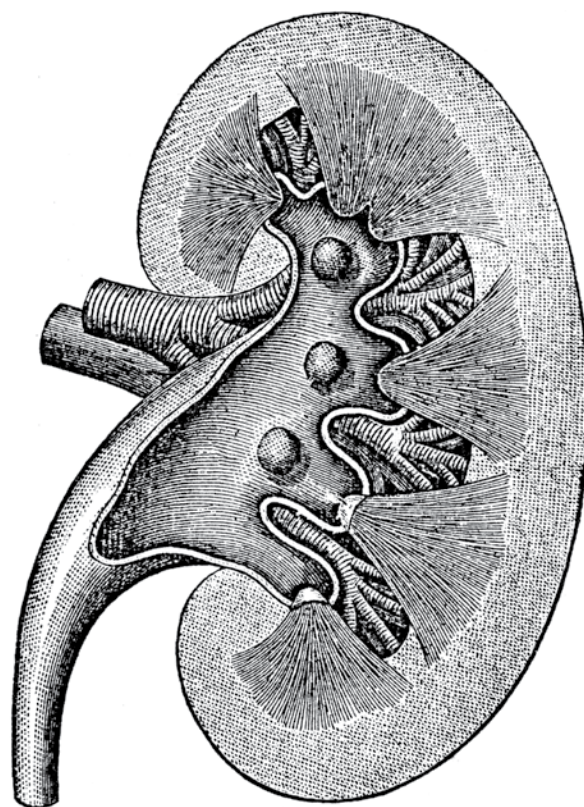
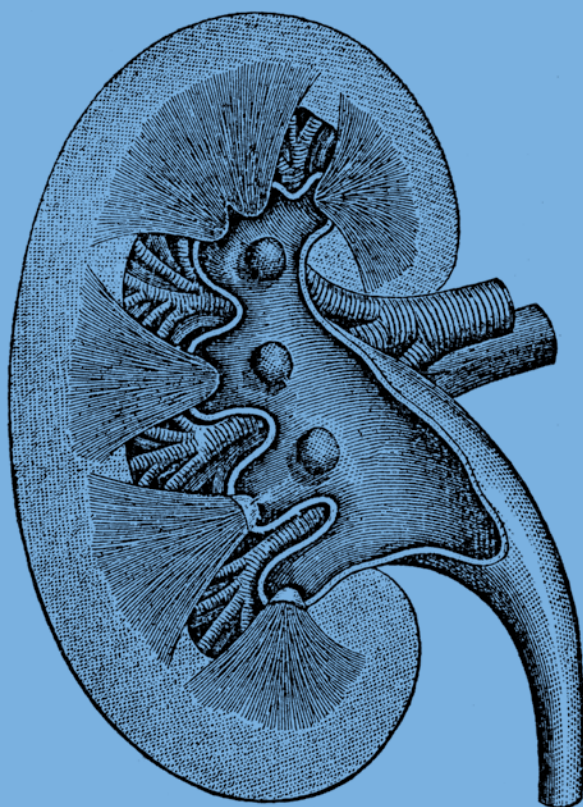


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **17** ТОМ 17
2021



УРОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ №2

Взаимосвязь дефицита цинка у больных хроническим бактериальным простатитом с нарушениями оксидативного баланса в предстательной железе

6

Эффективность и безопасность уратснижающей терапии при гиперурикемии у больных со сниженной функцией почек

16

Эффективный подход к лечению пациентов с гиперактивным мочевым пузырем и недержанием мочи

32



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Аденурик®

фебуксостат

< 360
МКМОЛЬ/Л

Сывороточную концентрацию мочевой кислоты следует поддерживать на уровне ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) на протяжении всей жизни¹



Не рекомендуется

Лечение пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью препаратом Аденурик® не рекомендуется.²

1. Richette, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14 [Epub ahead of print].
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-130120.

Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®. Фармакодинамика: в результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. **Показания к применению:** Хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч., в анамнезе). Лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической химиотерапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью (10–15 баллов); почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин); детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** печеночная недостаточность средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью (7–9 баллов); аллергические реакции в анамнезе; ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность; заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном; состояния после трансплантации органов; синдром Леша-Нихана. **Побочное действие:** Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов с подагрой при применении фебуксостата являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, тошнота, головная боль, кожная сыпь и отеки. **Особые указания:** Применение препарата Аденурик® не рекомендуется у пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью. Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Аденурик® ЛП-003746-130120. RU-ADE-01-2020-V2-print. Одобрено апрель 2020.

Реклама

Аденурик® является зарегистрированной торговой маркой Тейджин Лимитед, Токио, Япония.
ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 17.
Урология и нефрология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта
«Урология и нефрология»
А. РОДИОНОВА
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2021.
Volume 17. Issue 17.
Urology and Nephrology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager
‘Urology and Nephrology’
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELIANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.

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

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.

The information is available on the website www.umedp.ru.

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

Содержание

Клинические исследования

- О.И. БРАТЧИКОВ, П.А. ДУБОНОС, И.А. ТЮЗИКОВ
Особенности обмена цинка и его связь с оксидативным статусом предстательной железы у здоровых мужчин и больных хроническим бактериальным простатитом 6

Обзор

- М.С. ЕЛИСЕЕВ
Влияние аллопуринола и фебуксостата на почечную функцию у пациентов с гиперурикемией и хронической болезнью почек 16
- И.А. ТЮЗИКОВ, Д.В. КОНОВАЛОВ, О.И. БРАТЧИКОВ
Дефицит витамина D и инфекции нижних мочевых путей – есть ли патогенетические связи? 22

Медицинский форум

- Лечение пациентов с гиперактивным мочевым пузырем и симптомами нижних мочевых путей 32
- Феназалгин® в алгоритмах лечения СБМП/ИЦ и бактериального цистита 40
- Взгляд клинициста и фармаколога на оптимальную терапию простатита 46
- Оценка эффективности применения фитотерапии после дистанционной ударно-волновой уретеролитотрипсии 50
- Актуальные и спорные вопросы воспалительных заболеваний нижних мочевых путей 54
- Минерально-костные нарушения при хронической болезни почек 68

Contents

Clinical Studies

- O.I. BRATCHIKOV, P.A. DUBONOS, I.A. TYUZIKOV
Features of Zinc Metabolism and its Relationship with the Oxidative Status of the Prostate Gland in Healthy Men and Patients with Chronic Bacterial Prostatitis

Review

- M.S. YELISEYEV
Influence of Allopurinol and Febuxostat on Renal Function in Patients with Hyperuricemia and Chronic Kidney Disease
- I.A. TYUZIKOV, D.V. KONOVALOV, O.I. BRATCHIKOV
Vitamin D Deficiency and Lower Urinary Tract Infections – Are There Pathogenetic Links?

Medical Forum

- Treatment of Patients with Overactive Bladder and Lower Urinary Tract Symptoms
- Phenazalgin® in Algorithms for the Treatment of BPS/IC and Bacterial Cystitis
- The Clinician's and Paharmacologist's View on Optimal Prostatitis Therapy
- Estimation of Phytotherapy Use After Remote Shock Wave Ureterolitotripsy
- Urgent and Controversial Issues of the Lower Urinary Tract Inflammatory Diseases
- Mineral-bone Disorders in Chronic Kidney Disease



XXI 23–25
сентября 2021
**КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО
ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ**

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



WWW.CONGRESS-ROU.RU

Реклама

Организаторы:



При поддержке:



eau



¹ Курский
государственный
медицинский
университет

² Медицинский центр
«Тандем-Плюс»,
Ярославль

Особенности обмена цинка и его связь с оксидативным статусом предстательной железы у здоровых мужчин и больных хроническим бактериальным простатитом

О.И. Братчиков, д.м.н., проф.¹, П.А. Дубонос¹, И.А. Тюзиков, к.м.н., проф.²

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

Для цитирования: Братчиков О.И., Дубонос П.А., Тюзиков И.А. Особенности обмена цинка и его связь с оксидативным статусом предстательной железы у здоровых мужчин и больных хроническим бактериальным простатитом // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 17. С. 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-17-6-14

Цель – изучить возможные корреляции системного (в сыворотке крови) и локального (в секрете предстательной железы) уровней цинка и их связь с показателями оксидативного баланса предстательной железы у здоровых мужчин и больных хроническим бактериальным простатитом (ХБП).

Материал и методы. Обследовано 90 больных ХБП в возрасте 24–46 лет (средний возраст – 38,2 ± 1,4 года) (основная группа) и 30 клинически здоровых мужчин контрольной группы в возрасте 20–45 лет (средний возраст – 35,5 ± 1,5 года), у которых проведено комплексное обследование, включавшее в себя сбор жалоб и анамнеза, анкетирование по опроснику CPSI-QL, общезыщительное, специальное урологическое, микробиологическое, лабораторное, сонографическое исследования по стандартным методикам. Для оценки характеристик оксидативного статуса предстательной железы выполняли различные биохимические исследования секрета предстательной железы (уровень активных форм кислорода и их активность, уровень диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, активность супероксиддисмутазы (СОД)). В обеих группах у всех обследуемых определяли уровни цинка в сыворотке крови и секрете предстательной железы. Статистическую обработку выполняли в программах Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Результаты и их обсуждение. Частота абсолютного сывороточного дефицита цинка у здоровых мужчин составила 10,0%, а в группе больных ХБП – 28,9%, то есть достоверно в 2,89 раза больше ($p < 0,05$). Частота абсолютного дефицита простатического цинка у больных ХБП составила 41,1%, что достоверно в 2,5 раза больше, чем у здоровых мужчин контрольной группы (16,7%; $p < 0,05$). У здоровых мужчин выявлена статистически достоверная слабая положительная корреляционная связь между уровнями цинка в сыворотке крови и секрете предстательной железы ($r = 0,156$; $n = 30$; $p = 0,001$), которая в диапазоне субнормальных значений (< 543 мкг/л) и нижнего терциля нормальных референсных значений сывороточного уровня цинка (543–738 мкг/л) оказалась статистически более сильной ($r = 0,204$; $n = 7$; $p = 0,001$). У больных ХБП в указанном диапазоне сывороточных концентраций цинка (субнормальный и нижний терциль нормальных референсных значений) выявлена статистически достоверная умеренная положительная корреляционная связь ($r = 0,345$; $n = 37$; $p = 0,001$), а также достоверная умеренная положительная связь между уровнем цинка в секрете предстательной железы и активностью простатической СОД ($r = 0,389$; $n = 90$; $p = 0,001$).

Заключение. Дефицит цинка у больных ХБП ассоциируется с более выраженными нарушениями оксидативного баланса в предстательной железе. Наиболее достоверным и чувствительным методом оценки дефицита цинка у больных ХБП следует считать его непосредственное определение в секрете предстательной железы.

