rao S.M., Leo G.J., Bernardin L., Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction // *Neurology.* 1991. Vol. 41. № 5. P. 685–691.
33. Benedict R.H., Zivadinov R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis // *Nat. Rev. Neurol.* 2011. Vol. 7. № 6. P. 332–342.
34. Wagg A., Verdejo C., Molander U. Review of cognitive impairment with antimuscarinic agents in elderly patients with overactive bladder // *Int. J. Clin. Pract.* 2010. Vol. 64. № 9. P. 1279–1286.
35. Isik A.T., Celik T., Bozoglu E., Doruk H. Trospium and cognition in patients with late onset Alzheimer disease // *J. Nutr. Health Aging.* 2009. Vol. 13. № 8. P. 672–676.
36. Kosilov K., Kuzina I., Loparev S. et al. Influence of the short-term intake of high doses of solifenacin and trospium on cognitive function and health-related quality of life in older women with urinary incontinence // *Int. Neurourol. J.* 2018. Vol. 22. № 1. P. 41–50.
37. Herschorn S., Barkin J., Castro-Diaz D. et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder // *Urology.* 2013. Vol. 82. № 2. P. 313–320.
38. Zachariou A., Filiponi M., Baltogiannis D. et al. Effective treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients using desmopressin and mirabegron // *Can. J. Urol.* 2017. Vol. 24. № 6. P. 9107–9113.
39. Gratzke C., Bachmann A., Desczeaud A. et al. EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction // *Eur. Urol.* 2015. Vol. 67. № 6. P. 1099–1109.
40. Abrams P., Amarenco G., Bakke A. et al. Tamsulosin: efficacy and safety in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction due to suprasacral spinal cord injury // *J. Urol.* 2003. Vol. 170. № 4. Pt. 1. P. 1242–1251.
41. Станкович Е.Ю., Борисов В.В., Демина Т.Л. Тамсулозин в лечении детрузорно-сфинктерной диссинергии мочевого пузыря у больных рассеянным склерозом // *Урология.* 2004. № 4. С. 48–51.
42. Moon K.H., Park C.H., Jung H.C. et al. A 12-week, open label, multi-center study to evaluate the clinical efficacy and safety of silodosin on voiding dysfunction in patients with neurogenic bladder // *Low Urin. Tract Symptoms.* 2015. Vol. 7. № 1. P. 27–31.
43. Sakakibara R., Hattori T., Uchiyama T., Yamanishi T. Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2001. Vol. 71. № 5. P. 600–606.
44. De Ridder D., Van Der Aa F., Debruyne J. et al. Consensus guidelines on the neurologist's role in the management of neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2013. Vol. 115. № 10. P. 2033–2040.
45. Ghezzi A., Carone R., Del Popolo G. et al. Recommendations for the management of urinary disorders in multiple sclerosis: a consensus of the Italian Multiple Sclerosis Study Group // *Neurol. Sci.* 2011. Vol. 32. № 6. P. 1223–1231.
46. Wen H., Frokiaer J., Kwon T.H., Nielsen S. Urinary excretion of aquaporin-2 in rat is mediated by a vasopressin-dependent apical pathway // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. Vol. 10. № 7. P. 1416–1429.



47. Шварц П.Г. Нейрогенные нарушения мочеиспускания у больных с острыми и хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга (клиника, диагностика и лечение): дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013.
48. Weatherall M. The risk of hyponatremia in older adults using desmopressin for nocturia: a systematic review and meta-analysis // *Neurourol. Urodyn.* 2004. Vol. 23. № 4. P. 302–305.
49. Bosma R., Wynia K., Havlikova E. et al. Efficacy of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a meta-analysis // *Acta. Neurol. Scand.* 2005. Vol. 112. № 1. P. 1–5.
50. Rembratt A., Norgaard J.P., Andersson K.E. Desmopressin in elderly patients with nocturia: short-term safety and effects on urine output, sleep and voiding patterns // *BJU Int.* 2003. Vol. 91. № 7. P. 642–646.
51. Rembratt A., Riis A., Norgaard J.P. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia // *Neurourol. Urodyn.* 2006. Vol. 25. № 2. P. 105–109.
52. Sadiq A., Brucker B.M. Management of neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis patients // *Curr. Urol. Rep.* 2015. Vol. 6. № 7. ID 44.
53. Juul K.V., Mahmberg A., van der Meulen E. et al. Low-dose desmopressin combined with serum sodium monitoring can prevent clinically significant hyponatraemia in patients treated for nocturia // *BJU Int.* 2017. Vol. 119. № 5. P. 776–784.
54. Bae J.H., Oh M.M., Shim K.S. et al. The effects of long-term administration of oral desmopressin on the baseline secretion of antidiuretic hormone and serum sodium concentration for the treatment of nocturia: a circadian study // *J. Urol.* 2007. Vol. 178. № 1. P. 200–203.
55. Lombardi G., Macchiarella A., Del Popolo G. Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis // *J. Sex. Med.* 2010. Vol. 7. № 6. P. 2192–2200.
56. Fowler C.J., Miller J.R., Sharief M.K. et al. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005. Vol. 76. № 5. P. 700–705.
57. Francomano D., Ilacqua A., Cortese A. et al. Effects of daily tadalafil on lower urinary tract symptoms in young men with multiple sclerosis and erectile dysfunction: a pilot study // *J. Endocrinol. Investig.* 2017. Vol. 40. № 3. P. 275–279.
58. Gratzke C., Streng T., Park A. et al. Distribution and function of cannabinoid receptors 1 and 2 in the rat, monkey and human bladder // *J. Urol.* 2009. Vol. 181. № 4. P. 1939–1948.
59. Martin R.S., Luong L.A., Welsh N.J. et al. Effects of cannabinoid receptor agonists on neuronally-evoked contractions of urinary bladder tissues isolated from rat, mouse, pig, dog, monkey and human // *Br. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 129. № 8. P. 1707–1715.
60. Glass M., Felder C.C. Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors augments cAMP accumulation in striatal neurons: evidence for a Gs linkage to the CB1 receptor // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17. № 15. P. 5327–5333.
61. Hedlund P. Cannabinoids and the endocannabinoid system in lower urinary tract function and dysfunction // *Neurourol. Urodyn.* 2014. Vol. 33. № 1. P. 46–53.
62. Consroe P., Musty R., Rein J. et al. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis // *Eur. Neurol.* 1997. Vol. 38. № 1. P. 44–48.
63. Abo Youssef N., Schneider M.P., Mordasini L. et al. Cannabinoids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis // *BJU Int.* 2017. Vol. 119. № 4. P. 515–521.
64. Cruz F., Herschorn S., Aliotta P. et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Eur. Urol.* 2011. Vol. 60. № 4. P. 742–750.
65. Ginsberg D., Gousse A., Keppenme V. et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity // *J. Urol.* 2012. Vol. 187. № 6. P. 2131–2139.
66. Rovner E., Dmochowski R., Chapple C. et al. OnabotulinumtoxinA improves urodynamic outcomes in patients with neurogenic detrusor overactivity // *Neurourol. Urodyn.* 2013. Vol. 32. № 8. P. 1109–1115.
67. Martins-Silva C., Cruz F. Efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: update of the pivotal randomised, double-blind, placebo-controlled trials // *Eur. Urol. Focus.* 2016. Vol. 2. № 3. P. 329–331.
68. Zhang R., Xu Y., Yang S. et al. OnabotulinumtoxinA for neurogenic detrusor overactivity and dose differences: a systematic review // *Int. Braz. J. Urol.* 2015. Vol. 41. № 2. P. 207–219.
69. Cheng T., Shuang W.B., Jia D.D. et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. № 7. ID e0159307.
70. Peyronnet B., Roumiguie M., Castel-Lacanal E. et al. Efficacy and safety of the first and repeated intradetrusor injections of onabotulinumtoxin A 750 U for treating neurological detrusor overactivity // *World J. Urol.* 2016. Vol. 34. № 5. P. 755–761.
71. Kalsi V., Popat R.B., Apostolidis A. et al. Cost-consequence analysis evaluating the dose of botulinum neurotoxin-A in patients with detrusor overactivity based on clinical outcomes observed at a single UK centre // *Eur. Urol.* 2006. Vol. 49. № 3. P. 519–527.
72. Buyse G., Waldeck K., Verpoorten C. et al. Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism // *J. Urol.* 1998. Vol. 160. № 3. Pt. 1. P. 892–896.
73. Phe V., Schneider M.P., Peyronnet B. et al. Intravesical vanilloids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS) // *Neurourol. Urodyn.* 2018. Vol. 37. № 1. P. 67–82.
74. Giannantoni A., Di Stasi S.M., Stephen R.L. et al. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study // *J. Urol.* 2004. Vol. 172. № 1. P. 240–243.
75. Schröder A., Albrecht U., Schnitker J. et al. Efficacy, safety, and tolerability of intravesically administered 0.1% oxybutynin hydrochloride solution in adult patients with neurogenic bladder: a randomized, prospective, controlled multi-center trial // *Neurourol. Urodyn.* 2016. Vol. 35. № 5. P. 582–588.
76. Haferkamp A., Staehler G., Gerner H.J., Dörsam J. Dosage escalation of intravesical oxybutynin in the treatment of neurogenic bladder patients // *Spinal. Cord.* 2000. Vol. 38. № 4. P. 250–254.
77. Pannek J., Sommerfeld H.J., Bötzel U., Senge T. Combined intravesical and oral oxybutynin chloride in adult patients with spinal cord injury // *Urology.* 2000. Vol. 55. № 3. P. 358–362.



78. Schneider M.P., Gross T., Bachmann L.M. et al. Tibial nerve stimulation for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction: a systematic review // *Eur. Urol.* 2015. Vol. 68. № 5. P. 859–867.
79. Zecca C., Panicari L., Disanto G. et al. Posterior tibial nerve stimulation in the management of lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis // *Int. Urogynecol. J.* 2016. Vol. 27. № 4. P. 521–527.
80. De Sèze M., Raibaut P., Gallien P. et al. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for treatment of the overactive bladder syndrome in multiple sclerosis: results of a multicenter prospective study // *Neurourol. Urodyn.* 2011. Vol. 30. № 3. P. 306–311.
81. Canbaz Kabay S., Kabay S., Mestan E. et al. Long term sustained therapeutic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation treatment of neurogenic overactive bladder in multiple sclerosis patients: 12-months results // *Neurourol. Urodyn.* 2017. Vol. 36. № 1. P. 104–110.
82. Peters K.M., Macdiarmid S.A., Wooldridge L.S. et al. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial // *J. Urol.* 2009. Vol. 182. № 3. P. 1055–1061.
83. Wöllner J., Hampel C., Kessler T.M. Surgery illustrated-surgical atlas sacral neuromodulation // *BJU Int.* 2012. Vol. 110. № 1. P. 146–159.
84. Kessler T.M., Buchser E., Meyer S. et al. Sacral neuromodulation for refractory lower urinary tract dysfunction: results of a nationwide registry in Switzerland // *Eur. Urol.* 2007. Vol. 51. № 5. P. 1357–1363.
85. Van Kerrebroeck P.E., van Voskuilen A.C., Heesakkers J.P. et al. Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study // *J. Urol.* 2007. Vol. 178. № 5. P. 2029–2034.
86. Kessler T.M., La Framboise D., Trelle S. et al. Sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction: systematic review and meta-analysis // *Eur. Urol.* 2010. Vol. 58. № 6. P. 865–874.
87. Wallace P.A., Lane F.L., Noblett K.L. Sacral nerve neuromodulation in patients with underlying neurologic disease // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 197. № 1. ID 96.
88. Elkelini M.S., Hassouna M.M. Safety of MRI at 1.5 Tesla in patients with implanted sacral nerve neurostimulator // *Eur. Urol.* 2006. Vol. 50. № 2. P. 311–316.
89. Knüpfer S.C., Liechti M.D., Mordasini L. et al. Protocol for a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial investigating sacral neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction // *BMC Urol.* 2014. Vol. 14. ID 65.
90. Aharony S.M., Lam O., Corcos J. Treatment of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: review of the literature and current guidelines // *Can. Urol. Assoc. J.* 2017. Vol. 11. № 3–4. P. E110–E115.
91. Stein R., Schröder A., Thuroff J.W. Bladder augmentation and urinary diversion in patients with neurogenic bladder: surgical considerations // *J. Pediatr. Urol.* 2012. Vol. 8. № 2. P. 153–161.
92. Guillotreau J., Panicker J.N., Castel-Lacanal E. et al. Prospective evaluation of laparoscopic assisted cystectomy and ileal conduit in advanced multiple sclerosis // *Urology.* 2012. Vol. 80. № 4. P. 852–857.
93. Cetinel B., Tarcan T., Demirkesen O. et al. Management of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and Turkish consensus report // *Neurourol. Urodyn.* 2013. Vol. 32. № 8. P. 1047–1057.
94. Lapidus J., Diokno A.C., Silber S.J., Lowe B.S. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease // *J. Urol.* 1972. Vol. 107. № 3. P. 458–461.
95. Castel-Lacanal E., Gamé X., De Boissezon X. et al. Impact of intermittent catheterization on the quality of life of multiple sclerosis patients // *World J. Urol.* 2013. Vol. 31. № 6. P. 1445–1450.
96. Luoto E., Jussilainen M., Sandell S. Intermittent self-catheterization in multiple sclerosis // *Sairaanhoitaja.* 1993. Vol. 1. P. 17–20.
97. Kornhuber H.H., Schütz A. Efficient treatment of neurogenic bladder disorders in multiple sclerosis with initial intermittent catheterization and ultrasound-controlled training // *Eur. Neurol.* 1990. Vol. 30. № 5. P. 260–267.
98. Maynard F.M., Diokno A.C. Clean intermittent catheterization for spinal cord injury patients // *J. Urol.* 1982. Vol. 128. № 3. P. 477–480.
99. Sutton G., Shah S., Hill V. Clean intermittent self-catheterisation for quadriplegic patients – a five year follow-up // *Paraplegia.* 1991. Vol. 29. № 8. P. 542–549.
100. Hollingsworth J.M., Rogers M.A., Krein S.L. et al. Determining the noninfectious complications of indwelling urethral catheters: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* 2013. Vol. 159. № 6. P. 401–410.

Treatment of Lower Urinary Tract Neurogenic Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis

Ye.S. Filippova^{1,2}, PhD, I.V. Bazhenov^{1,2}, DM, Prof., A.V. Zyryanov¹, DM

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg

² Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg

Contact person: Yekaterina Sergeevna Filippova, filippova.cat@yandex.ru

Multiple sclerosis is the most frequent neuroinflammatory disease of the central nervous system and is commonly associated with lower urinary tract dysfunction. As a consequence, health-related quality of life is often impaired and the upper urinary tract might be at risk for damage. Current available therapies offer different possible treatments for lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. The treatment is tailored to the type of dysfunction – storage or voiding dysfunction – beginning with conservative treatment options and ending with invasive therapies and surgery.

Key words: neurogenic lower urinary tract dysfunction, neurogenic bladder, multiple sclerosis

XXIV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

ЛАБОРАТОРНАЯ СЛУЖБА В СОВРЕМЕННЫХ РЕАЛИЯХ



КЛД

Москва, МВЦ «Крокус Экспо» • 20–22 марта 2019 года



ДОЛГОВ
Владимир Владимирович
Доктор медицинских наук,
профессор

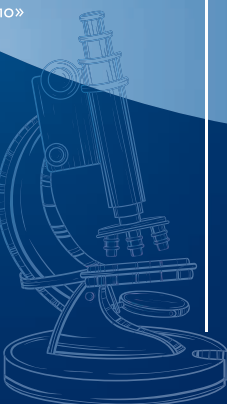
Организаторы

- Министерство здравоохранения РФ
- Научно-практическое общество специалистов лабораторной медицины
- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
- Общество медицинской биофизики
- Российское научное медицинское общество терапевтов
- Российское научное общество по патофизиологии
- Российское общество медицинских генетиков
- Российское общество гельминтологов
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

Контакты

Оргкомитет конференции
(по вопросам научной программы)
Председатель оргкомитета:
доктор медицинских наук, профессор
Долгов Владимир Владимирович
vvdolgov@inbox.ru

По вопросам публикации тезисов
ответственный секретарь, доцент
Ракова Наталия Геннадиевна
+7 (495) 945-82-22
kafedra-kdl@list.ru
www.labdiag.ru



Менеджер проекта
Анастасия Князева
knyazeva@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 112)
+7 (926) 611-23-94

Уважаемые коллеги!

В настоящее время в условиях реорганизации здравоохранения происходят значительные изменения организационных форм, технологических основ, системы подготовки кадров в клинической лабораторной диагностике. Эти изменения в большинстве своем несут позитивный характер технологической революции, развития новых диагностических возможностей молекулярных, генетических исследований, глобальной автоматизации, развития цифровых технологий, внедрения новых образовательных стандартов, системы непрерывного медицинского образования. Такие фундаментальные изменения не могут не сопровождаться появлением объективных и субъективных сложностей. В частности, во многих регионах из-за финансовых проблем происходит сокращение государственных доступных населению лабораторных анализов, вытеснение высокотехнологичных исследований во внебюджетный сектор, системное сокращение штатного расписания или даже самих кафедр клинической лабораторной диагностики, продолжается растаскивание лабораторного сообщества между несколькими общественными организациями.

Такие серьезные изменения требуют серьезного обсуждения и формирования стратегии развития специальности с учетом традиций, которые нарабатаны медицинской специальностью «клиническая лабораторная диагностика» и сформированной и активно работающей лабораторной службой страны.

В программе конференции традиционно предусматриваются презентации научных и практических достижений по основным направлениям клинической лабораторной диагностики: клиническая биохимия, гематология, иммунология, цитология, общеклинические исследования, молекулярная диагностика, коагулология. Спецификой конференции будет широкое привлечение смежных специальностей, таких как медицинская и лабораторная генетика, микробиология, вирусология, паразитология, патофизиология и традиционное привлечение терапевтов, медико-биологов.

Будет организовано обсуждение проблем подготовки и аккредитации специалистов лабораторной медицины, логистики лабораторных потоков для оптимизации финансовых и трудовых затрат, внедрение новых технологий в лабораторную практику, системы регистрации медицинских изделий и изделий *in vitro* диагностики в рамках международного сотрудничества ЕвразЭС. На конференцию приглашаются ведущие специалисты международных организаций, что способствует широкому обсуждению и обмену передовыми технологиями участников конференции.

В рамках конференции планируется проведение пленарных, симпозиальных заседаний, мастер-классов, круглых столов, дискуссионных клубов, школ по отдельным актуальным проблемам лабораторной медицины. Тезисы докладов, перспективные разработки, актуальные сообщения будут опубликованы на страницах журнала «Лаборатория».

В дни работы конференции будет проходить выставка современного лабораторного оборудования, реактивов, расходных материалов, планируется проведение презентаций фирм, отдельных рабочих совещаний. Наши возможности по предоставлению площадки для презентации достижений и разработок в области лабораторной медицины и смежных областях не ограничены.

Регистрация участников
Мария Сизова
reg@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
+7 (929) 646-51-66

Менеджер по работе
с клиентами
Анна Романова
romanova@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 109)
+7 (926) 612-48-79

Бронирование гостиниц,
заказ авиа и ж/д билетов
Елена Лазарева
hotel@medievent.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)
+7 (926) 095-29-02

Конгресс-оператор



МЕДИ Экспо



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66, e-mail: expo@mediexpo.ru



¹ Медицинский центр
«Тандем-Плюс», Ярославль

² Медицинский центр
«Арго-Премиум»,
Кострома

³ Ярославский
государственный
медицинский
университет

Витамин D и хронический простатит

И.А. Тюзиков^{1, 2}, к.м.н., А.В. Смирнов³, Л.В. Смирнова², И.В. Лесникова²

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

В обзорной статье на основе результатов современных доказательных клинико-экспериментальных исследований обсуждаются неклассические (внекостные) физиологические эффекты витамина D, обеспечивающие развитие и поддержание нормального анатомо-функционального состояния предстательной железы. В настоящее время витамин D рассматривается как D-гормон, имеющий рецепторный аппарат во многих клетках и тканях. В частности, витамин D обладает целым спектром позитивных физиологических эффектов в отношении предстательной железы (противовоспалительным, стероидогенез-протективным, антибактериальным, антипролиферативным, нейропротективным, антиболевым). Это положительное влияние позволяет противостоять клеточным механизмам формирования и прогрессирования разнонаправленных хронических воспалительных реакций, составляющих суть патогенеза различных форм хронического простатита, включая хронический инфекционный простатит и абактериальный синдром хронической тазовой боли. С учетом высокой частоты дефицита витамина D у больных урологического профиля и важной физиологической роли витамина D предполагается, что управление статусом витамина D у мужчин может рассматриваться как целесообразная диагностическая и эффективная фармакотерапевтическая опция при хронических воспалительных заболеваниях предстательной железы, традиционно характеризующихся неудовлетворительными результатами стандартной комплексной терапии.

Ключевые слова: витамин D, предстательная железа, хронический простатит, синдром хронической тазовой боли, воспаление, пролиферация, Детримакс® Витамин D₃

Введение

Традиционные представления о важной роли витамина D только в обеспечении кальциево-фосфорного гомеостаза и минеральной плотности костной ткани (совместно с кальцием) в настоящее время устарели [1]. Витамин D не является витамином в классическом понимании. Он образуется *de novo* в организме из предшественников в биологически неактивной форме (25(OH)D, или кальцидиол) и только за счет двухступенчатого метаболизма в печени и почках превращается в активную форму (1,25(OH)₂D, или кальцитриол) [1]. Истинные витамины в свою очередь выполняют роль ко-факторов различных клеточных ферментных систем. Кроме того, к активной форме витамина D (1,25(OH)₂D) в клетках различных органов и тканей (головного мозга, предстательной железы, молочной железы, кишечника, мышечной ткани, иммунокомпетентных и половых клетках и т.д.) выявлены специфические рецепторы. Это позволяет рассматривать витамин D не как истинный витамин, а как D-гормон, который генерирует и модулирует медленные геномные и быстрые негеномные молекулярно-клеточные реакции более чем в 40 тканях-мишенях, образуя при этом специфическую D-эндокринную систему, тесно взаимодействующую с другими гормональными сигнальными молекулами [2].



С биохимической точки зрения витамин D представлен целым семейством секостероидных гормонов, из которых для человека наибольшее значение имеют витамин D₃ (холекальциферол) животного происхождения и витамин D₂ (эргокальциферол) растительного происхождения [1, 2]. Безусловно, следует помнить, что в кератиноцитах кожи человека происходит эндогенный синтез витамина D₃ (холекальциферола) под влиянием ультрафиолетового излучения с длиной волны 280–315 нм [1, 2].

Дефицит витамина (гормона) D – новая неинфекционная пандемия XXI в. среди взрослых и детей, проживающих севернее 35-й параллели северной широты (в зоне географической «витаминовой зимы»). Подобная ситуация обусловлена резким снижением длительности пребывания на солнце современных людей и недостаточным содержанием этого витамина в продуктах питания.

С дефицитом витамина (гормона) D тесно патогенетически связаны большинство современных заболеваний, с ним ассоциируется повышенный риск общей, онкологической и сердечно-сосудистой смертности (в частности, у мужчин) независимо от возраста [3–5]. Согласно современным данным, D-гормон регулирует от 3 до 10% всего генома человека, включая гены углеводного обмена, стероидогенеза, иммунитета и репродукции, что делает его одним из ключевых полифункциональных гормонов, необходимых человеку в достаточном количестве от внутриутробного развития и далее в течение всей жизни до глубокой старости [6].

Роль витамина D в развитии предстательной железы

В эксперименте в рационе мышьяк-самок основной группы в течение беременности и лактации отсутствовали источники витамина D, в контрольной группе мышьяк-самки получали стандартный рацион, содержащий витамин D.

Масса предстательной железы детенышей-самцов, появившихся у мышей первой группы, была достоверно выше таковой детенышей-самцов, родившихся у мышей второй группы. В дальнейшем содержание самцов на витамин D-дефицитном рационе продолжалось вплоть до достижения ими среднего возраста. При гистохимических исследованиях ткани предстательных желез у этих самцов обнаружено существенное увеличение количества простатических Ki-67-позитивных эпителиальных клеток – маркеров пролиферации, а также более выраженные явления воспалительной инфильтрации простатического эпителия и стромального фиброза. Кроме того, имевшийся у них дефицит витамина D активировал ядерный фактор NF-κB, мРНК гена интерлейкина 6 и простатический механизм пролиферации STAT3. Интересно, что витамин D-дефицит-индуцированное воспаление ткани предстательной железы и ее гиперплазия частично регрессировали после того, как витамин D-дефицитный рацион был заменен стандартным рационом с нормальным содержанием витамина D. Эти результаты свидетельствуют о том, что у самцов животных дефицит витамина D в молодом возрасте способствует формированию раннего воспаления и гиперплазии предстательной железы в среднем возрасте [7].

Как показало клиническое исследование D.D. Xie и соавт. (2017), уровень в сыворотке 25(OH)D был достоверно ниже у пациентов с раком простаты (n = 60) по сравнению с группой контроля (n = 120). Степень дефицита витамина D достоверно коррелировала с тяжестью заболевания: сывороточный уровень 25(OH)D у пациентов с тяжелой стадией был ниже, чем у пациентов с легкой и умеренной стадией. У всех больных раком предстательной железы уровень в сыворотке таких маркеров воспаления, как С-реактивный

белок и интерлейкин 8, был повышен и отрицательно коррелировал с сывороточным уровнем 25(OH)D. Полученные результаты свидетельствуют о связи не только между раком простаты и дефицитом витамина D, но и дефицитом витамина D и воспалительной передачей сигналов в ткани предстательной железы. При этом хроническое цитокиновое воспаление, опосредованное дефицитом витамина D, может быть важным медиатором прогрессирования заболеваний предстательной железы (в том числе рака) у мужчин с дефицитом витамина D [8].

Физиологические эффекты витамина D в отношении предстательной железы

Противовоспалительный эффект
Противовоспалительный эффект витамина D обусловлен различными механизмами, многие из которых до сих пор активно изучаются. На сегодняшний день установлена важная роль витамина D в регуляции цитокин-опосредованных клеточных и системных реакций в рамках хронического субклинического (асептического) воспаления, а также его иммуномодулирующий эффект в отношении клеточного и гуморального иммунитета. Кроме того, известна роль витамина D в обмене жирных кислот и метаболизме адипоцитов – ключевых продуцентов цитокинов (сигнальных молекул иммунной системы) [9, 10].

В опытах на животных моделях показано, что блокада простатических рецепторов к витамину D приводит к развитию экспериментального аутоиммунного хронического простатита [11, 12]. При этом агонист рецепторов витамина D (элокальцитол) ингибирует активность простатических факторов роста, а также обладает выраженным противовоспалительным эффектом, что было выявлено в экспериментальных исследованиях [13, 14].