Ключевые слова: хронический бактериальный простатит, окислительный стресс, оксидативные нарушения, цинк, дефицит цинка, супероксиддисмутаза, корреляционные связи



Введение

Цинк является одним из ключевых микроэлементов, обеспечивающих нормальный гомеостаз организма человека. Общее содержание цинка в организме человека невелико и составляет в среднем 1,5–3,0 г [1, 2]. Цинк является наиболее распространенным микроэлементом в клетках и необходим для огромного количества каталитических, структурных и регуляторных физиологических процессов. Он входит в состав или поддерживает активность около 100 внутриклеточных ферментов, катализирующих ключевые этапы синтеза ДНК и РНК [3]. Цинк вовлечен практически во все этапы созревания клеток, поэтому он выступает природным регулятором процессов деления, дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток. Кроме того, цинк обладает способностью стабилизировать мембраны клеток, а также оказывать иммуномодулирующее действие на Т-В-клеточную систему иммунитета. Дополнительно цинк активирует биосинтез витаминов С и группы В [4].

В мужском организме наибольшие запасы цинка сосредоточены в предстательной железе. Так, у мужчин в простате концентрация цинка в семь раз больше, чем в других тканях, и примерно в 500 раз больше, чем в плазме крови [5, 6], поэтому цинк играет одну из ключевых ролей в функционировании мужской половой и репродуктивной систем, так как обеспечивает стабилизацию хроматина ДНК сперматозоидов и выраженную бактерицидную функцию простатического секрета (участвует в синтезе цинк-белкового антибактерицидного простатического комплекса) [7]. Значительная часть цинка в клетках предстательной железы входит в состав цинк-зависимой супероксиддисмутазы (Zn-SOD), которая является одним из трех ключевых специализированных ферментов антиоксидантной системы защиты (АОСЗ) всех клеток, противостоящих окислительному стрессу, поэтому в предстательной железе цинк выступает еще и как естественный антиоксидант [8, 9]. С возрастом концентрация цинка в предстательной железе и ее секрете существенно снижается, что ассоциируется с возрастными нарушениями репродуктивной функции мужчин и повышением частоты заболеваний предстательной железы, в том числе хроническим бактериальным простатитом (ХБП) [10, 11].

В клиничко-экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что, с одной стороны, при ХБП клетки предстательной железы теряют способность накапливать цинк, а с другой – наличие инфекции в предстательной железе ассоциируется с более низким содержанием цинка и цинк-пептидного комплекса в секрете предстательной железы, что позволило предположить наличие достоверных двусторонних связей между дефицитом цинка и риском инфицирования предстательной железы и развития ХБП [12–15].

В рутинной клинической практике урологи применяют различные препараты цинка, однако такая терапия чаще всего проводится эмпирически, «всле-

пую», без соответствующих лабораторных определений уровня цинка в сыворотке крови и секрете предстательной железы у конкретного пациента. В доступной литературе мы не нашли данных о диагностической ценности и чувствительности определения цинка в разных биологических средах, остаются неизвестными корреляционные связи между сывороточными и простатическими уровнями цинка у здоровых мужчин и у больных ХБП, а также влияние цинка на оксидативный баланс в предстательной железе. Все это предопределило выбор цели исследования, которая нам представляется актуальной.

Цель исследования – изучить возможные корреляции системного (в сыворотке крови) и локального (в секрете предстательной железы) уровней цинка и их связи с показателями оксидативного баланса предстательной железы у здоровых мужчин и больных ХБП.

Материал и методы

Обследовано 90 больных ХБП в возрасте 24–46 лет (средний возраст – $38,2 \pm 1,4$ года) (основная группа) и 30 клинически здоровых мужчин в возрасте 20–45 лет (средний возраст – $35,5 \pm 1,5$ года), у которых в ходе комплексной диагностики была исключена какая-либо патология предстательной железы (контрольная группа).

Исследование носило текущий проспективный сплошной характер. Все мужчины в ходе исследования подвергались однотипному комплексному обследованию, а результаты обследования мужчин контрольной группы принимались в качестве референсных значений условной нормы изучаемых параметров.

Все пациенты, вошедшие в настоящее исследование и закончившие его, как и клинически здоровые мужчины контрольной группы, были предварительно информированы о целях и задачах исследования и заполнили информированное согласие на участие в данном исследовании и использование полученных результатов для научных целей.

Критерии включения в исследование:

- ✓ наличие клиничко-лабораторных критериев ХБП;
- ✓ отсутствие в анамнезе перенесенных хирургических операций или травм тазовой области и области промежности;
- ✓ отсутствие симптомов любого неврологического заболевания;
- ✓ отсутствие сахарного диабета 1-го или 2-го типа;
- ✓ отсутствие клиничко-лабораторных признаков инфекций, передающихся половым путем, на момент исследования;
- ✓ возраст мужчин до 50 лет.

Критерии исключения из исследования:

- ✓ наличие клиничко-сонографических признаков инфравезикальной обструкции любого генеза;
- ✓ наличие симптомов нижних мочевых путей (СНМП), характерных для гиперактивного мочевого пузыря;



- ✓ проводившаяся ранее чем три месяца назад терапия по поводу любых СНМП или хронической боли, не принесшая положительных результатов;
- ✓ прием медикаментов, способных воздействовать на мочевой пузырь и/или предстательную железу, в течение менее чем за шесть месяцев до начала исследования;
- ✓ имеющийся или подозреваемый рак предстательной железы (уровень общего простатспецифического антигена крови > 4 нг/мл).

У мужчин контрольной группы и больных ХБП основной группы проводили сбор жалоб и анамнеза, анкетирование по опроснику CPSI-QL, общездоровьесуровое, специальное урологическое, микробиологическое, лабораторное, сонографическое исследования по стандартным методикам. Для оценки характеристик оксидативного статуса предстательной железы выполняли биохимические исследования секрета предстательной железы в различных модификациях. Для определения уровня активных форм кислорода (АФК) в секрете предстательной железы использовали метод люминол-зависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ), а основными показателями данного метода были светосумма и максимальная амплитуда свечения, которые соответствовали уровню образования АФК [16–18]. Для оценки адекватности протекания окислительно-восстановительных реакций в секрете предстательной железы выполняли определение в нем уровня промежуточных продуктов (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) перекисного окисления липидов (ПОЛ) и оценивали активность одного из ключевых специализированных универсальных ферментов АОСЗ клеток – супероксиддисмутазы (СОД). Определение диеновых конъюгатов проводили по методике И.Д. Стальной (1977) [19]. Определение малонового диальдегида проводили спектрофлуориметрическим методом после реакции с тиобарбитуровой кислотой по методу И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили (1977) [20]. Активность СОД секрета предстательной железы определяли спектрофотометрическим методом по методике Н.Р. Mistra, I. Fridovich (1972) в модификации В.А. Костюка и соавт. (1990), основанным на опреде-

лении степени торможения реакции аутоокисления кверцетина, в связи с тем, что одним из промежуточных продуктов этой реакции является супероксидный анион-радикал [21]. Определение уровня цинка в сыворотке крови выполняли колориметрическим методом IFCC, основанным на образовании окрашенного комплексного соединения цинка с дитизоном [22, 23]. Содержание цинка в секрете предстательной железы определяли методом рентгенофлуоресцентного анализа, основанным на характеристическом спектре вторичного флуоресцентного излучения пробы, который возникает под действием более жесткого рентгеновского излучения, на портативном российском анализаторе серии МАК-6 (Санкт-Петербург) [24]. Статистическую обработку выполняли в программах Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для исследования взаимосвязи количественных признаков между собой определяли коэффициент корреляции Спирмена (r). Значение r интерпретировали следующим образом: < 0,25 – слабая корреляция; 0,26–0,75 – умеренная корреляция; > 0,75 – сильная корреляция. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых межгрупповых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. Статистически значимой для всех показателей считали общепринятую в медико-биологических исследованиях величину, равную $p < 0,05$ [25].

Результаты и их обсуждение

Результаты измерений уровней цинка в системном кровотоке (сывороточный цинк) и секрете предстательной железы (простатический цинк) представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, мужчины контрольной группы и больные основной группы демонстрировали различные тенденции уровней цинка в исследуемых биологических жидкостях. В контрольной группе только у 3/30 (10,0%) мужчин абсолютный уровень цинка сыворотки крови опускался ниже нижней границы общепопуляционного референса (< 543 мкг/л), достигая

Таблица 1. Содержание цинка в сыворотке крови и секрете предстательной железы у мужчин контрольной и основной групп исследования (среднее значение и 95% ДИ)

Исследуемый показатель	Референсные значения среднепопуляционной нормы	Контрольная группа (n = 30)	Основная группа (n = 90)
Содержание цинка в сыворотке крови, мкг/л	875 ± 56 (543–1130)	844 ± 35 (489–959)	720 ± 32*/** (376–957)
Содержание цинка в секрете предстательной железы, мкг/мл	590 ± 80 (380–800)	520 ± 53 (340–670)	395 ± 56*/** (280–600)

* Различие статистически достоверно при сравнении показателей основной и контрольной групп ($p < 0,05$).

** Различие статистически достоверно при сравнении показателей основной группы с референсными значениями среднепопуляционной нормы ($p < 0,05$).

Примечание. ДИ – доверительный интервал.



минимального значения 489 мкг/л. Еще у 4/30 (13,3%) мужчин контрольной группы абсолютные показатели содержания сывороточного цинка находились в пределах ниже-среднего терциля диапазона колебаний среднепопуляционных референсных значений (543–738 мкг/л), а у остальных 23/30 (76,7%) мужчин контрольной группы абсолютные значения показателей сывороточного цинка достоверно вписывались в средне-верхний терциль нормального диапазона колебаний среднепопуляционных референсных значений (738–1130 мкг/л). Несмотря на такую неоднородность контрольной группы в отношении абсолютных уровней сывороточного цинка, среднее значение уровня сывороточного цинка у мужчин контрольной группы составило 844 ± 35 мкг/л, что достоверно не отличалось от аналогичного показателя среднепопуляционной нормы ($p < 0,1$).

Таким образом, частота абсолютного дефицита сывороточного цинка у здоровых мужчин контрольной группы без ХБП составила 10,0%.

В основной группе абсолютный уровень цинка сыворотки крови опускался гораздо ниже нижней границы среднепопуляционного референса и абсолютных значений контрольной группы (< 543 мкг/л), достигая минимального значения 376 мкг/л, что имело место у 26/90 (28,9%) больных основной группы. Еще у 36/90 (40,0%) больных основной группы абсолютные значения уровней сывороточного цинка находились в пределах ниже-среднего терциля диапазона референсных значений среднепопуляционной нормы (543–738 мкг/л), у 21/90 (23,3%) больного абсолютные значения уровней сывороточного цинка находились в пределах среднего терциля диапазона референсных значений среднепопуляционной нормы (738–935 мкг/л), и только в 7/90 (7,8%) случаев пациенты с ХБП имели показатели уровня сывороточного цинка, соответствующие средне-верхнему терцилю диапазона референсных значений среднепопуляционной нормы (935–1130 мкг/л). Среднее значение уровня сывороточного цинка у больных основной группы составило 720 ± 32 мкг/л, что достоверно ниже аналогичных показателей как общепопуляционной нормы, так и контрольной группы ($p < 0,05$).

Таким образом, с точки зрения индивидуальных колебаний абсолютных значений уровней сывороточного цинка больные ХБП представляли собой более гетерогенную когорту с выраженной дисперсией данного признака по сравнению с показателями здоровых мужчин контрольной группы, а частота выявления абсолютного дефицита сывороточного цинка у больных ХБП составила 28,9%, что достоверно в 2,89 раза больше, чем в контрольной группе здоровых мужчин (10,0%; $p < 0,05$).

Абсолютное содержание цинка в секрете предстательной железы у мужчин контрольной группы колебалось в диапазоне 340–670 мкг/мл, составив в среднем 520 ± 53 мкг/мл, что достоверно не отличалось от референсных значений среднепопуляционной нормы (380–800 и 590 ± 80 мкг/мл соответственно; $p < 0,1$).

Однако при этом у трех мужчин контрольной группы (3/30, или 10,0%), продемонстрировавших наличие абсолютного дефицита сывороточного цинка, одновременно выявлялся аналогичный абсолютный дефицит цинка в секрете предстательной железы. Абсолютный дефицит цинка в секрете предстательной железы был также дополнительно выявлен еще у 2 из 4 (50,0%) мужчин контрольной группы с абсолютными значениями содержания сывороточного цинка в пределах ниже-среднего терциля диапазона референсных значений среднепопуляционной нормы (6,7%).

Таким образом, общая частота выявления абсолютного дефицита цинка в секрете предстательной железы у здоровых мужчин контрольной группы составила 16,7%.

У больных основной группы наблюдалась иная картина состояния обмена цинка в предстательной железе (табл. 2).

Как следует из табл. 2, абсолютный дефицит простатического цинка выявлен у 37/90 (41,1%) больных ХБП. Также обращал на себя внимание факт сравнительно большого удельного веса больных с концентрацией цинка в секрете предстательной железы в диапазоне нижнего терциля референсных значений среднепопуляционной нормы (28,9%). Еще у 24,4% больных ХБП индивидуальные значения концентрации простатического цинка достигали среднего терциля референсных показателей здоровых мужчин, и только у 5,6% больных ХБП значения концентрации простатического цинка достигали верхнего терциля референсных показателей здоровых мужчин, что отражало общую тенденцию к уменьшению содержания цинка в секрете предстательной железы в когорте больных ХБП по сравнению как со среднепопуляционными показателями, так и показателями здоровых мужчин контрольной группы без ХБП ($p < 0,05$).

В целом же с точки зрения индивидуальных колебаний абсолютных значений уровней простатического цинка больные ХБП представляли собой еще более гетерогенную когорту с более выраженной дисперсией данного признака по сравнению с колебаниями в них уровней сывороточного цинка, а также с показателями содержания простатического цинка у мужчин контрольной группы. При этом частота выявления абсолютного дефицита простатического цинка у больных ХБП составила 41,1%, что достоверно в 2,5 раза

Таблица 2. Распределение больных основной группы по содержанию цинка в секрете предстательной железы ($n = 90$)

Содержание цинка в секрете предстательной железы, мкг/мл	Количество больных	
	абс.	%
< 380 (абсолютный дефицит цинка)	37	41,1
380–520 (нижний терциль диапазона нормы)	26	28,9
521–660 (средний терциль диапазона нормы)	22	24,4
661–800 (верхний терциль диапазона нормы)	5	5,6
Всего	90	100,0



больше, чем у здоровых мужчин контрольной группы (16,7%; $p < 0,05$). В ходе выполнения исследования нами была предпринята попытка выявить наличие статистически достоверных корреляционных связей между концентрацией цинка в сыворотке крови (на системном уровне) и секрете предстательной железы (на локальном органном уровне) для выяснения диагностической ценности определения каждого из них при проведении диагностических мероприятий у здоровых мужчин и больных ХБП. Результаты исследования подобных корреляционных связей у мужчин контрольной группы представлены на рис. 1, из которого следует, что в целом у мужчин без ХБП имела место статистически достоверная слабая положительная корреляционная связь между уровнями цинка в сыворотке крови и секрете предстательной железы ($r = 0,156$; $n = 30$; $p = 0,001$). В диапазоне субнормальных значений (< 543 мкг/л) и нижнего терциля референсных значений сывороточного уровня цинка (543–738 мкг/л) данная корреляционная связь оказалась несколько более статистически сильной ($r = 0,204$; $n = 7$; $p = 0,001$), что, очевидно, отражало выявленный у пяти из семи здоровых мужчин (71,4%) с погранично низким уровнем сывороточного цинка

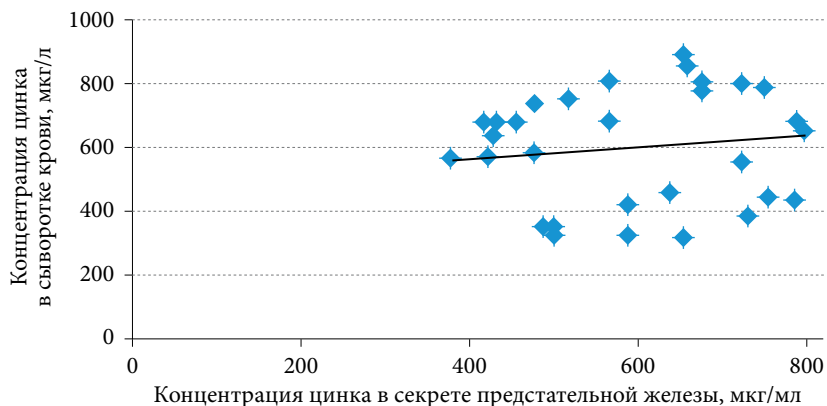


Рис. 1. Корреляционная связь между сывороточным и простатическим содержанием цинка у здоровых мужчин контрольной группы ($n = 30$)

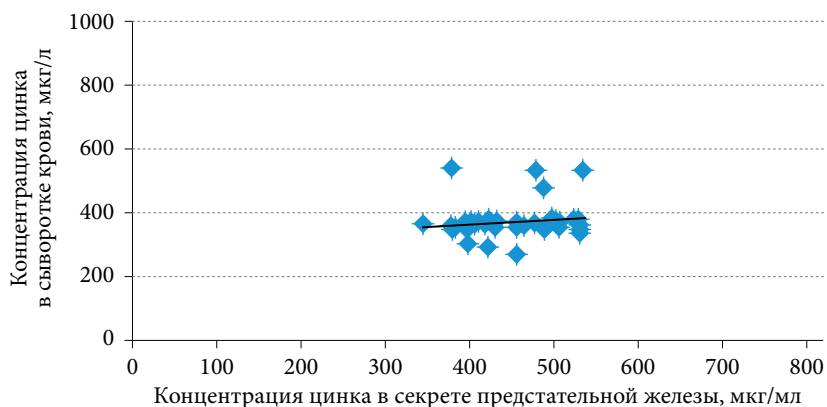


Рис. 2. Корреляционная связь между сывороточным и простатическим содержанием цинка у больных основной группы в нижнем терциле диапазона референсных значений ($n = 37$)

абсолютный его дефицит в секрете предстательной железы.

Результаты исследований корреляционных связей между сывороточным и простатическим уровнями цинка у здоровых мужчин позволили сделать вывод о том, что его определение в сыворотке крови для констатации факта достаточности или дефицита цинка в секрете предстательной железы в целом не является адекватным лабораторным тестом, так как нормальный (в диапазоне известных референсных значений нормы) уровень сывороточного цинка не исключает наличие его дефицита в секрете предстательной железы. Это, вероятно, связано с тем, что цинк является клеточно-тканевым микроэлементом, а его уровень в крови отражает наличие своеобразного «цинкового депо» в организме. Повышенная потребность цинк-зависимых клеток и тканей (а предстательная железа является органом, наиболее активно потребляющим цинк) в данном микроэлементе может сопровождаться ускоренным расходом сывороточного цинка, что и сопровождается снижением его уровня в крови. Таким образом, с определенной долей вероятности можно утверждать, что чем выше уровень сывороточного цинка, тем больше его запасы в организме и тем меньше он расходуется на метаболические нужды клеток и тканей, а следовательно, там имеет место его достаток.

Подтверждением подобного рода заключений можно рассматривать вышеописанные результаты исследования корреляционных связей, показавшие, что более высокую диагностическую ценность имеет не абсолютный уровень сывороточного цинка как таковой, а выявление прежде всего погранично низкого уровня сывороточного цинка (в диапазоне субнормальных значений (< 543 мкг/л) и нижнего терциля референсных значений сывороточного уровня цинка (543–738 мкг/л)), при котором у 71,1% мужчин контрольной группы одновременно был выявлен и дефицит простатического цинка ($p < 0,05$). Однако, как показали результаты исследования, таких мужчин в когорте здоровых обследуемых контрольной группы без ХБП оказалось немного – 5/30 человек, или 16,7% от общей численности контрольной группы. Все больные основной группы с абсолютным дефицитом сывороточного цинка (26 человек) и еще 11 больных с погранично низким уровнем сывороточного цинка в пределах нижнего терциля диапазона референсных среднепопуляционных значений демонстрировали одновременное наличие дефицита цинка в секрете предстательной железы, и между данными показателями выявлена статистически достоверная умеренная положительная корреляционная связь ($r = 0,345$; $n = 37$; $p = 0,001$) (рис. 2). При изучении взаимоотношений между показателями сывороточного и простатического цинка у больных основной группы в среднем и верхнем терцилях их референсных значений диапазона колебаний статистически достоверных корреляционных связей не выявлено ($p < 0,1$).



Поскольку выраженность связи между изучаемыми параметрами у больных основной группы оказалась статистически более сильной ($r = 0,345$; $n = 37$; $p = 0,001$), чем у мужчин контрольной группы ($r = 0,204$; $n = 7$; $p = 0,001$), в погранично низком диапазоне концентраций сывороточного цинка, был сделан вывод о том, что именно погранично низкий уровень сывороточного цинка у больных ХБП является наиболее чувствительным и объективным маркером, отражающим одновременное наличие у них простатического дефицита цинка с чувствительностью, практически равной 100%, в отличие от контрольной группы, в которой чувствительность этого показателя составила 71,1% ($p < 0,05$).

Таким образом, можно предположить, что у больных ХБП возникает физиологически повышенная потребность в цинке, что связано с его повышенным потреблением предстательной железой, в которой при ХБП у 41,1% больных развивается его простатический дефицит. Поэтому цинк не успевает накапливаться в крови, а активно поступает в предстательную железу, в связи с чем сохраняется его абсолютный или относительный дефицит в сыворотке крови до тех пор, пока не будут удовлетворены физиологические потребности предстательной железы. Очевидно, чем более низкий уровень сывороточного цинка выявляется у больных ХБП, тем более выраженный его дефицит одновременно имеет место в ткани предстательной железы. При этом достоверная корреляционная связь между содержанием цинка в сыворотке крови и секрете предстательной железы выявлена не для всех диапазонов референсных значений сывороточного цинка, а только для его абсолютно низкого (абсолютного сывороточного дефицита) и погранично низкого (в нижнем терциле диапазона колебаний нормальных значений) уровней в сыворотке крови.