Одним из потенциальных механизмов противовоспалительных эффектов витамина D в ткани

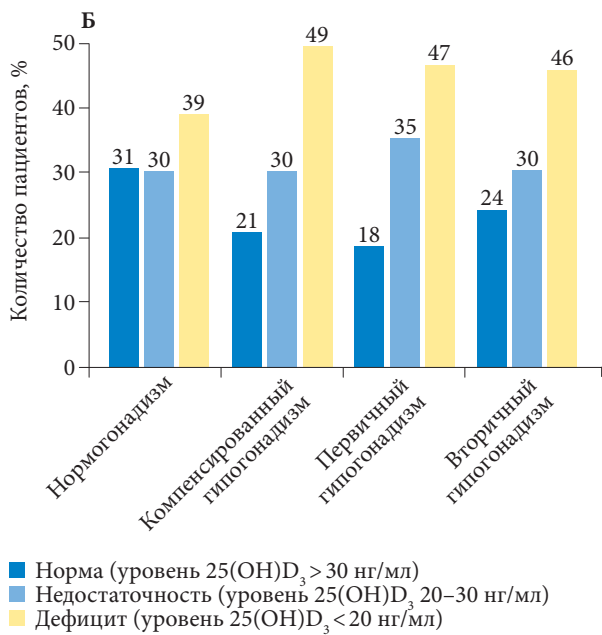
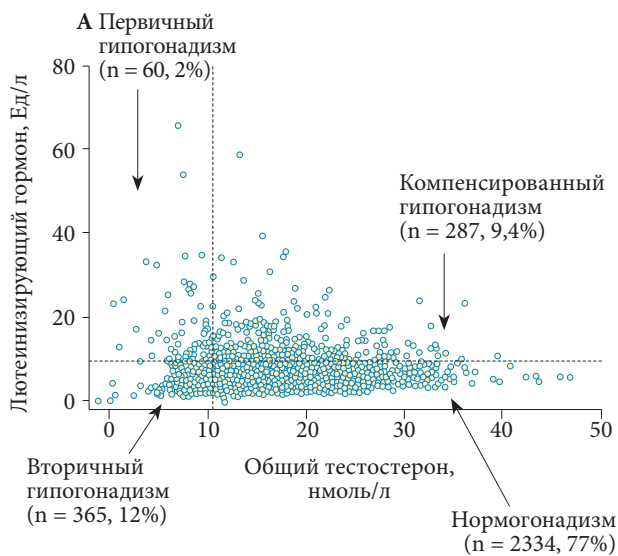
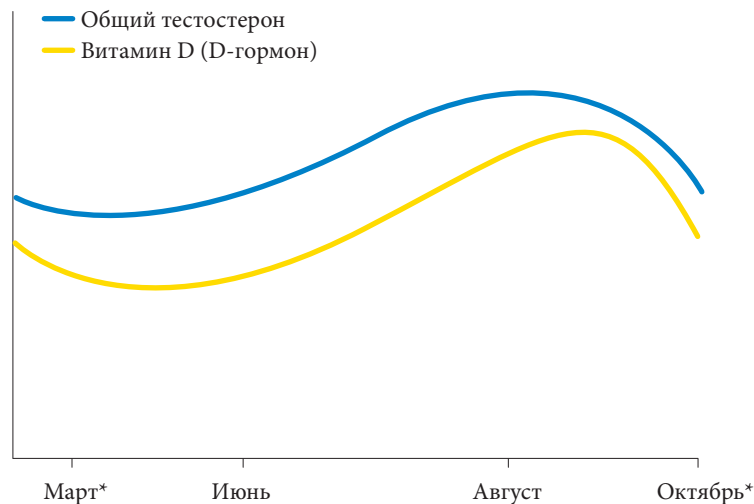


Рис. 1. Взаимосвязь между уровнем тестостерона (А) и витамина D (Б) в крупномасштабном популяционном исследовании

предстательной железы может рассматриваться его доказанная способность ингибировать систему Rho-киназ (ключевую ферментную систему, способную приводить к развитию локального мышечного спазма не за счет изменения уровня кальция в миоцитах, а путем повышения их чувствительности к кальцию (кальций-независимая мышечная контрактильность)), циклооксигеназу 2, простагландин E₂



* Весна и осень – традиционные зоны обострения хронического простатита, вероятно, связанные с годичными ритмами секреции тестостерона и витамина D у мужчин.

Рис. 2. Возможная взаимосвязь между сезонными обострениями хронического простатита и годичными циклами синтеза витамина D и тестостерона у мужчин

и провоспалительный интерлейкин 1 в стромальных клетках предстательной железы [15]. Кроме того, доклинические исследования показали, что гормонально активная форма витамина D (1,25(OH)₂D) оказывает антипролиферативное, проапоптотическое, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, а ее тканевые уровни характеризуются активностью специфических гидроксилаз витамина D, экспрессируемых во многих тканях, включая ткань предстательной железы [16].

Стероидогенез-протективный эффект
Многочисленные клинико-экспериментальные исследования выявили способность витамина D регулировать экспрессию генов стероидогенеза, которая в свою очередь регулирует экспрессию генов метаболизма витамина D [17]. По этой причине некоторые авторы полагают, что дефицит тестостерона может гипотетически усугублять неблагоприятные последствия дефицита витамина D, то есть между тестостероном и витамином D существует не односторонняя, а дву-

сторонняя патофизиологическая связь [18].

Улучшение функции клеток Лейдига под влиянием витамина D приводит к реализации целого спектра протективных эффектов тестостерона – одного из ключевых андрогенов-предшественников основного простатического андрогена 5-альфа-дигидротестостерона. Он обеспечивает большинство функций предстательной железы, включая иммуномодулирующую, противовоспалительную и бактерицидную, а также функцию болевой рецепции и перцепции. Эта точка зрения подтверждается результатами крупномасштабного популяционного исследования с участием 3369 мужчин. Было показано, что доля мужчин, имевших адекватный статус витамина D, была самой высокой в группе нормогонадных мужчин (31%) и самой низкой среди мужчин с первичным гипогонадизмом (18%). По данным статистического анализа результатов исследования был сделан вывод, что дефицит/недостаточность витамина D (уровень 25(OH)D в крови < 20 нг/мл) ассо-



цировались со вторичным гипогонадизмом (относительный риск (ОР) 1,2, $p=0,05$) и компенсированным гипогонадизмом (ОР 1,5, $p=0,03$) у мужчин, а плазменный уровень 25(OH)D был прямо пропорционален плазменному уровню общего и свободного тестостерона и обратно пропорционален плазменному уровню эстрадиола (рис. 1) [3].

Тесная физиологическая связь витамина D и тестостерона у мужчин проявляется также в практически одинаковом характере сезонных колебаний их уровней в плазме крови в течение года [19]. В настоящее время во многих исследованиях обнаружены сезонные колебания с высоким уровнем витамина (гормона) D в крови летом и осенью и низким уровнем зимой и весной, которые в некотором смысле совпадают с аналогичными годичными циклами колебаний уровня тестостерона у мужчин [19, 20].

Так, E. Wehr и соавт. (2010) провели перекрестное исследование с участием 2299 мужчин, у которых определяли уровни 25(OH)D, общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды, методом иммунного анализа. Кроме того, был рассчитан индекс свободных андрогенов. Согласно полученным данным, мужчины без дефицита/недостаточности витамина D (уровень 25(OH)D в крови ≥ 30 нг/мл) имели достоверно более высокие уровни общего тестостерона и индекс свободных андрогенов и достоверно более низкий уровень глобулина, связывающего половые стероиды, в крови по сравнению с мужчинами, у кого была недостаточность витамина D (уровень 25(OH)D в крови 20–29 нг/мл) или его дефицит (уровень 25(OH)D в крови < 20 нг/мл) ($p < 0,05$ для всех показателей). При этом уровни 25(OH)D, общего тестостерона и индекс свободных андрогенов демонстрировали сезонные колебания с низшей точкой в марте (12,2 нг/мл, 15,9 нмоль/л и 40,8 соответственно) и пиком в августе (23,4 нг/мл,

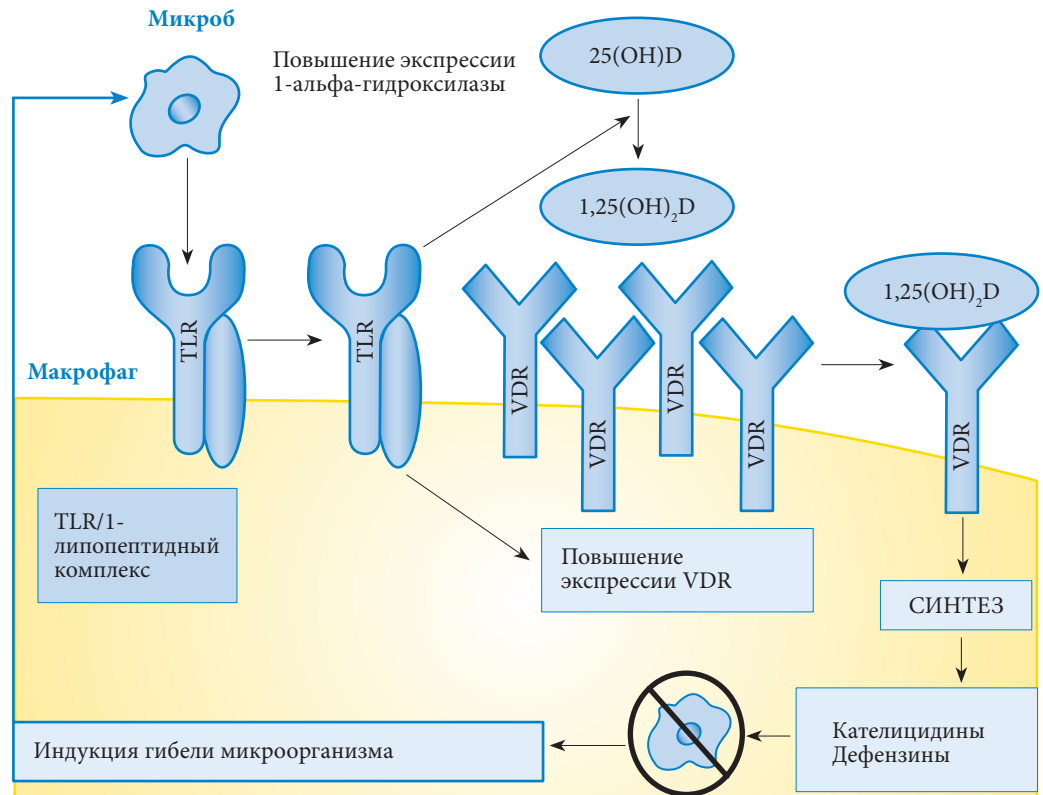


Рис. 3. Потенциальные механизмы антибактериального эффекта витамина D в предстательной железе

18,7 нмоль/л и 49,7 соответственно, $p < 0,05$ для всех) [19]. На основании полученных данных была выдвинута гипотеза, согласно которой весна и осень представляются наиболее критическими для метаболизма витамина D и тестостерона сезонами в течение года у мужчин. Обмен таких важных стероидных гормонов, как витамин D и тестостерон, во многом влияет на метаболизм предстательной железы, что с учетом известных выраженных простатопротективных эффектов обоих гормонов может в определенной степени объяснить хорошо известные весенне-осенние обострения хронического простатита (рис. 2) [21, 22].

Антибактериальный эффект

Исследования последних лет демонстрируют выраженные антибактериальные свойства витамина D [23]. Витамин D через транскрипцию генов активирует синтез собственных антимикроб-

ных пептидов (дефензина и кателицидина) иммунными клетками и эпителиальными клетками различных органов (рис. 3) [24].

Антипролиферативный эффект

В настоящее время активно изучается влияние витамина D на процессы простатической пролиферации [25–27]. Показано, что полиморфизм гена рецепторов витамина D коррелирует с частотой гиперплазии предстательной железы, осложненной гистологическим простатитом [28–31]. Кроме того, в одном из мультивариационных анализов установлено, что уровни 25(OH)D, альбумина, скорректированного по сывороточному кальцию, глобулина, связывающего половые стероиды, и липопротеинов высокой плотности находятся в достоверной обратной корреляции с объемом предстательной железы, что позволяет рассматривать витамин D как естественный (природный) простатический антипролиферант [32].

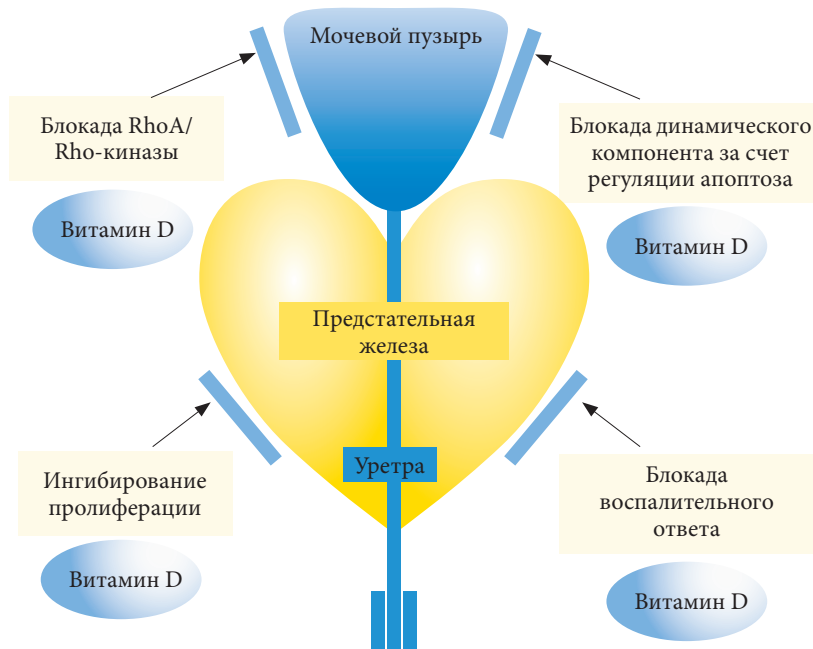


Рис. 4. Потенциальные механизмы антипролиферативного эффекта витамина D в предстательной железе

Способность витамина D снижать активность простатической 5-альфа-редуктазы (ключевого фермента запуска и прогрессирования простатической пролиферации) и контрактильной системы Rho-киназ, а также его противовоспалительное (антицитокиновое) действие на предстательную железу и нижние мочевые пути подтверждено в ряде исследований. Это позволяет рассматривать дефицит витамина D в качестве предиктора простатической гиперплазии, которая часто сочетается с явлениями хронического воспаления в ткани предстательной железы (рис. 4) [15, 25, 33–35].