Поэтому наиболее достоверным и значимым с диагностической точки зрения лабораторным маркером дефицита цинка у больных ХБП можно рассматривать прежде всего его концентрацию в секрете предстательной железы, а не в сыворотке крови. В этой связи далее при изучении корреляционных связей между оксидативным статусом предстательной железы и нарушениями обмена цинка у больных ХБП для статистической обработки использовали только результаты оценки уровней простатического (в секрете предстательной железы) цинка как наиболее объективного маркера обмена цинка у больных ХБП. Интегративная характеристика клинико-лабораторных параметров ХБП и показателей оксидативного статуса предстательной железы у больных ХБП после рандомизации в зависимости от уровней простатического цинка представлена в табл. 3.

Как следует из табл. 3, между контрольной и основной группами в целом, а также двумя группами сравнения после рандомизации по отдельности имели место статистически достоверные различия по основным клиническим характеристикам ХБП (оценка выраженности симптомов, общая оценка симптомов, индекс

боли, индекс качества жизни; $p < 0,05$), однако при этом обе группы рандомизации по наличию/отсутствию простатического дефицита цинка между собой в клиническом плане достоверно не различались ($p < 0,1$). Несмотря на то что больные ХБП с простатическим дефицитом цинка демонстрировали более высокий уровень лейкоцитоза секрета предстательной железы, статистически достоверных различий между обеими группами рандомизации также не было выявлено, скорее всего, за счет выраженной исходной дисперсии изучаемого параметра в основной группе в целом до рандомизации, поэтому в данном случае, очевидно, можно говорить лишь о тенденции к повышению лейкоцитоза секрета предстательной железы у цинк-дефицитных больных с ХБП по сравнению с больными, не имевшими простатического дефицита цинка ($p < 0,1$).

После рандомизации основной группы выявлено, что секреторная функция предстательной железы у больных ХБП с дефицитом простатического цинка достоверно хуже, чем в целом в основной группе больных и у больных ХБП без дефицита простатического цинка ($p < 0,05$). Об этом свидетельствовали результаты выявления низкого (0+) уровня лецитиновых зерен в секрете предстательной железы, который был диагностирован у 72,9% больных с дефицитом простатического цинка и только у 61,1% больных в целом в основной группе и 52,8% больных без дефицита простатического цинка соответственно ($p < 0,05$).

Наиболее интересные результаты были получены при анализе особенностей оксидативного статуса предстательной железы у больных ХБП в зависимости от простатического уровня цинка у них. Согласно данным табл. 3, уровень свободнорадикальной агрессии в секрете предстательной железы у больных ХБП (оцененный по данным ЛЗХЛ, отражавшей количество и активность АФК в простатическом секрете) оставался достоверно более высоким, чем в контрольной группе здоровых мужчин ($p < 0,05$), но при этом не зависел от исходного уровня цинка в секрете предстательной железы.

Исследование процессов ПОЛ в секрете предстательной железы позволило установить, что при отсутствии достоверных различий в простатических концентрациях промежуточных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов) у больных ХБП с простатическим дефицитом цинка, в отличие от больных ХБП без такового, имело место существенное и статистически достоверное повышение в секрете предстательной железы концентрации малонового диальдегида, превышавшей таковую в среднем на 10,7% для основной группы в целом и на 9,2% для группы рандомизации без простатического дефицита цинка ($p < 0,05$).

Полученные результаты избыточности биохимических реакций ПОЛ, по нашему мнению, отражали не столько более выраженную степень свободнорадикальной агрессии (поскольку не имелось достоверных различий между уровнем и активностью АФК в обеих группах рандомизации, о чем было сказано ранее), сколько



Таблица 3. Интегративная характеристика клиничко-лабораторных параметров ХБП и показателей оксидативного статуса предстательной железы в зависимости от уровней простатического цинка (среднее значение и 95% ДИ)

Изучаемый показатель	Контрольная группа (n = 30)	Основная группа вне зависимости от уровней цинка (общие показатели) (n = 90)	Основная группа с дефицитом простатического цинка (n = 37)	Основная группа без дефицита простатического цинка (n = 53)
Оценка выраженности симптомов, баллы	0,86 ± 0,1 (0–1)	8,5 ± 2,1* (5–17)	9,9 ± 1,2* (8–12)	8,1 ± 0,5* (5–10)
Общая оценка симптомов, баллы	0,61 ± 0,1 (0–1)	12,2 ± 2,1* (9–27)	14,1 ± 0,7* (12–18)	12,1 ± 0,6* (11–17)
Индекс боли, баллы	0,67 ± 0,2 (0–1)	4,9 ± 1,6* (6–14)	5,8 ± 0,8* (7–12)	4,1 ± 0,8* (3–9)
Индекс качества жизни, баллы	0,62 ± 0,2 (0–1)	3,3 ± 0,8* (2–5)	3,7 ± 0,4* (3–5)	3,1 ± 0,8* (2–4)
Лейкоцитоз секрета предстательной железы, ед. в поле зрения	6,5 ± 1,5 (0–10)	38,8 ± 10,2* (15–60)	45,2 ± 4,2* (42–60)	35,8 ± 5,3* (20–40)
Количество лецитиновых зерен в поле зрения	Умеренное количество у 27/30 (90,0%) Сниженное количество у 3/30 (10,0%)	Умеренное количество у 35/90 (38,9%)* Сниженное количество у 55/90 (61,1%)*/**	Умеренное количество у 10/37 (27,1%)* Сниженное количество у 27/37 (72,9%)*/**	Умеренное количество у 25/53 (47,2%)* Сниженное количество у 28/53 (52,8%)*/**
Тест кристаллизации секрета предстательной железы	Положительный у 26/30 (86,7%)	Положительный у 31/90 (34,4%)*	Положительный у 12/37 (32,4%)*	Положительный у 19/53 (35,8%)*
Светосумма простатического секрета, отн. ед.	1,35 ± 0,14 (1,11–1,78)	8,51 ± 0,35* (4,89–7,43)	8,33 ± 0,54* (4,89–7,32)	8,73 ± 0,23* (5,22–7,43)
Максимальная амплитуда свечения простатического секрета, отн. ед.	0,6 ± 0,1 (0,4–0,8)	2,1 ± 0,4* (0,9–2,8)	2,4 ± 0,3* (1,2–2,8)	2,0 ± 0,6* (0,9–2,4)
Диеновые конъюгаты простатического секрета, нмоль/мл	8,2 ± 1,5 (4,5–10,1)	12,5 ± 1,2* (8,4–15,7)	13,5 ± 0,8* (10,2–15,7)	11,5 ± 0,6* (8,4–13,7)
Малоновый диальдегид простатического секрета, нмоль/мл	0,56 ± 0,04 (0,50–0,62)	0,75 ± 0,03*/** (0,56–0,87)	0,83 ± 0,02*/** (0,64–0,87)	0,76 ± 0,02* (0,56–0,82)
Активность СОД простатического секрета, усл. ед/мл	42,19 ± 2,14 (35,43–50,23)	78,34 ± 8,25* (63,56–92,55)	64,15 ± 1,15* (63,56–68,33)	77,14 ± 3,25* (69,52–92,55)

* Различия статистически достоверны при сравнении показателей всех групп сравнения с соответствующими показателями контрольной группы, но не между собой (p < 0,05).

** Различия статистически достоверны при сравнении показателей между группами рандомизации и контрольной группой (p < 0,05).

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

снижение природной резистентности предстательной железы к окислительному стрессу при наличии сопутствующего простатического дефицита цинка. Подтверждением данного положения стали результаты исследования активности СОД секрета предстательной железы, представленные в табл. 3, которые выявили статистически достоверно более низкий (на 20,2%) уровень активности данного ключевого антиоксидантного фермента у больных ХБП с простатическим дефици-

том цинка по сравнению с больными ХБП с нормальным уровнем цинка в секрете предстательной железы (p < 0,05). Снижение активности СОД в данном контексте мы рассматривали как проявление функциональной недостаточности природной АОСЗ предстательной железы в условиях персистирующего простатического дефицита цинка, в связи с чем процессы ПОЛ протекали не до конца и в клетках железы в избыточном количестве накапливались промежуточные продукты ПОЛ



(малоновый диальдегид), что представлялось важными механизмами патологического окислительного стресса предстательной железы, опосредующего негативное влияние микробного фактора на ее морфофункциональный гомеостаз.

При изучении возможных корреляционных связей была установлена достоверная умеренная положительная связь между концентрацией цинка и активностью СОД в секрете предстательной железы ($r = 0,389$; $n = 90$; $p = 0,001$), что отражало физиологическую роль цинка как мощного естественного антиоксиданта (рис. 3).

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало достоверно более высокую частоту дефицита цинка (как в сыворотке крови, так и в секрете предстательной железы) у больных ХБП по сравнению с популяцией здоровых мужчин. При этом концентрация цинка в секрете предстательной железы достоверно предопределяет активность одного из ключевых специализированных ферментов антиоксидантной системы защиты органа – СОД, что подтверждает критическую физиологическую роль цинка как природного простатического антиоксиданта и позволяет рассматривать лабораторную диагностику дефицита цинка и последующую цинк-заместительную терапию как эффективные лечебно-диагностические опции по улучшению результатов лечения ХБП. С учетом отсутствия достоверных корреляционных связей между уровнями сывороточного и простатического цинка в пределах всего диапазона их референсных значений, а также ввиду особенностей

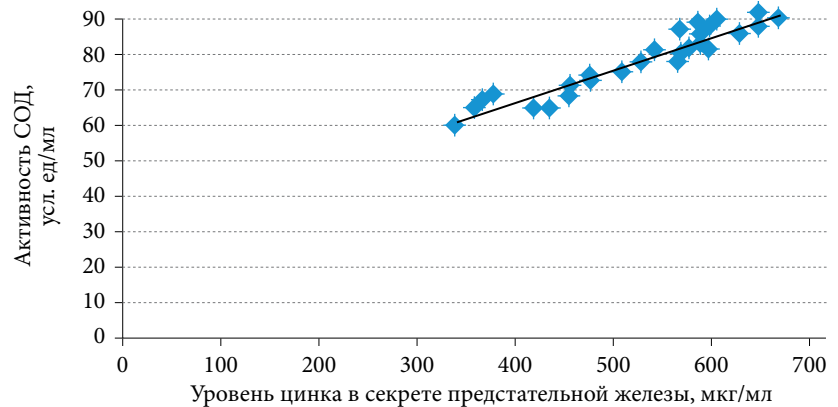


Рис. 3. Корреляционная связь между концентрацией цинка и активностью супероксиддисмутазы (СОД) в секрете предстательной железы у больных ХБП ($n = 90$)