Антипролиферативное влияние витамина D на ткань предстательной железы может быть дополнительно опосредовано его способностью ингибировать избыточный инсулиновый клеточный сигнал (уровень инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1), ответственный за активацию механизмов пролиферации клеток, в том числе в предстательной железе. Хорошо известно, что инсулин – мощный митогенный гормон, поэтому длительная гиперинсулинемия (инсулинорезистентность) сопровожда-

ется повышением риска развития гиперпластических клеточно-тканевых процессов и рассматривается как один из ключевых современных механизмов канцерогенеза [36]. Устранение дефицита витамина D, по мнению некоторых исследователей, благоприятно воздействует на процессы промоции гена инсулина, стимулируя экспрессию инсулиновых рецепторов и тем самым улучшая инсулин-опосредованный внутриклеточный транспорт глюкозы [37].

Кроме того, активный метаболит $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ обеспечивает активацию транскрипции гена инсулина человека [38, 39]. Витамин D регулирует внеклеточный и внутриклеточный обмен кальция, который необходим для инсулин-опосредованных внутриклеточных процессов в инсулин-зависимых тканях (скелетных мышцах, жировой ткани), а изменения уровня кальция в клетке могут иметь неблагоприятные последствия для секреции инсулина, процесс синтеза которого в свою очередь опосредован кальцием [37, 40]. Поскольку витамин D оказывает модулирующее действие на иммунную систему, то гиповитами-

ноз D может вызывать системный субклинический воспалительный ответ, который в свою очередь способен индуцировать инсулинорезистентность [41, 42].

В ходе иммуногистохимических исследований установлено, что в уретре рецепторов витамина D экспрессируется гораздо больше, чем в мочевом пузыре или предстательной железе. Кроме того, позитивное влияние витамина D на все указанные структуры нижних отделов урогенитального тракта может осуществляться за счет общих универсальных механизмов, например способности витамина D ингибировать синтез провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкина 8 и фактора некроза опухоли альфа), а также снижать активность циклооксигеназы 2 и выработку интерферона гамма локальными иммунокомпетентными клетками [43]. Поэтому перспективными фармакотерапевтическими мишенями для применения витамина D или агонистов его рецепторов при лечении хронического простатита может стать не только предстательная железа, но и уретра, а также детрузор мочевого пузыря, которые, как известно, в подавляющем большинстве случаев вовлекаются в содружественный патологический процесс [43, 44].

Нейропротективный и антиболевого эффект

В настоящее время накоплены результаты доказательных научных исследований, позволяющие говорить о выраженных нейропротективных и антиболевого эффектах витамина D.

По данным современных исследований, дефицит витамина D (уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в крови < 50 нмоль/л) имел место у 71% пациентов с хронической болью, а еще у 21% выявлена недостаточность витамина D (уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в крови < 75 нмоль/л) [45]. После поправки на демографические и клинические переменные среднее увеличение интенсивности боли составило $0,61 \pm 0,25$ на каждые 25 нмоль/л снижения плазменного



уровня 25(ОН)D ($p=0,011$). Более низкий уровень 25(ОН)D также ассоциировался с большей выраженностью болевых симптомов ($r=-0,21$, $p=0,008$). Полученные результаты свидетельствуют о важной роли низкого уровня витамина D в механизмах повышения центральной чувствительности к боли (гиперсенситизации) [45]. Вместе с тем показано, что заместительная терапия витамином D у пациентов с неспецифической скелетно-мышечной болью позволяет уменьшить выраженность болевого синдрома и депрессивных проявлений, повысить качество жизни, поэтому авторы исследования рекомендуют проводить скрининг на дефицит витамина D среди всех пациентов с этим видом хронической боли [46]. По результатам другого исследования, применение витамина D в дозе 60 000 МЕ/нед в течение восьми недель у пациентов с хронической болью в спине привело к уменьшению интенсивности боли и улучшению функциональных способностей [47].

Сегодня большой практический интерес для врачей различных специальностей, занимающихся проблемами лечения хронических болевых синдромов, представляет хроническая невропатическая боль – один из наиболее плохо диагностируемых и трудно поддающихся стандартной фармакотерапии вариантов хронической неинфекционной боли [48]. В исследовании 2018 г. обнаружено, что невропатическая боль отмечалась у пациентов с дефицитом витамина D (уровень 25(ОН)D в крови < 20 нг/мл) в 5,8 раза чаще, чем у пациентов без дефицита (уровень 25(ОН)D в крови ≥ 30 нг/мл). Это позволило авторам назвать определение уровня витамина D перспективным критерием установления хронической невропатической боли [49]. В другом исследовании выявлена достоверная корреляция между ожирением, дефицитом витамина D и выраженностью невропатической боли по шкале DN4, например при карпальных туннельных синдромах [50].

Суммируя результаты современных метаанализов, необходимо признать, что на текущий момент с учетом уровня имеющихся доказательств выраженный положительный эффект витамина D при всех видах хронической боли маловероятен. Однако он может демонстрировать аналгетическое действие при конкретных хронических болезненных состояниях, что требует проведения дальнейших исследований, в том числе в урологии [51–54].

Для урологической практики этот вопрос имеет важное научно-прикладное значение по целому ряду нерешенных аспектов [55].

Во-первых, наблюдается высокая общая частота дефицита/недостаточности витамина D у больных урологического профиля [56, 57]. Так, M.S. Pitman и соавт. (2011) проанализировали результаты обследования 3763 мужчин из урологических баз медицинских данных. Авторы пришли к выводу, что в настоящее время у 68% урологических пациентов неадекватный уровень витамина D, а у 52% из них – нераспознанный дефицит или недостаточность витамина D [57]. Чаще дефицит витамина D выявляется у лиц моложе 50 лет (44,5%), афроамериканцев (53,2%), представителей испанской национальности (41,6%) ($p < 0,001$). В мультивариационном анализе раса, возраст, время года или диагноз рака служили независимыми предикторами низкого статуса витамина D [57]. При этом, например, у пациентов с хроническими заболеваниями почек и уровнем 25(ОН)D в крови < 15 нг/мл риск смерти был на 33% выше, чем у больных с уровнем 25(ОН)D > 15 нг/мл [58].

Во-вторых, в настоящее время ни у кого не вызывает сомнений, что в мультифакторный патогенез синдрома хронической тазовой боли (СХТБ)/хронического простатита у мужчин вовлечены механизмы нейропластичности и хронической невропатической боли, часто сочетающиеся

с депрессией, что формирует патогенетический круг и существенно утяжеляет клиническое течение указанных нозологий [59–63].

В-третьих, в отечественной литературе недостаточно изучена роль дефицита витамина D в патогенезе невропатического компонента хронической боли при хронических воспалительных заболеваниях предстательной железы. Так, на важность обнаружения и коррекции невропатических механизмов хронической тазовой (простатической) боли указывают М.И. Коган и соавт. (2011). Основываясь на результатах исследований последних пяти – семи лет, они высказали предположение, что если в основе хронической боли при воспалительной форме хронического абактериального простатита лежат тканевые воспалительные факторы, то клинику при невоспалительной форме заболевания, напротив, определяют нейрогенные механизмы [64]. Такие факторы, как невропатия полового нерва с развитием хронического простатита, метаболическая невропатия с поражением нервных сплетений малого таза и предстательной железы по типу тазовых плекситов и нейровегетативные расстройства, могут носить одновременно этиологический и патогенетический характер [65–68].

По данным И.А. Тюзикова и соавт. (2011, 2012), клинические проявления невропатии (независимо от ее этиологии) оказывают негативное влияние практически на все показатели анатомо-функционального состояния предстательной железы и мышц тазового дна [69, 70]. Поэтому эффекты нейропротекции и регуляции болевой рецепции и перцепции, дополнительно опосредованные витамином D, могут оказаться в недалекой перспективе полезной и эффективной фармакотерапевтической опцией при лечении СХТБ/хронического простатита, представляющего, как известно, весьма сложную клиническую междис-

урология



циплинарную проблему, ухудшающую качество жизни этой группы пациентов [71, 72].

Согласно результатам новейших российских исследований, невропатический компонент СХТБ обнаруживается с помощью валидного опросника для диагностики невропатической боли DN4 практически у каждого третьего больного. Однако адекватная фармакологическая коррекция СХТБ представляет сложную клиническую задачу для врача-уролога [73]. Как установили И.И. Можаяев и соавт. (2017), стандартная терапия СХТБ практически не оказывает позитивного влияния на невропатический компонент СХТБ. Более того, в ходе длительной стандартной терапии доля невропатического компонента СХТБ может возрастать. В результате замыкается порочный круг патогенеза хронической боли, что сопровождается усилением явлений вегетативной симпатической гиперактивности, персистенцией хронического болевого синдрома, резистентного к стандартной опиоидной терапии, и существенным ухудшением качества жизни пациентов с хроническим простатитом [73]. При этом роль невропатических механизмов болевого синдрома при хроническом простатите в отечественной рутинной урологической практике явно недооценивается, поэтому невропатический компонент чаще всего остается недиагностированным и, соответственно, некорректированным [74]. Однако с учетом их существенного негативного воздействия на клинические исходы и результаты лечения хронического простатита следует активно искать выход из этой ситуации, поскольку никакие препараты, стандартно применяющиеся для лечения хронического простатита, не способны патогенетически ликвидировать невропатическую боль [75]. В этой связи управление витамином D-статусом мужчин с хроническими воспалительными заболеваниями предстательной железы в условиях высокой частоты дефицита витамина D – полифункционального стероидно-

го гормона у россиян, живущих в зоне географической «витаминовой зимы», может быть весьма эффективным дополнением к традиционной фармакотерапии любых клинических вариантов хронического простатита.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке появился Детримакс® Витамин D₃ компании ООО «ЮНИФАРМ» – биологически активная добавка для перорального приема со сравнительно высокой для России дозировкой – 25 мкг (1000 МЕ) холекальциферола (витамина D₃) в одной таблетке. Детримакс® Витамин D₃ хорошо усваивается в желудочно-кишечном тракте за счет образования в среде тонкого кишечника мицеллярных соединений и обладает полноценным спектром всех физиологических эффектов витамина D, необходимых каждому человеку с момента зачатия до глубокой старости. Детримакс® Витамин D₃ имеет отличительную особенность – в его составе отсутствуют аллергены, сахара, ароматизаторы и подсластители, что крайне актуально ввиду высокой распространенности в популяции алиментарной аллергии. Детримакс® Витамин D₃ содержит дозу витамина D, равную 1000 МЕ, которая абсолютно безопасна и не требует проведения рутинного лабораторного мониторинга, так как высокая безопасность витамина D в дозировке до 4000 МЕ/сут подтверждена широкомасштабными эпидемиологическими и клиническими международными исследованиями [76, 77]. В декабре 2018 г. был опубликован новый метаанализ, в который было включено 32 клинических рандомизированных исследования [78]. Согласно его результатам, длительный прием высоких доз витамина D (более 2800 МЕ/сут) не увеличивал общее количество нежелательных явлений по сравнению с плацебо у 1731 участника из десяти исследований (ОР 1,05, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,88–1,24, p=0,61), а также камней в почках у 1336 участников из

пяти исследований (ОР 1,26, 95% ДИ 0,35–4,58, p=0,72). Однако отмечалась тенденция к увеличению риска развития гиперкальциемии у 2598 участников в десяти исследованиях (ОР 1,93, 95% ДИ 1,00–3,73, p=0,05). В то же время его влияние на гиперкальциурию только у 276 участников из трех исследований было недостоверным (ОР 1,93; 95% ДИ 0,83–4,46, p=0,12) [78]. Эффективность постоянного курсового приема витамина D для лечения и профилактики дефицита/недостаточности витамина D, ассоциированного с целым спектром заболеваний у детей и взрослых, в настоящее время доказана многочисленными международными исследованиями, поэтому витамин D рекомендован к приему ведущими научными сообществами мира и РФ [79, 80].

Заключение

Несмотря на пока явно недостаточное количество доказательных исследований, посвященных патофизиологической роли нарушений статуса витамина D у мужчин с воспалительными заболеваниями предстательной железы, не вызывает сомнения тот факт, что дефицит и недостаточность витамина D сегодня распространенное, но практически не диагностируемое состояние у урологических больных. Современные эпидемиологические исследования однозначно и достоверно свидетельствуют о высокой встречаемости нарушений статуса витамина D в современной популяции в целом и у мужчин в частности. Однако в отечественной рутинной урологической практике при обследовании и лечении больных хроническим простатитом дефицит или недостаточность витамина D лабораторными методами, как правило, не выявляется и, соответственно, никак не корректируется. Между тем с позиций междисциплинарной и персонализированной медицины практикующим урологам крайне важно иметь общее представление о биологической роли витами-

DETRIMAX®

VITAMIN D₃

1000 МЕ

в 1 таблетке Детримакс Витамин Д₃

D₃



ВИТАМИН D СПОСОБСТВУЕТ¹:

1. Поддержанию здоровой иммунной функции
2. Укреплению костно-мышечной системы
3. Повышению энергетического потенциала организма
4. Поддержанию нормальной деятельности нервной системы
5. Поддержанию нормальной репродуктивной функции как у женщин, так и у мужчин

Для поддержания уровня 25(ОН)D более 30 нг/мл может потребоваться потребление не менее 1500-2000 МЕ витамина D в сутки.

(Уровень доказательности А II)²

1. Приложение 3 к Сертификату соответствия № АА01.01.УС.0.000001.01.18 от 09 января 2018 г.

2. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов, Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика, 2015 г.

реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

RU77.99.11.003.E.003908.09.17 от 05.09.2017



на D в функционировании мужской мочеполовой системы, а также четко представлять патофизиологическую основу и необходимость клинического применения препа-

ратов, содержащих витамин D, для повышения эффективности комплексной фармакотерапии такого распространенного урологического заболевания, как хронический

простатит, тем более что в современной России имеются достаточные фармацевтические ресурсы для реализации этих междисциплинарных задач. ☺

Литература

1. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005.
2. Castro L.C. The vitamin D endocrine system // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2011. Vol. 55. № 8. P. 566–575.
3. Lee D.M., Tajar A., Pye S.R. et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 166. № 1. P. 77–85.
4. Nimptsch K., Platz E.A., Willett W.C., Giovannucci E. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2012. Vol. 77. № 1. P. 106–112.
5. Pilz S., Frisch S., Koertke H. et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men // *Horm. Metab. Res.* 2011. Vol. 43. № 3. P. 223–225.
6. Калинченко С.Ю., Гусакова Д.А., Ворслов Л.О. и др. Окислительный стресс и старение. Роль витамина D в генезе ассоциированных с возрастом заболеваний // *Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 2. Урология и нефрология.* № 1. С. 8–15.
7. Zhang Z.H., Luo B., Xu S. et al. Vitamin D deficiency promotes prostatic hyperplasia in middle-age mice through exacerbating local inflammation // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018. Vol. 182. P. 14–20.
8. Xie D.D., Chen Y.H., Xu S. et al. Low vitamin D status is associated with inflammation in patients with prostate cancer // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. № 13. P. 22076–22085.
9. Khadilkar V.V., Khadilkar A.V. Use of vitamin D in various disorders // *Indian J. Pediatr.* 2013. Vol. 80. № 3. P. 215–218.
10. Watkins R.R., Yamshchikov A.V., Lemonovich T.L., Salata R.A. The role of vitamin D deficiency in sepsis and potential therapeutic implications // *J. Infect.* 2011. Vol. 63. № 5. P. 321–326.
11. Adorini L., Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2008. Vol. 4. № 8. P. 404–412.
12. Motrich R.D., van Etten E., Depovere J. et al. Impact of vitamin D receptor activity on experimental autoimmune prostatitis // *J. Autoimmun.* 2009. Vol. 32. № 2. P. 140–148.
13. Crescioli C., Villari D., Forti G. et al. Des (1-3) IGF-I-stimulated growth of human stromal BPH cells is inhibited by a vitamin D3 analogue // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2002. Vol. 198. № 1–2. P. 69–75.
14. Penna G., Amuchastegui S., Cossetti C. et al. Treatment of experimental autoimmune prostatitis in nonobese diabetic mice by the vitamin D receptor agonist elocalcitol // *J. Immunol.* 2006. Vol. 177. № 12. P. 8504–8511.
15. Espinosa G., Esposito R., Kazzazi A., Djavan B. Vitamin D and benign prostatic hyperplasia – a review // *Can. J. Urol.* 2013. Vol. 20. № 4. P. 6820–6825.
16. Gröschel C., Tennakoon S., Kállay E. Cytochrome P450 vitamin D hydroxylases in inflammation and cancer // *Adv. Pharmacol.* 2015. Vol. 74. P. 413–458.
17. Mordan-McCombs S., Brown T., Wang W.L. et al. Tumor progression in the LPB-Tag transgenic model of prostate cancer is altered by vitamin D receptor and serum testosterone status // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010. Vol. 121. № 1–2. P. 368–371.
18. Blomberg Jensen M. Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function // *Reproduction*. 2012. Vol. 144. № 2. P. 135–152.
19. Wehr E., Pilz S., Boehm B.O. et al. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2010. Vol. 73. № 2. P. 243–248.
20. Rojansky N., Brzezinski A., Schenker J.G. Seasonality in human reproduction: an update // *Hum. Reprod.* 1992. Vol. 7. № 6. P. 735–745.
21. Plymate S.R., Tenover J.C., Brenner W.J. Circadian variation in testosterone, sex hormone-binding globulin and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men // *J. Androl.* 1989. Vol. 10. № 5. P. 366–371.
22. Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Греков Е.А. Коррекция андрогенного дефицита при хроническом инфекционном простатите как патогенетический метод преодоления неэффективности стандартной антибактериальной терапии на фоне растущей антибиотикорезистентности // *Андрология и генитальная хирургия.* 2013. Т. 14. № 1. С. 55–63.
23. Ghosn J., Viard J.P. Vitamin D and infectious diseases // *Presse Med.* 2013. Vol. 42. № 10. P. 1371–1376.
24. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7. № 6. P. 337–345.
25. Manchanda P.K., Kibler A.J., Zhang M. et al. Vitamin D receptor as a therapeutic target for benign prostatic hyperplasia // *Indian J. Urol.* 2012. Vol. 28. № 4. P. 377–381.
26. Sampson N., Madersbacher S., Berger P. Pathophysiology and therapy of benign prostatic hyperplasia // *Wien Klin. Wochenschr.* 2008. Vol. 120. № 13–14. P. 390–401.
27. Братчиков О.И., Артищев С.О., Тюзиков И.А. Дефицит витамина D, метаболический синдром и аденома предстательной железы: современные эпидемиологические тренды и патофизиологические механизмы взаимодействия // *Урология.* 2018. № 4. С. 179–185.
28. Habuchi T., Suzuki T., Sasaki R. et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60. № 2. P. 305–308.
29. Ruan L., Zhong W.D., Li Z.M., Hua X. Relationship between vitamin D receptor gene Fok I polymorphisms and benign prostatic hyperplasia complicated by histological prostatitis // *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2011. Vol. 17. № 10. P. 880–883.
30. Gsur A., Madersbacher S., Haidinger G. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and prostate cancer risk // *Prostate.* 2002. Vol. 51. № 1. P. 30–34.



31. Kivineva M., Bläuer M., Syväälä H. et al. Localization of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor (VDR) expression in human prostate // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1998. Vol. 66. № 3. P. 121–127.
32. Haghsheno M.A., Mellström D., Behre C.J. et al. Low 25-OH vitamin D is associated with benign prostatic hyperplasia // J. Urol. 2013. Vol. 190. № 2. P. 608–614.
33. Murphy A.B., Nyame Y.A., Batai K. et al. Does prostate volume correlate with vitamin D deficiency among men undergoing prostate biopsy? // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017. Vol. 20. № 1. P. 55–60.
34. Zhang W., Zheng X., Wang Y., Xiao H. Vitamin D deficiency as a potential marker of benign prostatic hyperplasia // Urology. 2016. Vol. 97. P. 212–218.
35. Park S.G., Yeo J.K., Cho D.Y., Park M.G. Impact of metabolic status on the association of serum vitamin D with hypogonadism and lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia // Aging Male. 2018. Vol. 21. № 1. P. 55–59.
36. Inoue M., Tsugane S. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence // Endocr. Relat. Cancer. 2012. Vol. 19. № 5. P. F1–8.
37. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and metaanalysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. № 6. P. 2017–2029.
38. Maestro B., Dávila N., Carranza M.C., Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2003. Vol. 84. № 2–3. P. 223–230.
39. Maestro B., Molero S., Bajo S. et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3) // Cell Biochem. Funct. 2002. Vol. 20. № 3. P. 227–232.
40. Milner R.D., Hales C.N. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro // Diabetologia. 1967. Vol. 3. № 1. P. 47–49.
41. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. № 1. P. 26–34.
42. Shoelson S.E., Herrero L., Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance // Gastroenterol. 2007. Vol. 132. № 6. P. 2169–2180.
43. Comeglio P., Chavalmane A.K., Fibbi B. et al. Human prostatic urethra expresses vitamin D receptor and responds to vitamin D receptor ligation // J. Endocrinol. Invest. 2010. Vol. 33. № 10. P. 730–738.
44. Crescioli C., Morelli A., Adorini L. et al. Human bladder as a novel target for vitamin D receptor ligands // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. № 2. P. 962–972.
45. Von Känel R., Müller-Hartmannsgruber V., Kokinogenis G., Eglhoff N. Vitamin D and central hypersensitivity in patients with chronic pain // Pain Med. 2014. Vol. 15. № 9. P. 1609–1618.
46. Yılmaz R., Salli A., Cingöz H.T. et al. Efficacy of vitamin D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency // Int. J. Rheum. Dis. 2016. Vol. 19. № 12. P. 1255–1262.
47. Ghai B., Bansal D., Kanukula R. et al. Vitamin D supplementation in patients with chronic low back pain: an open label, single arm clinical trial // Pain Physician. 2017. Vol. 20. № 1. P. 99–105.
48. Тюзиков И.А. Хроническая тазовая боль у мужчин: оптимизация патогенетической фармакотерапии с позиций междисциплинарного подхода // РМЖ. 2016. Т. 24. № 23. С. 1535–1541.
49. Yesil H., Sungur U., Akdeniz S. et al. Association between serum vitamin D levels and neuropathic pain in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study // Int. J. Rheum. Dis. 2018. Vol. 21. № 2. P. 431–439.
50. Tanik N., Balbaloglu Ö., Ucar M. et al. Does vitamin D deficiency trigger carpal tunnel syndrome? // J. Back Musculoskelet. Rehabil. 2016. Vol. 29. № 4. P. 835–839.
51. Wu Z., Malihi Z., Stewart A.W. et al. The association between vitamin D concentration and pain: a systematic review and meta-analysis // Public Health Nutr. 2018. Vol. 21. № 11. P. 2022–2037.
52. Wu Z., Malihi Z., Stewart A.W. et al. Effect of vitamin D supplementation on pain: a systematic review and meta-analysis // Pain Physician. 2016. Vol. 19. № 7. P. 415–427.
53. Straube S., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 1. CD007771.
54. Straube S., Derry S., Straube C., Moore R.A. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 5. CD007771.
55. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О. и др. Витамин D, мужское здоровье и мужская репродукция // Андрология и генитальная хирургия. 2013. № 4. С. 36–44.
56. Тюзиков И.А. Гормон D-статус у мужчин с андрологической патологией (пилотное исследование) // Материалы X Международного конгресса «Мужское здоровье». Минск, 2014. С. 89–91.
57. Pitman M.S., Cheetham P.J., Hruby G.W., Katz A.E. Vitamin D deficiency in the urological population: a single center analysis // J. Urol. 2011. Vol. 186. № 4. P. 1395–1399.
58. Navaneethan S.D., Schold J.D., Arrigain S. et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD // Am. J. Kidney Dis. 2011. Vol. 58. № 4. P. 536–543.
59. Engeler D., Baranowski A.P., Borovicka J. et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. EAU, 2018.
60. Baron R., Binder A., Attal N. et al. Neuropathic low back pain in clinical practice // Eur. J. Pain. 2016. Vol. 20. № 6. P. 861–873.
61. Jones R.C. 3rd, Lawson E., Backonja M. Managing neuropathic pain // Med. Clin. North Am. 2016. Vol. 100. № 1. P. 151–167.
62. Baranowski A.P., Abrams P., Berger R.E. et al. Urogenital pain-time to accept a new approach to phenotyping and, as a consequence, management // Eur. Urol. 2008. Vol. 53. № 1. P. 33–36.
63. Giamberardino M.A., Costantini R., Affaitati G. et al. Viscero-visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models // Pain. 2010. Vol. 151. № 2. P. 307–322.
64. Козан М.И., Белоусов И.И., Болоцков А.С. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли/хроническом простатите // Урология. 2011. № 3. С. 22–24.

Урология



65. Сивков А.В., Ромих В.В., Захарченко А.В. Хронический простатит категории ПИВ/синдром хронической тазовой боли и сексуальные дисфункции // Андрология и генитальная хирургия. 2015. № 4. С. 18–26.
66. Мазо Е.Б., Касаткина Л.Ф., Школьников М.Е., Горчханов М.А. Синдром хронической боли или хронический простатит: взгляд с точки зрения игольчатой электромиографии мышц тазового дна // Урология. 2006. № 1. С. 43–47.
67. Riegel B., Bruenahl C.A., Ahyai S. et al. Assessing psychological factors, social aspects and psychiatric co-morbidity associated with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) in men – a systematic review // J. Psychosom. Res. 2014. Vol. 77. № 5. P. 333–350.
68. Mo M.Q., Long L.L., Xie W.L. et al. Sexual dysfunctions and psychological disorders associated with type IIIa chronic prostatitis: a clinical survey in China // Int. Urol. Nephrol. 2014. Vol. 46. № 12. P. 2255–2261.
69. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Мартов А.Г. Роль ожирения и гипогонадизма в прогрессировании диабетической урогенитальной нейропатии // Доктор.Ру. 2012. № 1. С. 71–74.
70. Тюзиков И.А. Новые патогенетические подходы к диагностике заболеваний предстательной железы у мужчин с ожирением, андрогенным дефицитом и диабетической нейропатией // Андрология и генитальная хирургия. 2011. № 4. С. 34–39.
71. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Калинин С.Ю., Мартов А.Г. Оптимизация диагностики воспалительных заболеваний предстательной железы на основе междисциплинарного подхода // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. № 1. С. 44–51.
72. Тюзиков И.А., Фомин А.М., Калинин С.Ю., Мартов А.Г. Системные механизмы патогенеза заболевания предстательной железы (литературный обзор) // Андрология и генитальная хирургия. 2012. № 2. С. 4–12.
73. Можаяев И.И., Тюзиков И.А., Шорманов И.С. Роль нейропатического компонента и современные возможности его патогенетической фармакологической коррекции при синдроме хронической тазовой боли (СХТБ) ПИВ категории у мужчин // Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 34. Урология и нефрология. № 4. С. 16–23.
74. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Нейропатия и хронический простатит – есть ли патогенетическая связь, как выявлять и надо ли лечить? // Московский уролог. 2015. № 1. С. 14–15.
75. Deng Y., Luo L., Hu Y. et al. Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: a systematic review // BMC Anesthesiol. 2016. Vol. 16. ID 12.
76. Malihi Z., Lawes C.M.M., Wu Z. et al. Monthly high-dose vitamin D3 supplementation and self-reported adverse events in a 4-year randomized controlled trial // Clin. Nutr. 2018. [Epub. ahead of print].
77. Malihi Z., Wu Z., Lawes C.M.M., Scragg R. Noncalcemic adverse effects and withdrawals in randomized controlled trials of long-term vitamin D2 or D3 supplementation: a systematic review and meta-analysis // Nutr. Rev. 2017. Vol. 75. № 12. P. 1007–1034.
78. Malihi Z., Wu Z., Lawes C.M.M., Scragg R. Adverse events from large dose vitamin D supplementation taken for one year or longer // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2018. [Epub. ahead of print].
79. Dietary Supplements. Vitamin D monograph. London: Pharmaceutical Press.
80. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. М., 2015.