клеточной физиологии и биохимии цинка, наиболее точным, оптимальным и более информативным для рутинной клинической практики тестом выявления дефицита цинка является его определение непосредственно в секрете предстательной железы у всех первичных больных ХБП, которое одновременно должно использоваться и как метод лабораторного мониторинга проводимой компенсации дефицита цинка вплоть до его ликвидации. Таким образом, современная фармакотерапия препаратами цинка у больных ХБП не должна носить эмпирический и хаотический характер, а основываться на персонализированной и адекватной лабораторной диагностике. ☺

Литература

1. Халиуллина С.В. Клиническое значение дефицита цинка в организме ребенка (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6. № 3. С. 72–78.
2. Miyata S. Zinc deficiency in the elderly // Nihon Ronen Igakkai Zasshi. 2007. Vol. 44. № 6. P. 677–689.
3. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. С. 216.
4. Циммерманн М. Микроэлементы в медицине (по Бургерштайну). М.: Арнебия, 2006. 288 с.
5. Costello L.C., Feng P., Milon B. et al. Role of zinc in the pathogenesis and treatment of prostate cancer: critical issues to resolve // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2004. Vol. 7. № 2. P. 111–117.
6. Costello L.C., Franklin R.B., Feng P. Mitochondrial function, zinc, and intermediary metabolism relationships in normal prostate and prostate cancer // Mitochondrion. 2005. Vol. 5. № 3. P. 143–153.
7. Alshahran S., McGill J., Agarwal A. Prostatitis and male infertility // J. Reprod. Immunol. 2013. Vol. 100. № 1. P. 30–36.
8. Саяпина И.Ю., Целуйко С.С. Окислительный стресс в предстательной железе на этапах адаптации организма к низким сезонным температурам // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 106. № 7. С. 31–34.
9. Pechenino A.S., Brown T.R. Superoxide dismutase in the prostate lobes of aging Brown Norway rats // Prostate. 2006. Vol. 66. № 5. P. 522–535.
10. Elzanaty S. Association between age and epididymal and accessory sex gland function and their relation to sperm motility // Arch. Androl. 2007. Vol. 3. № 53. P. 149–156.
11. Franklin R.B., Costello L.C. Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers // Arch. Biochem. Biophys. 2007. Vol. 463. № 2. P. 211–217.
12. Cho Y.H., Lee S.J., Lee J.Y. et al. Antibacterial effect of intraprostatic zinc injection in a rat model of chronic bacterial prostatitis // Int. J. Antimicrob. Agents. 2002. Vol. 19. № 6. P. 576–582.
13. Zaichick V.Y., Sviridova T.V., Zaichick S.V. Zinc concentration in human prostatic fluid: normal, chronic prostatitis, adenoma and cancer // Int. Urol. Nephrol. 1996. Vol. 28. № 5. P. 687–694.



14. Zhao J., Wu Q., Hu X. et al. Comparative study of serum zinc concentrations in benign and malignant prostate disease: a systematic review and meta-analysis // Sci. Rep. 2016. № 6. P. 25778.
15. Cui D., Han G., Shang Y. et al. The effect of chronic prostatitis on zinc concentration of prostatic fluid and seminal plasma: a systematic review and meta-analysis // Curr. Med. Res. Opin. 2015. Vol. 31. № 9. P. 1763–1769.
16. White E., Bursley M. Chemiluminescence of luminol: the chemical reaction // J. Am. Chem. Soc. 1964. Vol. 86. № 6. P. 940–941.
17. Faulkner K., Fridovich I. Luminol and lucigenin as detectors for O₂ // Free Radic. Biol. Med. 1993. Vol. 15. № 4. P. 447–451.
18. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: Изд-во ВНИРО, 1995. 219 с.
19. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 63–64.
20. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 66–68.
21. Костюк В.А., Потапов А.Н., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопросы медицинской химии. 1990. Т. 36. № 2. С. 88–91.
22. Сендел Е.Б. Колориметрические методы определения следов металлов. М.: Мир, 1964. 899 с.
23. Шачнева Е.Ю., Зухайраева А.С. Основные методы определения цинка // Астраханский вестник экологического образования. 2015. Т. 2. № 32. С. 122–124.
24. Бекман И.Н. Радиационная и ядерная медицина: физические и химические аспекты. Радиохимия. Том 7: учебное пособие. МО, Щёлково: Издатель Мархотин П.Ю., 2012. 400 с.
25. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с.

Features of Zinc Metabolism and Its Relationship with the Oxidative Status of the Prostate Gland in Healthy Men and Patients with Chronic Bacterial Prostatitis

O.I. Bratchikov, PhD, Prof.¹, P.A. Dubonos¹, I.A. Tyuzikov, PhD, Prof.²

¹ Kursk State Medical University

² Medical Center 'Tandem-Plus', Yaroslavl

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

Purpose: to study possible correlations of systemic (in blood serum) and local (in prostate secretions) zinc levels and their relationship with indicators of prostate oxidative balance in healthy men and patients with chronic bacterial prostatitis (CBP).

Material and methods. A total of 90 CBP patients aged 24–46 years (mean age 38.2 ± 1.4 years) (main group) and 30 clinically healthy men of the control group aged 20–45 years (mean age 35.5 ± 1.5 years), who underwent a complex examination, which included the collection of complaints and anamnesis, a questionnaire on the CPSI-QL questionnaire, general physical, special urological, microbiological, laboratory, sonographic studies using standard methods. To assess the characteristics of the oxidative status of the prostate, various biochemical studies of the prostate fluid (level of active forms of oxygen (ROS) and their activity, the level of diene conjugates, malonic dialdehyde, activity of superoxide dismutase (SOD)) were performed. In both groups, all levels of zinc in the blood serum and in the prostate fluid were determined. Statistical processing was performed in Microsoft Excel-2007 and Statistica 6.0 (StatSoft, USA).

Results and its discussion. The incidence of absolute serum zinc deficiency in healthy men was 10.0%, and in the CBP group it was 28.9%, ie, significantly 2.89 times greater ($p < 0.05$). The absolute deficit of prostatic zinc in CBP patients was 41.1%, which is significantly 2.5 times higher than in healthy men in the control group (16.7%, respectively, $p < 0.05$). In healthy men a statistically significant weak positive correlation was found between serum zinc level and prostatic zinc level ($r = 0,156$; $n = 30$; $p = 0,001$), which in the range of subnormal values ($< 543 \mu\text{g/l}$) and lower the serum levels of zinc ($543\text{--}738 \mu\text{g/l}$) were found to be statistically more severe ($r = 0.204$, $n = 7$, $p = 0.001$). In patients with CBP, a statistically significant moderate positive correlation ($r = 0.345$, $n = 37$, $p = 0.001$) was also found in this range of serum zinc concentrations (subnormal and lower tertile of reference values of the norm), as well as a reliable moderate positive relationship between zinc level and prostatic SOD activity in the prostate fluid ($r = 0.389$, $n = 90$, $p = 0.001$).

Conclusion. Zinc deficiency in patients with CBP is associated with more pronounced disorders of the oxidative balance in the prostate gland. The most reliable and sensitive method for assessing zinc deficiency in patients with CBP should be considered as a direct definition in the secretion of the prostate.

Key words: chronic bacterial prostatitis (CBP), oxidative stress, oxidative disorders, zinc, zinc deficiency, superoxide dismutase (SOD), correlation links



8-11 СЕНТЯБРЯ / ФОРМАТ ГИБРИДНЫЙ

XXXI ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ RARU

«РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА»

ТРАДИЦИОННО БУДУТ ОБСУЖДАТЬСЯ ТАКИЕ ВОПРОСЫ, КАК:

- Женское бесплодие: диагностика и лечение
- Беременность и здоровье детей после ВРТ
- Эндометрий и имплантация эмбриона
- Подготовка к ВРТ
- Донорство гамет, эмбрионов и суррогатное материнство
- Риски и осложнения ВРТ
- Стимуляция яичников
- Мужское бесплодие: диагностика и лечение
- Эндоскопия в репродуктивной медицине
- Культивирование и селекция гамет и эмбрионов
- Сохранение и восстановление фертильности при онкологических заболеваниях
- Психологические аспекты лечения бесплодия
- Криоконсервация и хранение репродуктивного материала
- Правовые и организационные аспекты ВРТ
- Генетические аспекты бесплодия
- Преимплантационная генетическая диагностика
- Эндометриоз и бесплодие
- Экология и репродуктивная функция
- Фармакотерапия в репродуктивной медицине
- Новые технологии в репродукции
- COVID-19 и репродуктивное здоровье

conf.rahr.ru

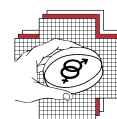
Организаторы:



Российская ассоциация
репродукции
человека



Международная федерация
обществ фертильности
(IFFS)



Журнал
«Проблемы
репродукции»



Международная
федерация
акушеров-
гинекологов (FIGO)

Технический организатор



Московское
конгрессное бюро

Реклама



Влияние аллопуринола и фебуксостата на почечную функцию у пациентов с гиперурикемией и хронической болезнью почек

М.С. Елисеев

Адрес для переписки: Максим Сергеевич Елисеев, elicmax@rambler.ru

Для цитирования: Елисеев М.С. Влияние аллопуринола и фебуксостата на почечную функцию у пациентов с гиперурикемией и хронической болезнью почек // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 17. С. 16–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-17-16-20

Гиперурикемия (ГУ) и подагра часто сопутствуют хронической болезни почек (ХБП), оказывая негативное влияние на почечную функцию. В последнее десятилетие предпринимаются попытки лекарственной коррекции ГУ у больных со сниженной функцией почек с целью замедления прогрессирования почечной недостаточности. Наиболее широко используемыми уратснижающими препаратами с подтвержденной в исследованиях эффективностью и безопасностью у пациентов с ХБП являются аллопуринол и фебуксостат. Цель обзора – рассмотреть основные исследования по применению аллопуринола и фебуксостата у пациентов с ХБП, а также сопоставить данные о сравнительной эффективности этих препаратов в отношении влияния на функцию почек.

Ключевые слова: гиперурикемия, мочевая кислота, хроническая болезнь почек, фебуксостат, аллопуринол

Взаимосвязь между функцией почек и гиперурикемией (ГУ) известна давно: с одной стороны, снижение функции почек приводит к снижению экскреции мочевой кислоты (МК), с другой – ее повышенный уровень способствует развитию и прогрессии хронической болезни почек (ХБП) [1]. Среди возможных механизмов реализации патогенного влияния ГУ на функцию почек – свойственное индуцированному кристаллами МК и собственно ГУ иммунное воспаление [2], активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [3], опосредованный ГУ и высокой активностью ксантиноксидазы оксидантный стресс [4], пролиферация гладкомышечных клеток сосудов с исходом в гломерулосклероз и интерстициальный фиброз [5], эндотелиальная дисфункция [6]. Например, сравнение результатов гистологического исследования биоптатов почек у пациентов с клинически значимым снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) показало, что при сывороточном уровне МК > 7,2 мл, независимо от других факторов (артериальная гипертензия, возраст, пол, сахарный диабет (СД), собственно выраженность снижения СКФ), возрастал риск развития артериолопатии, характеризующейся утолщением стенок и гиалинозом почечных сосудов [7].