Vitamin D and Chronic Prostatitis

I.A. Tyuzikov^{1,2}, PhD, A.V. Smirnov³, L.V. Smirnova², I.V. Lesnikova²

¹ Medical Center 'Tandem-Plus', Yaroslavl

² Medical Center 'Argo-Premium', Kostroma

³ Yaroslavl State Medical University

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

Based on the results of modern evidence-based clinical and experimental studies, the review article discusses the 'non-classical' (extraosseous) physiological effects of vitamin D, which ensure the development and maintenance of the normal anatomical and functional state of the prostate gland. Currently, vitamin D is considered as a D-hormone, which has its own receptor apparatus in many cells and tissues (including prostate), and therefore has a range of positive physiological effects on the prostate gland (anti-inflammatory, antibacterial, antiproliferative, neuroprotective, painless effects, protective effect on steroidogenesis), allowing it to resist the cellular mechanisms of formation and progression of multidirectional chronic inflammatory reactions that constitute the essence of the pathogenesis of various forms of chronic prostatitis, including chronic infectious prostatitis and abacterial chronic pelvic pain syndrome. Given the high frequency of vitamin D deficiency in urological patients and the important physiological role of vitamin D in the prostate, it has been suggested that management of the D-status of men with chronic inflammatory diseases of the prostate gland can be considered as an appropriate diagnostic and effective pharmacotherapeutic option for this group of diseases, traditionally characterized by unsatisfactory results of standard complex therapy.

Key words: vitamin D, prostate, chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, inflammation, proliferation, Detrimax® Vitamin D₃



II Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» 15–16 февраля 2019 г.

Уважаемые коллеги!

Открыта ранняя регистрация на II Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия».

Льготная регистрация возможна по ссылке

<https://oncoradiology.ru/ru/kongress-2019/registratsiya-uchastnikov.html>

до 22 декабря 2018 г.

Место проведения

отель Holiday Inn Moscow Sokolniki

Москва, ул. Русаковская, д. 24 (ст. м. «Сокольники»)

Организаторы

- НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина
- Российское общество рентгенологов и радиологов
- Ассоциация онкологов России
- Санкт-Петербургское радиологическое общество
- Российское общество интервенционных онкорadiологов
- Национальный центр онкорadiологической компетенции
- Онкологическое общество молекулярной визуализации
- Ассоциация медицинских физиков России
- Общество ядерной медицины
- Российская ассоциация специалистов УЗИ в медицине

Президент конгресса профессор И.Е. Тюрин

Председатель оргкомитета академик РАН, профессор Б.И. Долгушин

В программе конгресса

- школы:
 - «Стандарты лучевой диагностики в онкологии»;
 - «Интервенционная радиология в онкологии»;
 - «Лучевые методы в диагностике и лечении онкологических заболеваний ЖКТ»;
 - «Урологическая и генитальная радиология», а также школы по лучевой диагностике, брахиотерапии и ОФЭКТ/КТ в онкологии и др.;
- научно-практические конференции:
 - «Лучевая терапия в онкологии»;
 - VI научно-практическая конференция с международным участием «ПЭТ в онкологии», а также круглый стол технических специалистов ПЭТ;
 - II научно-практическая конференция памяти проф. С.А. Бальтера;
 - «УЗД в онкологии»;
 - «Медицинская физика в онкологии»;
 - «Радионуклидная терапия в онкологии»;
- круглый стол «Экспериментальные исследования в лучевой диагностике и терапии опухолей»;
- отдельные секции для инженеров, технологов и медицинских физиков, для специалистов-разработчиков и инженеров-эксплуатационников;
- научные секции производителей медицинской техники и технологий;
- выставка медицинской техники, технологий, инструментария и расходных материалов;
- постерная сессия.

Приглашаем принять участие во **Всероссийской олимпиаде** по лучевой диагностике для ординаторов и **конкурсе тезисов** <http://oncoradiology.ru/ru/kongress-2019/uchastnikam.html>

Программа конгресса будет сформирована как образовательное мероприятие и подана на рецензирование и оценку в системе непрерывного медицинского образования (НМО).

Более подробная информация на сайте <http://oncoradiology.ru/>

Тезисы для публикации в сборнике материалов конгресса, для участия в постерной сессии и конкурсе тезисов, а также заявки на участие в олимпиаде принимаются до **25 декабря 2018 г.**

реклама

Контакты: Лаптева Мария mglapteva@inbox.ru
Исполнительный директор ООО «Санкт-Петербургское радиологическое общество»
Даниелян Наталья Владимировна, +7 (911) 904 98-58, spbra.org@gmail.com



¹ Многопрофильная клиника «Семейный Доктор», Санкт-Петербург

² Детская городская поликлиника № 68, Санкт-Петербург

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Преформизм, репродуктивный потенциал мужчины и методы его коррекции

А.Б. Батько¹, д.м.н., А.А. Чугреев², С.В. Выходцев³, к.м.н.

Адрес для переписки: Андрей Борисович Батько, abb69@mail.ru

Воспроизводство человека издавна вызывало много вопросов у исследователей. Сегодня, когда установлено множество факторов, ухудшающих репродуктивный потенциал мужчины, большое внимание уделяется коррекции патологических состояний сперматогенеза, что позволяет повлиять на мужской фактор бесплодия в супружеской паре.

Ключевые слова: преформизм, сперматозоиды, мужское бесплодие, патоспермия

Преформизм (от лат. *praeformo* – заранее образую) возник в XVII–XVIII вв. на основе представления, согласно которому человеческий зародыш заранее сформирован в половых клетках и его дальнейшее развитие заключается только в увеличении в размерах (вынашивании до зрелого состояния в матке). Многовековой спор вели сторонники двух концепций. Овисты считали, что человеческий зародыш находится в яйцеклетке, а по мнению спермистов, сформированный зародыш содержится в семени (сперматозоидах). Парацельс в книге «О природе вещей» (1538) утверждал, что если сперматозоиды «...перегниют в банке, а затем их погрузить в лошадиный навоз – субстанция приобретет черты существа, похожего на человека, но прозрачного и бестелесного...» Укрепил теорию преформизма А. van Leeuwenhoek – изобретатель микроскопа. Он проводил самые

передовые по тем временам исследования и открыл множество мельчайших организмов – анималькулей, как он их называл. В начале 1677 г. к нему обратился голландский студент J. Нап, чтобы изучить под микроскопом образцы гоноккокковых выделений, в которых, вероятно, содержались сперматозоиды. А. Leeuwenhoek подтвердил их существование («их тела округлы, но в передней части притуплены, а сзади сходят на нет, и они снабжены длинным, тонким хвостом...»), назвал «семенными зверьками» и продолжил их исследование [1]. К концу XVIII в. появляются первые признаки угасания теории преформизма, а для ее окончательного падения потребовался ряд открытий в области процесса оплодотворения и развития. В 1875 г. немецкий зоолог О. Hertwig определил оплодотворение как слияние ядер клеток мужского сперматозоида и женской яйцеклетки. F. Gleichen в 1778 г. и Н. Fol

в 1879 г. установили, что именно отсутствие сперматозоидов или их дефекты могут быть причиной бесплодия. Таким образом, за последние столетия сперма постепенно перестала быть предметом геологических исследований и превратилась в объект внимания биологии.

Ухудшение репродуктивного потенциала мужчин – одна из главных сенсаций XX в. Основное проявление прогрессивно достоверного снижения объема эякулята и концентрации в нем сперматозоидов – увеличение частоты встречаемости мужского бесплодия. W.H. James [2], R.S. Dougherty и соавт. [3] в 1980 г. сообщили, что у мужчин в США средняя концентрация сперматозоидов в 1 мл эякулята за период 1930–1980 гг. снизилась более чем в два раза – с 140 до 60 млн/мл. Схожие результаты получил E. Carlsen, который установил, что у мужчин в Европе с 1938 по 1990 г. концентрация сперматозоидов в эякуляте уменьшилась с 113 до 66 млн/мл [4]. Таким образом, скорость снижения концентрации сперматозоидов в эякуляте достигала 2% в год [2]. Данная тенденция свидетельствует об антропогенном загрязнении среды обитания, поскольку уменьшение концентрации сперматозоидов в основном выявлено в промышленно развитых странах Европы и Америки и не отмечено в странах Азии и Африки [5]. Этим можно объяснить изменения количественных параметров спер-



мограммы (в сторону уменьшения) в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения, в соответствии с которыми нормативный показатель минимальной концентрации сперматозоидов снизился с 60 млн/мл в 1970-е гг. до 20 млн/мл в настоящее время. Согласно критериям Тугербергского госпиталя, минимальная концентрация сперматозоидов (для наступления беременности без применения вспомогательных репродуктивных технологий у 87% мужчин при условии абсолютной фертильности партнерши моложе 40 лет) составляет 10 млн/мл. Известно, что способность спермы к оплодотворению, отражающая фертильность мужчины, носит пороговый характер – при снижении концентрации сперматозоидов ниже критического уровня (20 млн/мл) фертильность резко падает [6]. В сравнении с высшими млекопитающими, у которых концентрация сперматозоидов выше порогового уровня в несколько сотен раз [7, 8], у человека она превосходит этот уровень не более чем в четыре-пять раз и не изменяется в зависимости от предложенных норм [9]. Это обуславливает необходимость применения различных средств для поддержания мужской фертильности в современных условиях.

Первые сведения об эмпирическом лечении бесплодного брака встречаются в 2000 г. до н.э. и описаны в папирусе Кахуна, где даются советы бездетным парам [10]. В дальнейшем вопросы лечения мужского бесплодия поднимаются в трудах Платона, Аристотеля, Авиценны. Современные достижения биологии, фармакологии и смежных наук позволили подробно изучить биохимические составляющие эякулята, что привело к созданию патогенетически оправданных средств для лечения мужского бесплодия.

Следует отметить, что фармакотерапия патоспермии зачастую носит эмпирический характер и не дает обнадеживающих ре-

Фармакотерапия патоспермии не дает обнадеживающих результатов с точки зрения доказательной медицины. Однако с позиции современной нутрициологии и понимания значения биохимических основ действия микронутриентов пищи, колебаний элементного статуса человека в зависимости от возраста и среды обитания для полноценного функционирования организма в целом и репродуктивной системы в частности необходима фармакологическая и нутрицевтивная поддержка

зультатов с точки зрения доказательной медицины. Однако с позиции современной нутрициологии и понимания значения биохимических основ действия микронутриентов пищи [11, 12], колебаний элементного статуса человека в различные возрастные периоды [13], зависимости от среды обитания [14] для полноценного функционирования организма мужчины в целом и репродуктивной системы в частности нужна фармакологическая и нутрицевтивная поддержка [15]. Чтобы назначить эффективное лечение, нужно понимать не только сложный цикл биохимических реакций, необходимый для полноценного сперматогенеза, но и возможные причины снижения мужской фертильности.

С учетом особенностей влияния биологически активных веществ на клетки человека, в том числе репродуктивной системы мужского организма [16], были созданы различные многокомпонентные препараты, в состав которых входят аминокислоты, витаминоподобные вещества (карнитин), антиоксиданты, кофакторы биохимических реакций, различные микроэлементы и витамины. При этом следует подчеркнуть, что решающее значение имеет не максимальное «наполнение» препарата разнообразными субстанциями (в некоторые лекарственные средст-

ва входит до 12 составляющих), а их сбалансированный характер и максимально эффективная доза. Одна из перспективных комбинаций веществ, активно участвующих в сперматогенезе с позиций доказательной медицины, представлена в составе Андрос форте, среди которых следует выделить:

- L-аргинина гидрохлорид (250 мг), стимулирующий сперматогенез;
- ацетил-L-карнитина гидрохлорид (1000 мг) и L-карнитина L-тарtrate (500 мг), которые принимают участие в процессах созревания сперматозоидов. В максимальной суточной дозе они обеспечивают созревание половых клеток, стабилизируют мембраны сперматозоидов, улучшают не только качественные, но и количественные показатели эякулята;
- аскорбиновая кислота (50 мг), которая выполняет биологические функции донатора кислорода и кофактора реакций гидроксирования;
- фолиевая кислота (0,20 мг), которая осуществляет перенос одноуглеродных групп для создания и поддержания новых клеток сперматогенеза;
- селен (0,25 мг), который способствует повышению репродуктивной функции за счет связывания селена с аминокислотами и образования селенопептида, участвующего в формировании подвижности

урология



сперматозоидов. Кроме того, селену присущи антиоксидантные свойства, которые помогают снизить активность перекисного окисления, влекущего за собой повреждение клеточных мембран и изменения генетического материала;

- коэнзим Q_{10} (5 мг), компонент цепи переноса электронов с NADH-дегидрогеназного комплекса, который задействован в окислительном фосфорилировании и участвует таким образом в синтезе аденозинтрифосфата;

- цинк (5 мг), необходимый для продукции половых гормонов, являющийся важным компонентом в построении генетического материала и процессе биосинтеза тестостерона.