Недавние крупные популяционные исследования показали, что повышенный уровень МК сыворотки является мощным независимым предиктором снижения СКФ [8], причем эта связь сохраняется даже в присутствии СД, другого сильнейшего нефропатогенного фактора [9].

Несколько датированных началом XXI в. фундаментальных исследований на животных, продемонстрировавших изменение почечной гемодинамики, гломерулярной гипертрофии, повышение артериального давления (АД) в условиях ГУ и редукцию указанных изменений при назначении ингибиторов ксантиноксидазы, стали базой для попыток практического применения лекарственной коррекции ГУ у пациентов с ХБП [10, 11].

В одной из подобных работ у подопытных крыс вызывали ГУ, включая в их рацион большое количество фруктозы, в группе сравнения такое питание дополняли фебуксостатом, в группах контроля животные получали либо стандартное, не обогащенное фруктозой питание либо с фебуксостатом, который назначался в период с 4-й по 8-ю неделю наблюдения, либо без него [12]. Индукция ГУ приводила к повышению внутривисочечного давления, гипертриглицеридемии и гипер-

инсулинемии, тогда как в группе крыс, параллельно получавших фебуксостат, снижение сывороточного уровня МК отождествлялось со снижением клубочкового давления и восстановлением суженных в результате ГУ почечных сосудов и афферентной артериолярной зоны по сравнению с теми животными, которые продолжали получать только фруктозу. В схожем опыте на мышах М.К. Inoue и соавт. смогли добиться существенного снижения сывороточного уровня креатинина и предотвращения развития гломерулосклероза вкупе с редукцией воспаления у получавших фебуксостат мышей с IgA-нефропатией [13]. Эти данные стали базовой основой для практической реализации идеи применения уратснижающих препаратов с целью предотвращения индуцированной ГУ патологии почек. На сегодняшний день накоплены данные о возможности использования у пациентов с ГУ и подагрой ингибиторов ксантиноксидазы непосредственно с целью замедления прогрессирования ХБП уже по результатам сравнительных исследований. Эти результаты позволят ответить на два ключевых вопроса: есть ли возможность повлиять на прогрессию ХБП путем назначения при ГУ ингибиторов ксантиноксидазы и какой из двух наиболее широко применяющихся препаратов в этом отношении предпочтительнее – аллопуринол или фебуксостат?

Сначала рассмотрим наиболее крупные рандомизированные клинические исследования со сроком наблюдения не менее 12 месяцев.

В наиболее раннем из них Y.-P. Siu и соавт. было пролечено 54 пациента с ГУ и ХБП. Доза аллопуринола составила 100–300 мг/сут в сравнении с плацебо, итоговая длительность наблюдения составила 12 месяцев. При том что изменение среднего сывороточного уровня креатинина в группах не достигло статистической значимости, только четверо из 25 пациентов (16%) в группе аллопуринола достигли комбинированных конечных точек значительного ухудшения функции почек и диализной зависимости по сравнению с 12 из 26 пациентов (46,1%) в контрольной группе ($p = 0,015$). Средние значения АД при этом оставались неизменными в обеих группах [14]. В более позднем исследовании M. Goicoechea и соавт. приняли участие уже 113 пациентов (57 в группе аллопуринола и 56 в контрольной группе), которых контролировали в течение двух лет, а на 107 участников были получены данные по результатам наблюдения в среднем на протяжении 84 месяцев. В итоге за время первоначального и долгосрочного наблюдения неблагоприятного почечного исхода (начало диализной терапии и/или удвоение уровня креатинина в сыворотке и/или снижение на $\geq 50\%$ расчетной СКФ (рСКФ)) достигли девять пациентов, принимавших аллопуринол, и 24 – в контрольной группе (отношение рисков (ОР) 0,32 (95% ДИ 0,15–0,69); $p = 0,004$ (с поправкой на возраст, пол, исходную функцию почек, уровень МК сыворотки и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы)) [15]. Кроме того, у пациентов, получавших аллопуринол, реже

развивались сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация или стенокардия, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярная недостаточность): ОР 0,43 (95% ДИ 0,21–0,88); $p = 0,02$ (с поправкой на возраст, пол и исходную функцию почек).

В другом, более позднем трехлетнем исследовании эффективности аллопуринола у пациентов с СД 2-го типа и бессимптомной ГУ приняли участие 176 человек. У пациентов, принимавших аллопуринол, в сравнении с не принимавшими препарат отмечена более низкая скорость экскреции альбумина с мочой, а также более высокий уровень креатинина сыворотки и рСКФ [16]. При, казалось бы, достоверно хороших результатах малые выборки этих исследований не позволяют сделать однозначных заключений об эффективности аллопуринола, тем более что в некоторых из них благоприятного влияния препарата на функцию почек получено не было. Так, в недавнем трехлетнем исследовании A. Doria и соавт., проведенном на пациентах с СД 1-го типа, диабетической нефропатией (при рСКФ в пределах 40–99,9 мл/мин/1,73 м²) и сывороточным уровнем МК $> 4,5$ мг/дл, не выявлены клинически значимые преимущества снижения уровня уратов сыворотки с помощью аллопуринола на почечные исходы [17]. С одной стороны, следует отметить преимущества этой работы перед цитируемыми выше: намного большее число участников (267 в группе аллопуринола и 263 – плацебо), наличие группы плацебо и использование слепого метода. С другой стороны, исходный сывороточный уровень МК сыворотки в группе пациентов, получавших аллопуринол, был довольно низок (среднее значение в группе аллопуринола – 6,1 мг/дл, снижение на фоне приема препарата – до 3,9 мг/дл) и, таким образом, у значительной части этих пациентов не соответствовал ГУ (был меньше 6 мг/дл). Наконец, длительная история СД, составившая в среднем 34,6 года, предполагает превалирование в генезе хронического повреждения почек вследствие основного заболевания.

Еще одно новое рандомизированное контролируемое исследование также не выявило различий в скорости прогрессии ХБП у пациентов, получавших аллопуринол ($n = 185$) и плацебо ($n = 184$). Первичным результатом была динамика рСКФ от рандомизации до 104-й недели. рСКФ в группах аллопуринола и плацебо существенно не различалась и составляла в среднем $-3,33$ мл/мин/1,73 м² (95% ДИ от $-4,11$ до $-2,55$) и $-3,23$ мл/мин/1,73 м² (95% ДИ от $-3,98$ до $-2,47$) соответственно [18]. Отчасти отсутствие эффекта от терапии аллопуринолом может быть объяснено довольно низкой рСКФ на момент начала исследования (32 мл/мин/1,73 м²), и, возможно, потенциал защитного действия препарата ограничивается более ранними стадиями ХБП, чем в данной работе (пациенты с 3–4-й стадиями ХБП).

Результаты аналогичных работ по применению фебуксостата несколько более оптимистичны. Наиболее

крупное из них – многоцентровое проспективное рандомизированное открытое слепое исследование у пожилых пациентов с риском церебрального, сердечно-сосудистого или почечного заболевания (анамнестические данные о наличии артериальной гипертензии, СД 2-го типа, почечной недостаточности или церебральных или сердечно-сосудистых заболеваний) было проведено в Японии. Из 1070 участников исследования 537 получали фебуксостат, остальные препарат не получали [19]. Отмечали достижение конечной точки при развитии церебральных, сердечно-сосудистых и почечных событий у пациентов с ГУ (МК сыворотки в пределах 7–9 мг/дл) на протяжении 36 месяцев наблюдения у получавших фебуксостат и у получавших традиционную терапию с изменением образа жизни. Средний сывороточный уровень МК к моменту достижения конечной точки у пациентов, получавших фебуксостат, был равен $4,50 \pm 1,52$ мг/дл, в группе контроля – $6,76 \pm 1,45$ мг/дл ($p < 0,001$). Суммарная частота фиксируемых событий была значительно ниже у пациентов, не принимавших фебуксостат (ОР 0,750 (95% ДИ 0,592–0,950); $p = 0,017$). При этом наблюдали развитие нарушения функции почек, которое также происходило достоверно реже у принимавших фебуксостат (16,2% в группе фебуксостата и 20,5% у не принимавших препарат; ОР 0,745 (95% ДИ 0,562–0,987); $p = 0,041$).

В другом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании длительностью 108 недель, также проведенном в Японии, с включением 467 пациентов с бессимптомной ГУ и ХБП 3-й стадии сравнивали эффекты низких доз фебуксостата, доза которого титровалась с 10 до 40 мг/сут, и плацебо [20]. Фебуксостат не снижал скорость прогрессии ХБП в целом, однако был эффективнее плацебо у пациентов без протеинурии: разница в динамике СКФ у пациентов без выраженной протеинурии ($< 0,5$ г/сут) была более чем весомой, составил $3,6$ мл/мин/ $1,73$ м² (95% ДИ 1,8–5,3; $p = 0,005$). Схожие результаты в пользу фебуксостата были зафиксированы и в подгруппе пациентов с сывороточным уровнем креатинина ниже медианы ($p = 0,009$). Наконец, у пациентов, принимавших фебуксостат, суммарная частота серьезных неблагоприятных исходов (сердечно-сосудистые заболевания, тяжелая почечная недостаточность, нарушения мозгового кровообращения, повышение АД, аритмии) при приеме фебуксостата встречались гораздо реже – 26 (11,7%) против 62 (28,3%) в группе плацебо ($p > 0,00001$). Кроме того, была отмечена существенно меньшая вероятность развития подагры при приеме фебуксостата – 0,91% против 5,86% для плацебо ($p = 0,007$).

Интересными представляются данные о возможности реализации мощнейшего уратснижающего эффекта фебуксостата по результатам анализа выборки из сравнительных исследований фебуксостата и аллопуринола в рамках исследований III фазы EXCEL [21]. Математический анализ констатировал, что мощней-

ший уратснижающий эффект фебуксостата, назначаемого в дозе 80–120 мг/сут, приводит к сохранению $1,15$ мл/мин рСКФ на каждый 1 мг/дл снижения сывороточного уровня МК.

В отличие от аллопуринола, по данным некоторых исследований, прием фебуксостата может быть эффективным и в случае тяжелой патологии почек. 12-месячная динамика рСКФ у 370 пациентов с ХБП 4–5-й стадий, за исключением гемодиализных больных, была положительной – с $19,84 \pm 7,08$ до $23,49 \pm 16,67$ мл/мин/ $1,73$ м² ($p = 0,13$) [22]. Отмечено также, что частота развития нежелательных явлений при приеме фебуксостата была очень низкой и не отличалась у пациентов с 1–3-й и 4–5-й стадиями ХБП. Уратснижающий эффект препарата также не зависел от того, насколько выраженной была стадия ХБП: при ХБП 4–5-й стадий средний уровень МК снизился от исходного $8,96 \pm 2,31$ мг/дл до $4,88 \pm 1,68$ мг/дл ($p < 0,01$).

Помимо этого, фебуксостат демонстрирует и лучшие результаты у пациентов с ХБП в сравнительных исследованиях с аллопуринолом. По данным А.У. Yang, ретроспективный анализ применения аллопуринола 100 мг/сут в меньшей степени снижал сывороточный уровень МК, чем фебуксостат 40 мг/сут, а динамика средних значений рСКФ была разнонаправленной: при приеме фебуксостата средние значения рСКФ увеличивались, аллопуринола – снижались [23]. В работе А.М. Ни был проведен анализ трех ретроспективных наблюдательных исследований с ранжированием продолжительности наблюдения в сроки от одного до пяти лет, в которых сравнивали ренопротективные эффекты аллопуринола и фебуксостата [24]. Оригинальный дизайн был предложен в исследовании Y. Tsuruta и соавт., где из 84 пациентов с ГУ и ХБП 3b–5-й стадий, исходно принимавших аллопуринол, у 57 пациентов препарат был заменен на фебуксостат, а остальные продолжили терапию аллопуринолом [25]. За один год наблюдения у 5 (8,8%) пациентов в группе фебуксостата и 4 (14,8%) пациентов в группе аллопуринола развились показания к гемодиализу, один пациент в группе фебуксостата прекратил наблюдение и один пациент из группы аллопуринола умер. Таким образом, сравнивали динамику рСКФ у оставшихся 22 пациентов в группе аллопуринола и 51 – фебуксостата. У пациентов, переведенных на фебуксостат, средний сывороточный уровень МК через 12 месяцев наблюдения снизился с $6,1 \pm 1,0$ до $5,7 \pm 1,2$ мг/дл ($p < 0,05$); у получавших аллопуринол – увеличился с $6,2 \pm 1,1$ до $6,6 \pm 1,1$ мг/дл ($p < 0,05$). Параллельно в группе пациентов, принимавших фебуксостат, рСКФ почти не изменилась (с $27,3$ до $25,7$ мл/мин), тогда как в группе принимавших аллопуринол снизилась с $26,1$ до $19,9$ мл/мин. При этом переход с аллопуринола на фебуксостат был связан с достоверным изменением рСКФ согласно множественному регрессионному анализу ($\beta = -0,22145$; $p < 0,05$), что позволило сделать вывод о замедлении прогрессии ХБП фебуксостатом в сравнении с аллопуринолом.


В работе Т. Tsuji наблюдали за пациентами с ХБП и ГУ в течение двух лет, 30 пациентов принимали на протяжении этого времени аллопуринол, 25 аллопуринол был заменен на фебуксостат и 31 пациент получал фебуксостат исходно. рСКФ постепенно снижалась в группе аллопуринола по сравнению с исходным уровнем, но оставалась стабильной у получавших фебуксостат. Более того, у пациентов с ХБП 3-й, но не 4-й стадии, принимавших фебуксостат, рСКФ через два года была выше исходной [26].

В исследовании NU-FLASH 109 пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², кардиохирургической патологией и ГУ были рандомизированы в группу фебуксостата (n = 56) и группу аллопуринола (n = 56). Спустя шесть месяцев были проанализированы результаты терапии, которые показали замедление прогрессии ХБП у пациентов, получавших фебуксостат, в сравнении с получавшими аллопуринол. Кроме того, аналогичными в пользу фебуксостата были отличия в отношении сывороточных уровней креатинина, цистатина С, холестерина низкой плотности, высокочувствительного С-реактивного белка, соотношения эйкозопентаеновая/арахидоновая кислота, а также альбумина мочи. Также в подгруппе пациентов с ХБП 3-й стадии, получавших аллопуринол, среднее значение рСКФ оставалось неизменным (45,0 ± 7,8 мл/мин/1,73 м² до начала

приема и 45,3 ± 10,6 мл/мин/1,73 м²), тогда как при приеме фебуксостата значение показателя возросло с 43,6 ± 8,5 до 49,2 ± 10,1 мл/мин/1,73 м² [27].

К аналогичным выводам пришли и авторы метаанализа, включавшего четыре сравнительных исследования фебуксостата и аллопуринола у пациентов с ХБП, указав на лучший ренопротективный эффект фебуксостата [28]. Кроме того, было показано, что у пациентов с гиперурикемией и подагрой фебуксостат переносится лучше, чем аллопуринол, особенно при наличии почечной недостаточности (отношение шансов развития побочных эффектов 0,85 в пользу фебуксостата) [29].

Практическое отражение эти данные нашли в недавних рекомендациях по лечению подагры Французской ассоциации ревматологов, предполагающих рассматривать фебуксостат в качестве альтернативы аллопуринолу при рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м², последний применять с осторожностью, а при рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² отдавать предпочтение фебуксостату [30].

Таким образом, имеющиеся данные позволяют рассматривать ингибиторы ксантиноксидазы, аллопуринол и фебуксостат в качестве препаратов, способных замедлить прогрессию ХБП. При этом можно предположить, что фебуксостат обладает более выраженным ренопротективным эффектом, чем аллопуринол. 

Литература

1. Елисеев М.С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии // Современная ревматология. 2018. Т. 12. № 1. С. 60–65.
2. Braga T.T., Foresto-Neto O., Camara N.O.S. The role of uric acid in inflammasome-mediated kidney injury // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2020. Vol. 29. № 4. P. 423–431.
3. Perlstein T.S., Gumieniak O., Hopkins P.N. et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans // Kidney Int. 2004. Vol. 66. № 4. P. 1465–1470.
4. Yang L., Chang B., Guo Y. et al. The role of oxidative stress-mediated apoptosis in the pathogenesis of uric acid nephropathy // Ren. Fail. 2019. Vol. 41. № 1. P. 616–622.
5. Pan J., Shi M., Ma L., Fu P. Mechanistic insights of soluble uric acid-related kidney disease // Curr. Med. Chem. 2020. Vol. 27. № 30. P. 5056–5066.
6. Zhen H., Gui F. The role of hyperuricemia on vascular endothelium dysfunction // Biomed. Rep. 2017. Vol. 7. № 4. P. 325–330.
7. Kohagura K., Kochi M., Miyagi T. et al. An association between uric acid levels and renal arteriolopathy in chronic kidney disease: a biopsy-based study // Hypertens. Res. 2013. Vol. 36. № 1. P. 43–49.
8. Srivastava A., Kaze A.D., McMullan C.J. et al. Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD // Am. J. Kidney Dis. 2018. Vol. 71. № 3. P. 362–370.
9. De Cosmo S., Viazzi F., Pacilli A. et al. AMD-annals study group. Serum uric acid and risk of CKD in type 2 diabetes // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2015. Vol. 10. № 11. P. 1921–1929.
10. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism // Hypertension. 2001. Vol. 38. № 5. P. 1101–1106.
11. Nakagawa T., Mazzali M., Kang D.H. et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat // Am. J. Nephrol. 2003. Vol. 23. № 1. P. 2–7.
12. Sánchez-Lozada L.G., Tapia E., Bautista-García P. et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2008. Vol. 294. № 4. P. F710–718.
13. Inoue M.K., Yamamotoya T., Nakatsu Y. et al. The xanthine oxidase inhibitor Febuxostat suppresses the progression of IgA nephropathy, possibly via its anti-inflammatory and anti-fibrotic effects in the gddY mouse model // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol. 19. № 12. P. 3967.

14. Siu Y.P., Leung K.T., Tong M.K., Kwan T.H. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 47. № 1. P. 51–59.
15. Goicoechea M., Garcia de Vinuesa S., Verdalles U. et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial // *Am. J. Kidney Dis.* 2015. Vol. 65. № 4. P. 543–549.
16. Liu P., Chen Y., Wang B. et al. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2015. Vol. 83. № 4. P. 475–482.
17. Doria A., Galecki A.T., Spino C. et al. PERL study group. Serum urate lowering with allopurinol and kidney function in type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. № 26. P. 2493–2503.
18. Badve S.V., Pascoe E.M., Tikun A., Boudville N.C. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. № 26. P. 2504–2513.
19. Kojima S., Matsui K., Hiramitsu S. et al. Febuxostat for cerebral and cardio-renal events prevention study // *Eur. Heart. J.* 2019. Vol. 40. № 22. P. 1778–1786.
20. Kimura K., Hosoya T., Uchida S. et al. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial // *Am. J. Kidney Dis.* 2018. Vol. 72. № 6. P. 798–810.
21. Whelton A., MacDonald P.A., Chefo S., Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study // *Postgrad. Med.* 2013. Vol. 125. № 1. P. 106–114.
22. Kim S.H., Lee S.Y., Kim J.M., Son C.N. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4–5 chronic kidney disease not yet on dialysis // *Korean J. Intern. Med.* 2020. Vol. 35. № 4. P. 998–1003.
23. Yang A.Y. Comparison of long-term efficacy and renal safety of febuxostat and allopurinol in patients with chronic kidney diseases // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 58. № 1. P. 21–28.
24. Hu A.M., Brown J.N. Comparative effect of allopurinol and febuxostat on long-term renal outcomes in patients with hyperuricemia and chronic kidney disease: a systematic review // *Clin. Rheumatol.* 2020. Vol. 39. № 11. P. 3287–3294.
25. Tsuruta Y., Mochizuki T., Moriyama T. et al. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease // *Clin. Rheumatol.* 2014. Vol. 33. № 11. P. 1643–1648.
26. Tsuji T., Ohishi K., Takeda A. et al. The impact of serum uric acid reduction on renal function and blood pressure in chronic kidney disease patients with hyperuricemia // *Clin. Exp. Nephrol.* 2018. Vol. 22. № 6. P. 1300–1308.
27. Sezai A., Soma M., Nakata K. et al. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients with chronic kidney disease (NU-FLASH trial for CKD) // *J. Cardiol.* 2015. Vol. 66. № 4. P. 298–303.
28. Kim S., Kim H.J., Ahn H.S. et al. Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis // *Kidney Res. Clin. Pract.* 2017. Vol. 36. № 3. P. 274–281.
29. Borghi C., Perez-Ruiz F. Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016. Vol. 20. № 5. P. 983–992.
30. Pascart T., Latourte A., Flipo R.M. et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy // *Joint Bone Spine.* 2020. Vol. 87. № 5. P. 395–404.

Influence of Allopurinol and Febuxostat on Renal Function in Patients with Hyperuricemia and Chronic Kidney Disease

M.S. Yeliseyev, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Maksim S. Yeliseyev, elicmax@rambler.ru

Hyperuricemia (HU) and gout often accompany chronic kidney disease (CKD), having a negative impact on renal function. In the last decade, attempts have been made to drug-correction of HU in patients with reduced renal function in order to slow the progression of kidney failure. The most widely used urate-lowering drugs with proven efficacy and safety in patients with CKD are allopurinol and febuxostat. The purpose of the review is to observe the main studies on the use of allopurinol and febuxostat in patients with CKD, as well as to compare data on the comparative effectiveness of these drugs in relation to the effect on renal function.