Предложенная комбинация не только позволяет восполнить дефицит микроэлементов и биологически активных витаминоподобных веществ, но и оказывает патогенетически обусловленное стимулирующее действие на сперматогенез, благодаря чему ее можно рассматривать как важную

составляющую комплексного лечения мужского бесплодия. Однако следует четко определить временные границы и пределы эмпирической терапии бесплодия, чтобы избежать «старения» супружеской пары и нецелесообразного откладывания вспомогательных репродуктивных технологий, а при консультировании пациентов перед проведением эмпирической терапии необходимо давать реалистичные прогнозы в отношении потенциального успеха. ☺

Литература

1. Reustow E.G. Images and ideas: Leeuwenhoek's perception of the spermatozoa // J. Hist. Biol. 1983. Vol. 16. № 2. P. 185–224.
2. James W.H. Secular trend in reported sperm counts // Andrologia. 1980. Vol. 12. № 4. P. 381–388.
3. Dougherty R.S., Whitaker M.J., Tang S.Y. et al. Sperm density and toxic substances: a potential key to environmental health hazards // Environmental health chemistry: the chemistry of environmental agents of potential human hazards / ed. by J.D. McKinney. Ann Arbor, MI: Ann Arbor Science Publishers Inc., 1980. P. 263–278.
4. Carlsen E., Giverman A., Keiding N., Skakkebaek N.E. Evidence of decreasing quality of semen during the past 50 years // BMJ. 1992. Vol. 305. № 6854. P. 609–613.
5. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009.
6. Проекты стандартов диагностики и лечения мужского бесплодия // Андрология и генитальная хирургия. 2000. Т. 1. № 1. С. 18–26.
7. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. и др. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев: Вища школа, 1983.
8. Сигаева М. Странности животной сексуальности. СПб.: Питер, 2011.
9. Капто А.А., Виноградов И.В., Дендеберов Е.С. и др. Руководство по клинической андрологии. М.: Медпрактика, 2008.
10. Каган С.А. Стерильность у мужчин. Л.: Медицина, 1974.
11. Лысиков Ю.А. Роль и физиологические основы обмена макро- и микроэлементов в питании человека // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 2. С. 120–131.
12. Шабров А.В., Дадали В.А., Макаров В.Г. Биохимические основы действия микронутриентов пищи. М.: Аввалон, 2003.
13. Нотова С.В. Элементный статус человека – возрастной аспект // Профилактическая и клиническая медицина. 2005. № 1. С. 91–93.
14. Никитин А.И. Гормоноподобные ксенобиотики и их роль в репродуктивной функции человека // Экология человека. 2006. № 1. С. 9–16.
15. Батько А.Б., Тагиров Т.Н., Идрисов Ш.Н. и др. Возможности применения растительных препаратов в стероидогенезе у мужчин с гипогонадизмом // Андрология и генитальная хирургия. 2016. Т. 17. № 2. С. 112–118.
16. Вислобов А.И. К вопросу о цитофармакологии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2009. Т. 7. № 1. С. 61–70.

Preformism the Men Reproductive Potential and Methods of Its Correction

A.B. Batko¹, DM, A.A. Chugreyev², S.V. Vyhodtsev³, PhD

¹ Multidisciplinary Clinic 'Family Doctor', Saint Petersburg

² Children's City Polyclinic № 68, Saint Petersburg

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

Contact person: Andrey Borisovich Batko, abb69@mail.ru

Human reproduction has always been of many questions. Nowadays, when many factors that impair the men reproductive potential were found, great importance is given to the correction of pathological conditions of spermatogenesis, which can affect the male factor of infertility in a married couple.

Key words: preformism, sperm, male infertility, pathospermia

XI Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням с международным участием

«Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы»

1–3 апреля 2019 года

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)

Соорганизаторы

- Национальное научное общество инфекционистов
- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Технический организатор

ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство»

Научная программа

- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии
- Демографическая и социально-экономическая оценка инфекционных болезней. Заболеваемость и смертность от инфекционных болезней
- Новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых
- Новые и возвращающиеся инфекции
- Диагностика инфекционных болезней: лабораторная, клиническая, эпидемиологическая
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Инфекционные болезни и коморбидность. Сочетанные инфекции
- Противовирусная и антибактериальная терапия
- Заболевания, связанные с оказанием медицинской помощи. Заболеваемость инфекционными болезнями медицинского персонала
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Профилактика инфекционных болезней
- Роль общественных организаций и СМИ в борьбе с инфекционными болезнями

Для участия в научной программе конгресса необходимо **до 1 декабря 2018 г.** направить заявку в оргкомитет на сайте www.congress-infection.ru Члены Национального научного общества инфекционистов имеют преимущественное право участия в научной программе конгресса.

Регистрация участников

Для участия в работе конгресса необходимо пройти предварительную электронную регистрацию на сайте www.congress-infection.ru **до 26 марта 2019 г.** (подробная информация о вариантах регистрации размещена на сайте).

Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках конгресса и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.congress-infection.ru **не позднее 10 февраля 2019 г.** (правила оформления тезисов размещены на сайте).

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Реквизиты для оплаты публикации тезисов представлены на сайте www.congress-infection.ru

Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте конгресса.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо **до 1 марта 2019 г.** прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы (оформление см. на сайте www.congress-infection.ru).

Постерная сессия принятых работ пройдет в фойе гостиницы «Рэдиссон Славянская» 1–3 апреля 2019 г. Постеры размером 120 x 80 см должны быть выставлены авторами на стендах 1 апреля с 10.00 до 14.00. Подведение итогов конкурса состоится 3 апреля 2019 года.

Выставка

В рамках работы конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

www.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Оплата регистрационного взноса и тезисов

Шамова Елена Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: infection@mm-agency.ru

Участие компаний в выставке и научной программе

Макарова Татьяна Владимировна Тел.: (495) 517-7055; (906) 750-6377; e-mail: mtv@mm-agency.ru

Усенко Денис Валерьевич Тел.: (925) 518-4791; e-mail: congress-infection@pcr.ru

Шеметова Елена Альбертовна Тел.: (916) 993-6576; e-mail: infection@med-congress.ru

Участие в конкурсе молодых ученых

Тел./факс: (925) 518-4791; e-mail: konkurs@nnoi.ru

Технический организатор



Генеральный информационный спонсор





Что мы знаем о фиброзе при хроническом простатите

Фиброз предстательной железы, обусловленный хроническим воспалением, негативно сказывается на ее функциональной активности, ведет к нарушению уродинамики, снижению копулятивных и репродуктивных возможностей мужчины. Перспективы противомембранозной терапии хронического простатита рассматривались на сателлитном симпозиуме ООО «НПО Петровакс Фарм», который состоялся в рамках XVIII конгресса Российского общества урологов.



Профессор, д.м.н.
Е.В. Кульчавеня

Главный научный сотрудник Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза, профессор Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н. Екатерина Валерьевна КУЛЬЧАВЕНЯ отметила, что воспаление и фиброз ткани простаты – частая находка при патоморфологическом исследовании

Патогенетическое обоснование назначения противомембранозных препаратов больным хроническим простатитом

операционного материала или биоптатов¹⁻³. Воспалительный процесс в предстательной железе проходит ряд стадий: альтеративную фазу повреждения клеток, экссудативную фазу сосудистой реакции на повреждение (выход жидкости и клеток крови из сосудов в ткани), пролиферативную фазу заживления и репарации. Завершение продуктивной фазы воспаления сопровождается формированием очага склероза. Иначе говоря, если воспаление не разрешилось в острую фазу, то включаются механизмы патологического заживления через избыточную продукцию соединительной ткани с исходом в фиброз⁴. В исследованиях показана корреляция между интенсивностью воспаления, степенью фиброза и выраженностью

симптомов нижних мочевыводящих путей⁵. Установлено, что фиброз простаты в полтора раза снижает максимальную скорость потока мочи и интегральный показатель микроциркуляции, на 60% уменьшает среднюю скорость потока мочи⁶. Более того, хроническое воспаление предстательной железы способствует также фиброзированию кавернозных тел, что может приводить к эректильной дисфункции⁷. В связи с этим восстановление микроциркуляции и устранение склероза – важнейшие задачи при лечении хронического простатита⁸. В рубцово-измененных тканях повышено содержание коллагеновых волокон и сульфатированных гликозаминогликанов (мукополисахаридов), производных гиалуроновой кислоты. Они в составе

¹ Wong L., Hutson P.R., Bushman W. Resolution of chronic bacterial-induced prostatic inflammation reverses established fibrosis // Prostate. 2015. Vol. 75. № 1. P. 23–32.

² Nickel J.C., Roehrborn C.G., O'Leary M.P. et al. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial // Eur. Urol. 2008. Vol. 54. № 6. P. 1379–1384.

³ Roehrborn C.G. Definition of at-risk patients: baseline variables // BJU Int. 2006. Vol. 97. Suppl. 2. P. 7–11.

⁴ Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: учебник / под ред. В.С. Паукова. 6-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.

⁵ Rodriguez-Nieves J.A., Macoska J.A. Prostatic fibrosis, lower urinary tract symptoms, and BPH // Nat. Rev. Urol. 2013. Vol. 10. № 9. P. 546–550.

⁶ Кульчавеня Е.В., Швецова О.П., Бреусов А.А. Обоснование назначения и эффективность препарата Лонгидаза у больных хроническим простатитом // Урология. 2018. № 4. С. 64–71.

⁷ Hu Y., Niu X., Wang G. et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome impairs erectile function through increased endothelial dysfunction, oxidative stress, apoptosis, and corporal fibrosis in a rat model // Andrology. 2016. Vol. 4. № 6. P. 1209–1216.

⁸ Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Сегал А.С. Лонгидаза в терапии хронического простатита // Иммунология. 2006. Т. 27. № 2. С. 119–121.



Сателлитный симпозиум ООО «НПО Петровакс Фарм»

протеогликанов заполняют межклеточное пространство соединительной ткани, образуя высокогидрофильный гель – «скелет». Группу ферментов различного происхождения, способных расщеплять кислые мукополисахариды и тем самым улучшать проницаемость соединительных тканей, называют гиалуронидазой.

Для применения в клинической практике разработана стабилизированная гиалуронидаза с пролонгированным действием – препарат Лонгидаза®. Биохимическими, иммунологическими, гистологическими и электронно-микроскопическими исследованиями доказано, что препарат Лонгидаза® не повреждает нормальную соединительную ткань, а вызывает деструкцию измененной по составу и структуре соединительной ткани в области фиброза.

Назначение препарата Лонгидаза® при хроническом простатите патогенетически обоснованно. Препарат оказывает прямое противовоспалительное действие, где важную роль играют снижение медиаторов воспаления (интерлейкинов 1-бета и фактора некроза опухоли альфа), его антирадикальная, антиоксидантная активность, а также способность связывать ионизированные атомы металлов. Кроме того, Лонгидаза® улучшает микроциркуляцию в ткани предстательной железы, увеличивает биодоступность антибактериальных препаратов. На фоне применения препарата Лонгидаза® происходит регресс фиброза в ткани предстательной железы за счет гидролиза гликозаминогликанов, составляющих основу межклеточного матрикса.

Эффективность препарата Лонгидаза® оценивалась в проспективном рандомизированном сравнительном исследовании с участием двух групп больных хроническим абактериальным простатитом с признаками воспаления. Всем пациентам была назначена стандартная терапия. В дополнение в основной группе больные по-

Лонгидаза® оказывает прямое противовоспалительное действие, где важную роль играют снижение медиаторов воспаления (интерлейкина 1-бета и фактора некроза опухоли альфа), антирадикальная, антиоксидантная активность препарата, а также его способность связывать ионизированные атомы металлов. Кроме того, Лонгидаза® улучшает микроциркуляцию в ткани предстательной железы, увеличивает биодоступность антибактериальных препаратов

лучали суппозитории Лонгидаза® 3000 МЕ, в контрольной группе – суппозитории с метилурацилом 500 мг. Схема лечения в обеих группах была одинаковой – суппозитории вводились три раза в неделю, всего 20 суппозитория на курс.

В основной и контрольной группах наблюдались значительные достоверные различия по динамике нормализации скорости потока мочи, уровню микроциркуляции и степени воспаления. Так, в группе лечения препаратом Лонгидаза® достигнуто статистически значимое улучшение микроциркуляции на 25%, по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Если ее нарушение – ключевой момент хронического воспаления, то ее восстановление закономерно приводит к снижению отека тканей, усиливает отток воспалительного секрета, что опосредованно купирует воспаление. Обратное развитие воспаления и улучшение микроциркуляции предупреждают избыточное образование фибробластов и положительно влияют на параметры мочеиспускания. В результате в группе применения препарата Лонгидаза® сумма баллов по Шкале оценки симптомов хронического простатита Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index – NIH-CPSI) снизилась на 14,1, в то время как в контрольной группе – на 4,5 (результаты статистически значимы).

О противовоспалительной активности препарата Лонгидаза® свиде-

тельствовало значительное уменьшение уровня лейкоцитов в секрете простаты. Противофиброзная активность препарата позволяла достоверно улучшить параметры уродинамики и микроциркуляции. Эффективность комплексной терапии с достижением отличного результата (полного клинического выздоровления) на фоне применения препарата Лонгидаза® была выше на 19,4% по сравнению с группой пациентов, получавших базисную терапию.

Результаты исследования показали, что фиброз предстательной железы достоверно ухудшает локальную микроциркуляцию, а также негативно влияет на качество мочеиспускания. Следовательно, степень нарушения микроциркуляции и уродинамики опосредованно подтверждает фиброзирование простаты при хроническом простатите. Антисклеротическая ферментотерапия препаратом Лонгидаза® приводила к достоверному снижению выраженности симптоматики хронического абактериального простатита, увеличению максимальной скорости потока мочи и улучшению микроциркуляции простаты, а также уменьшению уровня лейкоцитов в секрете простаты. «Это свидетельствует о купировании воспаления и обосновывает включение препарата Лонгидаза® в комплексную терапию хронического простатита», – отметила профессор Е.В. Кульчавеня в заключение.

урология



Профессор, д.м.н.
М.И. Коган

Продолжил симпозиум д.м.н., профессор Михаил Иосифович КОГАН (Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону). Он обратился к классификации, предложенной Национальным институтом здоровья США (1995), согласно которой выделяют четыре категории простатита:

- I – острый бактериальный простатит;
- II – хронический бактериальный простатит;
- III – хронический абактериальный простатит/синдром хронической тазовой боли:
 - ✓ А – воспалительный (наличие лейкоцитов в семенной жидкости/секрете предстательной железы/третьей порции мочи);
 - ✓ В – невоспалительный (отсутствии лейкоцитов в семенной жидкости/секрете простаты/третьей порции мочи);
- IV – бессимптомный воспалительный простатит.

Многочисленные исследования текущего десятилетия убедительно доказали, что простатит

Морфологические доказательства ишемической природы фиброза при синдроме хронической тазовой боли

категории IIIВ отличается от категории II, который вызывается известными уропатогенами, и категории IIIА, хотя клинически они во многом схожи^{9, 10}. Однако причины и механизмы развития простатита категории IIIВ остаются недостаточно изученными. В проспективное рандомизированное открытое сравнительное исследование были включены 249 мужчин. В первую группу вошли пациенты с простатитом категории IIIА, во вторую – с простатитом категории IIIВ. По возрасту и длительности болезни группы не отличались. Однако оказалось, что пациенты с простатитом категории IIIВ объективно испытывали значительно более сильную боль (по шкале NIH-CPSI и Визуальной аналоговой шкале)¹¹. В этой же группе были выраженные симптомы нижних мочевых путей и хуже качество жизни, а также выше частота эректильной дисфункции, причем чаще отмечались сексуальные нарушения умеренной, значительной и тяжелой степени. Полученные данные

свидетельствуют о том, что простатит категории IIIВ клинически протекает тяжелее, чем простатит категории IIIА.

Биохимические исследования секрета простаты показали, что при воспалительном поражении (категория IIIА) активировалась антиоксидантная защита: уровни супероксиддисмутазы и каталазы превышали норму. При невоспалительном простатите (категория IIIВ) имело место значительное истощение энергетических источников в простате при интенсивных гликолитических процессах. По данным исследования профиля липидов крови, нормальный уровень липидов отмечался у 78,4% пациентов с простатитом категории IIIА и только у 19% пациентов с простатитом категории IIIВ¹². При этом гиперлипидемия достоверно усугубляла тяжесть клинических симптомов простатита категории IIIВ. Обобщая полученные данные, можно сделать вывод о том, что результаты биохимических исследований указывают на изменения в системе перекис-

Фиброз предстательной железы – патобиологический феномен. Есть все основания предполагать, что одна из его причин – хронический тазовый артериальный ишемический процесс. Ишемические поражения артерий приводят к формированию болевого синдрома, который не имеет инфекционной или другой воспалительной природы

⁹ Anothaisintawee T., Attia J., Nickel J.C. et al. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis // JAMA. 2011. Vol. 305. № 1. P. 78–86.

¹⁰ Zaitsev A.V., Pushkar D.Y., Khodyreva L.A., Dudareva A.A. Bacterial prostatitis and prostatic fibrosis: modern view on the treatment and prophylaxis // Urology. 2016. № 4. P. 114–120.

¹¹ Kogan M., Belousov I., Afoko A.A., Shangichev A.V. Relationship of LUTS and CPPS in men with pelvic hemodynamic disorders // Eur. Urol. Suppl. 2009. Vol. 8. № 4. P. 258.

¹² Belousov I.I., Chernogubova E.A., Kogan M.I. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of non-inflammatory form of chronic abacterial prostatitis // Urology. 2013. № 3. P. 39–42.



Сателлитный симпозиум ООО «НПО Петровакс Фарм»

ного окисления липидов/антиоксидантной защиты, что свидетельствует о выраженной тканевой гипоксии.

Были изучены особенности артериальной гемодинамики простаты при хроническом простатите воспалительной и невоспалительной природы. С помощью стандартизованного метода – цветного доплеровского картирования определяли скорость кровотока в капсулярных артериях, артериях по ходу уретры и семявыносящих протоков. Пиковая систолическая скорость артериального простатического кровотока существенно отличалась в группах. У пациентов с невоспалительной формой простатита (категория IIIB) кровоток в капсулярных артериях был ослаблен в большей степени, чем у пациентов с воспалительной формой (категория IIIA). Иначе говоря, степень редукции артери-

альной гемодинамики при разных формах хронического простатита значительно варьировалась. Высокая степень редукции, отображающая гипоксию, была характерна для хронического простатита категории IIIB. При этом с наиболее тяжелыми нарушениями артериального притока к простате коррелировали более интенсивные симптомы¹³.

В рамках исследования выполняли прижизненную пункционную трансректальную биопсию простаты у больных простатитом категории IIIB и тяжелым болевым синдромом. По данным световой микроскопии, отмечались сужение просвета артериол за счет спазма гладких мышц и парциального гиалиноза их стенки, очаги выраженного периваскулярного и межмышечного фиброза.

Таким образом, фиброз предстательной железы – патобио-

логический феномен. Есть все основания предполагать, что одна из его причин – хронический тазовый артериальный ишемический процесс. Отсутствие воспалительных инфильтративных изменений в предстательной железе при фиброзировании на фоне поврежденного микроциркуляторного русла у больных с простатитом категории IIIB позволяет не рассматривать это состояние как простатит. По мнению М.И. Когана, хронический ишемический фиброз предстательной железы (простатит категории IIIB) – не первичная болезнь предстательной железы, а следствие нарушений сосудистого русла таза. Ишемические поражения артерий приводят к формированию болевого синдрома, который не имеет инфекционной или другой воспалительной природы.

Хронический простатит как причина бесплодного брака

Одной из самых дискуссионных форм простатита – бессимптомному воспалительному простатиту (категория IV) и его роли в мужском бесплодии посвятил доклад к.м.н. Денис Геннадьевич ПОЧЕРНИКОВ (Ивановская государственная медицинская академия).

Поскольку простатит категории IV протекает без характерных проявлений, то воспалительный процесс годами скрыто разрушает здоровье мужчины, в том числе негативно влияет на его репродуктивную функцию. Хронический воспалительный процесс и инфекция в предстательной железе способны приводить к подавлению сперматогенеза, нарушая количественный и качественный состав семенной жидкости. Результатом хронического воспаления из-за склерозиро-

вания и фиброзирования протоков семявыносящих путей может стать их обструкция. Тот факт, что препарат Лонгидаза® инициирует деструкцию разросшейся на фоне хронического воспаления соединительной ткани, обуславливает потенциал ее применения в данной ситуации. Установлено, что препарат Лонгидаза® обладает способностью не только рассасывать спайки, келоидные рубцы, склеротическую ткань, но и подавлять рост соединительной ткани при ее избыточном образовании, что особенно важно при рубцовых изменениях в репродуктивной системе мужчины, приводящих к обструктивной азооспермии¹⁴.

При хронической непроходимости семявыносящих путей повышена вероятность развития аутоиммунного бесплодия. Оно характеризу-



К.м.н.
Д.Г. Почерников

ется появлением антиспермальных антител (АСАТ) в сперме. АСАТ связываются со сперматозоидами, в результате снижается их подвижность, изменяются морфологические свойства, нарушается процесс капацитации и акросомации.

Д.Г. Почерников запатентовал способ лечения аутоиммунного бесплодия с помощью препарата Лонгидаза® (по 3000 МЕ два раза

¹³ Kogan M., Belousov I., Palenui A., Nelassov N. Transrectal color doppler imaging in chronic prostatitis IIIB // Ultrasound Med. Biol. 2006. Vol. 32. № 5. P. 97.

¹⁴ Почерников Д.Г., Стрельников А.И., Яковлева Л.В. Способ лечения обструктивной азооспермии и криптозооспермии у пациентов с хроническим простатитом: патент № 2586305. Опубликовано 16.05.2016.



На фоне лечения аутоиммунного бесплодия препаратом Лонгидаза® (по 3000 МЕ два раза в неделю внутримышечно в течение трех месяцев) наблюдалось снижение концентрации АСАТ на поверхности сперматозоидов и в спермальной жидкости, что позволило нормализовать рН и вязкость эякулята, увеличить количество сперматозоидов категории А и В, уменьшить количество патологических форм сперматозоидов

в неделю внутримышечно в течение трех месяцев). На фоне терапии наблюдалось снижение концентрации АСАТ на поверхности сперматозоидов и в спермальной жидкости, что позволило нормализовать вязкость эякулята и рН, увеличить количество сперматозоидов категории А и В, уменьшить количество патологических форм сперматозоидов.

В клиническом исследовании введение препарата Лонгидаза® 3000 МЕ внутримышечно два раза в неделю уже через месяц привело к статистически значимому снижению уровня АСАТ. Полученные данные позволили авторам сделать

вывод о том, что Лонгидаза® – высокоэффективное патогенетическое средство для терапии аутоиммунного мужского бесплодия на фоне хронического простатита¹⁵.

Докладчик разобрал несколько клинических случаев лечения пациентов с хроническим простатитом и бесплодием. Всем пациентам выполнялся анализ эякулята и/или секрета простаты методом ПЦР в реальном времени или бактериологический анализ спермы. Для клинической картины был характерен повышенный уровень АСАТ, диагностировалась азооспермия, олигозооспермия или криптозооспермия. Пациентам,

как правило, назначали монотерапию препаратом Лонгидаза®. Через три – пять инъекций проводили контрольный анализ (посев) секрета простаты или эякулята. При контрольном обследовании количество АСАТ в спермальной жидкости и адгезированной на сперматозоидах было в пределах нормы. Отмечалось улучшение качественных показателей спермограммы (в том числе нормализация вязкости эякулята, увеличение количества сперматозоидов категории А и В, уменьшение количества патологических форм сперматозоидов, исчезновение агглютинации и агрегации сперматозоидов, нормализация рН). Это повышало вероятность наступления беременности как естественным образом, так и в программе вспомогательных репродуктивных технологий.

По мнению Д.Г. Почерникова, препарат Лонгидаза® может применяться при любых формах простатита:

- при категории I и II – совместно с антибактериальными препаратами;
- категории IIIA/IIIB – в виде монотерапии или в комбинации с альфа-адреноблокаторами;
- категории IV – в виде монотерапии или в комбинации с неантибактериальными препаратами.

Заключение

Лонгидаза (ООО «НПО Петровакс Фарм») – ферментный препарат, который содержит конъюгат высокоочищенного фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем. Гиалуронидаза улучшает проницаемость тканей, их трофику, повышает эластичность рубцово-измененных участков, способствует рассасыванию гематом. Действие гиалуронидазы направлено на гидролиз матрикса соединительной ткани.

Доказана эффективность использования препарата Лонгидаза® в лечении больных острым и хроническим простатитом. Препарат улучшает микроциркуляцию в очаге воспаления, оказывает выраженное противофиброзное, противовоспалительное, противотечное действие. На фоне терапии препаратом Лонгидаза® увеличивается биодоступность антибактериальных препаратов, снижается риск осложнения и рецидивов заболевания, улучшается функция предстательной железы. Препарат

Лонгидаза® уменьшает распространенность и плотность фиброзной ткани в предстательной железе – субстрата, обуславливающего дизурию и болевую симптоматику при хроническом простатите.

Лонгидаза® также считается высокоэффективным патогенетическим средством для лечения аутоиммунного мужского бесплодия на фоне хронического простатита. Доказано, что ее применение снижает частоту выявления АСАТ и повышает вероятность естественного зачатия или наступления беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. 🌐

¹⁵ Почерников Д.Г., Винокуров Е.Ю., Стрельников А.И., Яковлева Л.В. Опыт лечения аутоиммунного мужского бесплодия у пациентов с хроническим простатитом категории 4 // Урология. 2014. № 6. С. 75–81.

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



Первичная медицинская помощь
НМО – врачам общей практики
Переподготовка терапевтов

8–11 АПРЕЛЯ 2019 г.

Открыт прием заявок на публикацию тезисов

Конгресс состоится в Центре международной торговли, г. Москва, Краснопресненская наб., 12

Секретариат конгресса: info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

РЕКЛАМА

реклама



ЛОНГИДАЗА®
Бовгиалуронидаза азоксимер



ПОРВАВ С ФИБРОЗОМ, СНИМИТЕ ПРОБЛЕМУ ПРОСТАТИТА¹⁻⁵

СПОСОБСТВУЕТ:

- ⊗ **ПОВЫШЕНИЮ** БИОДОСТУПНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ¹
- ⊗ **УВЕЛИЧЕНИЮ** КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ²
- ⊗ **СНИЖЕНИЮ** ЧИСЛА РЕЦИДИВОВ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА³

Победитель в номинации «Препарат выбора для патогенетической терапии хронического простатита и предотвращения развития рецидивов» по версии Russian Pharma Awards 2018.

123022, Москва, ул. Красная Пресня, д. 22
Тел.: +7 (495) 730-75-45. Факс.: +7 (495) 730-75-60
e-mail: info@petrovax.ru, www.petrovax.ru,
www.longidaza.ru. Телефон горячей линии: +7 (495) 410-66-34

*этиологическое выздоровление (хламидии и/или микоплазмы после лечения методом ПЦР не обнаруживаются)

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лонгидаза; 2. Зайцев А.В., Ходырева Л.А., Дударева А.А., Пушкарь Д.Ю. «Современный взгляд на применение ферментных препаратов у больных хроническим простатитом». Клиническая дерматология и венерология, № 3, 2016; 3. Ходырева Л.А. Дударева, А.А., Карпов В. Лонгидаза в комплексной терапии хронического простатита; 4. Авдошин В.П., Михайликов Т.Г., Андрияшин М.И., Ольшанская Е.В., Пульбере С.А. « Оценка эффективности лечения больных хроническим простатитом препаратом Лонгидаза 3000 МЕ». Эффективная фармакотерапия в урологии № 4, 2010; 5. Баткаев Э.А., Урпин М.В. « Совершенствование комплексной терапии хронического бактериального простатита» «Вестник постдипломного медицинского образования» № 1, 2016;

Информация для специалистов. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией. Реклама. ЛСР — 002940/07 от 01.10.2007 г., ЛС — 000764 от 07.06.2010 г.
Лонгидаза_Рекламный модуль_Урология_8-19

 **НПО ПЕТРОВАКСФАРМ**
Препараты будущего – сегодня