Key words: hyperuricemia, uric acid, chronic kidney disease, febuxostat, allopurinol



IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОТЕРАПИИ

20-24 сентября 2021

Гибридный формат (очно и онлайн)



- Онкогинекология
- Онкомаммология
- Онкоиммунология
- Онкоурология
- Колоректальный рак
- Опухоли панкреатодуоденальной области
- Опухоли костей и мягких тканей
- Опухоли головы и шеи
- Нейроонкология
- Эндоонкология
- Меланома
- Правовые аспекты в онкологии
- Опухоли легкого, пищевода и желудка
- Интенсивная терапия и реанимация
- Фармакоэкономика в онкологии
- Гематология
- Сестринское дело в онкологической практике
- Эндоскопическая диагностика и хирургия
- Симуляционное обучение
- Сопроводительная терапия онкологических больных
- Абдоминальная онкохирургия
- Лучевая терапия в онкологии
- Радиофармпрепараты в диагностике онкологических заболеваний
- Медицинская визуализация
- Химиотерапия и комбинированное химиолучевое лечение
- Брахитерапия и радионуклидная терапия
- Протонная и ионная терапия
- Интервенционная радиотерапия
- Радиационная гигиена и лучевая безопасность
- Фотодинамика в онкологии
- Эндоваскулярная хирургия в онкологии
- Лучевая диагностика в онкологии
- Вопросы стадирования
- Частная онкология
- Пациентская секция
- Генетика эндокринных опухолей
- Онкоэндокринология и аутоиммунные заболевания
- Непрерывное медицинское образование

Организаторы



АОР | Ассоциация
Онкологов
России



По вопросам участия обращайтесь: Валерия Карева, тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 290
E-mail: info@forum-forlife.ru

www.forum-forlife.ru

Реклама

Дефицит витамина D и инфекции нижних мочевых путей – есть ли патогенетические связи?

И.А. Тюзиков, к.м.н., проф.¹, Д.В. Коновалов², О.И. Братчиков, д.м.н., проф.²

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

Для цитирования: Тюзиков И.А., Коновалов Д.В., Братчиков О.И. Дефицит витамина D и инфекции нижних мочевых путей – есть ли патогенетические связи? // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 17. С. 22–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-17-22-30

Обзорная статья посвящена одной из наименее изученных в отечественной урологической литературе проблем, связанных с ролью витамина D в обеспечении анатомо-функционального состояния нижних мочевых путей в норме и влиянием его дефицита на частоту и степень выраженности инфекций нижних мочевых путей (ИНМП). На современном научном материале рассмотрены основные проблемы антимикробной химиотерапии ИНМП, связанные с растущей антибиотикорезистентностью уропатогенов в условиях практически полного отсутствия новых классов антибиотиков, что предопределяет недостаточную эффективность существующих методов фармакотерапии ИНМП. Показано, что витамин D играет важнейшую роль в обеспечении природных механизмов антибактериальной защиты уротелия, предотвращения эндотелиальной дисфункции нижних мочевых путей, уменьшении выраженности уротелиального окислительного стресса, что в итоге уменьшает частоту и выраженность бактериальных ИНМП. На основании имеющихся данных сделан вывод о патогенетической целесообразности и клинической необходимости исследования у всех пациентов с ИНМП нарушений обмена витамина D, дефицит которого встречается очень часто в этой категории пациентов и усугубляет течение и исходы ИНМП. Постулировано, что коррекция дефицита витамина D у пациентов с ИНМП является новой перспективной фармакотерапевтической опцией для более эффективного управления этой широко распространенной урологической патологией.

Ключевые слова: инфекции нижних мочевых путей, витамин D, дефицит витамина D, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, антибактериальный иммунитет, патогенетические связи, фармакотерапия

Введение

Воспалительные заболевания нижних мочевых путей (циститы) являются одними из наиболее частых урологических заболеваний в амбулаторной практике. Как известно, женщины болеют ими в 30 раз чаще, чем мужчины (показатели заболеваемости среди женщин составляют 500–700 эпизодов на 1000, тогда как среди мужчин в возрасте от 21 до 50 лет аналогичный показатель равен всего 6–8 случаев на 1000) [1]. Ежегодно в России в медицинских учреждениях официально регистрируется около 26–36 миллионов случаев острого цистита, а истинная его заболеваемость, очевидно, превышает данные показатели в несколько раз [2, 3]. В частности, в США данный диагноз ставят трем миллионам человек каждый год, а в Великобритании

около 50% женщин испытывали симптомы острого цистита как минимум один раз в жизни [4, 5]. После перенесенного эпизода острого цистита у 50% женщин в течение года развивается его рецидив, у 27–30% женщин рецидив возникает в течение шести месяцев, причем у 50% больных рецидивы наблюдаются более трех раз в год, что является критерием часто рецидивирующего хронического цистита [6, 7].

Согласно имеющимся эпидемиологическим данным, рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей (ИНМП) страдают не менее 10–25% всех женщин, при этом заболевание характеризуется упорным клиническим течением, частыми и длительными рецидивами, развитием выраженных психоэмоциональных нарушений и длительной или повторной нетрудоспособ-

ностью, что резко снижает качество жизни женщин, нередко сочетаясь с их тяжелой медико-социальной и психологической дезадаптацией [8–11].

Проблема ИНМП имеет и «вторую сторону медали», имеющую первостепенное клиническое значение и связанную с недостаточной эффективностью современных фармакологических средств, применяемых для лечения заболевания и его рецидивов. Сегодня имеются известные трудности подбора эффективных антимикробных химиопрепаратов, поскольку ИНМП имеют чаще всего бактериальное происхождение. Это связано с эволюцией микроорганизмов, вызывающих заболевание, которая на фоне нерационального применения имеющихся в клинической практике антибиотиков и при практически полном отсутствии в настоящее время создания новых классов антимикробных химиопрепаратов явилась одной из ключевых причин существенного роста во всем мире антибиотикорезистентности микроорганизмов, включая доказанных возбудителей ИНМП [12–14].

Методологические основы оптимизации стандартной фармакотерапии ИНМП с позиций междисциплинарной медицины

С точки зрения классического патогенеза любого инфекционного заболевания совершенно очевидно, что его механизмы и исходы существенно зависят не только от количества и вирулентности инфектанта, но и от состояния иммунной реактивности организма и конкретного органа. В настоящее время сформировалось экспертное мнение, что антимикробные химиопрепараты, традиционно являющиеся терапией первой линии урологических инфекций, вызывают эрадикацию микроорганизмов, но не способны оказать какое-либо дополнительное позитивное влияние на анатомо-функциональное состояние соответствующего органа, в данном случае мочевого пузыря [15]. Более того, по мнению ряда исследователей, воспалительный процесс в слизистой оболочке (уротелии) мочевого пузыря, исходно запущенный инфекционным агентом при первой в жизни атаке цистита, даже после полноценной лабораторной эрадикации возбудителя способен в дальнейшем протекать и рецидивировать по неинфекционному хроническому воспалительному сценарию без непосредственного участия уропатогена [16, 17]. Иными словами, ИНМП имеют мультифакторный патогенез, в механизмах которого преобладающая роль инфекционного агента со временем может отходить на второй план, и именно в этом многие современные авторы видят одну из важнейших причин низкой эффективности традиционных методов фармакотерапии ИНМП, включающих назначение преимущественно антимикробных химиопрепаратов, фитотерапии и иммунотерапии, но даже их комбинации не оказывают непосредственного влияния на анатомо-функциональное состояние органа-мишени, то есть мочевого пузыря [17, 18].

В настоящее время зарубежными исследователями предложена гипотетическая эндокринно-аутокринно-паракринная модель взаимодействий между уротели-

альными клетками (уротелием), афферентными и эфферентными нервными окончаниями (нейротелием), сосудами (эндотелием), гладкомышечными клетками и миофибробластами мочевого пузыря, согласно которой уротелий, эндотелий, нейротелий и миотелий детрузора составляют единую интегративную функциональную систему, элементы которой находятся в постоянном взаимодействии и взаимовлиянии друг на друга, являясь при этом гормонально активными структурами [19–23]. Гормональная активность подразумевает как зависимость тканей от уровня гормонов в системном кровотоке (дистанционная эндокринная регуляция), так и способность тканей к самостоятельному синтезу местных (тканевых) гормонов (локальная аутокринная и паракринная регуляция).

С практической точки зрения такая концепция позволяет говорить о том, что, во-первых, оказывая фармакотерапевтическое влияние на одну структуру мочевого пузыря, можно оказать косвенное влияние на другие, тесно с ней связанные структуры, и, во-вторых, данное фармакотерапевтическое влияние можно осуществлять посредством модуляции гормональных клеточных сигналов, применяя гормональные препараты. С учетом общности эмбриогенеза и тесных топографо-анатомических взаимоотношений органов мочевой и половой систем их наиболее критическими физиологическими регуляторами являются прежде всего половые стероидные гормоны (прогестерон, тестостерон, эстрогены) [24–26].

Однако в современной научной литературе полноценно не отражена важнейшая физиологическая роль в регуляции мочеполовой системы, которую играет явно недооцененный витамин D, рассматриваемый в настоящее время как D-гормон, поскольку, коренным образом отличаюсь от классических витаминов, он обладает всеми свойствами и характеристиками половых стероидных гормонов, в том числе и в отношении эффектов на нижние мочевые пути, которые в последние годы стали активно изучаться [27, 28]. Так, у мышей с дефицитом витамина D лабораторное инфицирование мочевого пузыря уропатогенной кишечной палочкой штамма CFT073, выделенного от пациентов с острым пиелонефритом и экспрессирующего фимбрии типа I, P и S, а также α -гемолизин, приводит к большему количеству внутриклеточных бактериальных сообществ, более высокой степени распространения бактерий в верхние мочевые пути и более выраженному провоспалительному цитокиновому ответу в клетках уротелия по сравнению с животными без дефицита витамина D [29]. В ходе данного эксперимента было показано, что при физиологическом уровне витамина D в крови активность его рецепторов в уротелии существенно повышается исключительно в клетках, инфицированных кишечной палочкой. Это свидетельствует о том, что при наличии нормального уровня витамина D уропатогенная кишечная палочка может непосредственно индуцировать повышенную выработку рецепторов витамина D, вызывать их ядерную транслокацию в клетках мочевого пузыря и, следовательно, усиливать D-зависимый сигнальный путь

в ответ на инфекцию уроэпителиальных клеток. Данное исследование подтверждает роль витамина D как местного медиатора иммунного ответа в мочевыводящих путях [29].

Роль витамина D и его дефицита в патогенезе и терапии инфекций нижних мочевых путей

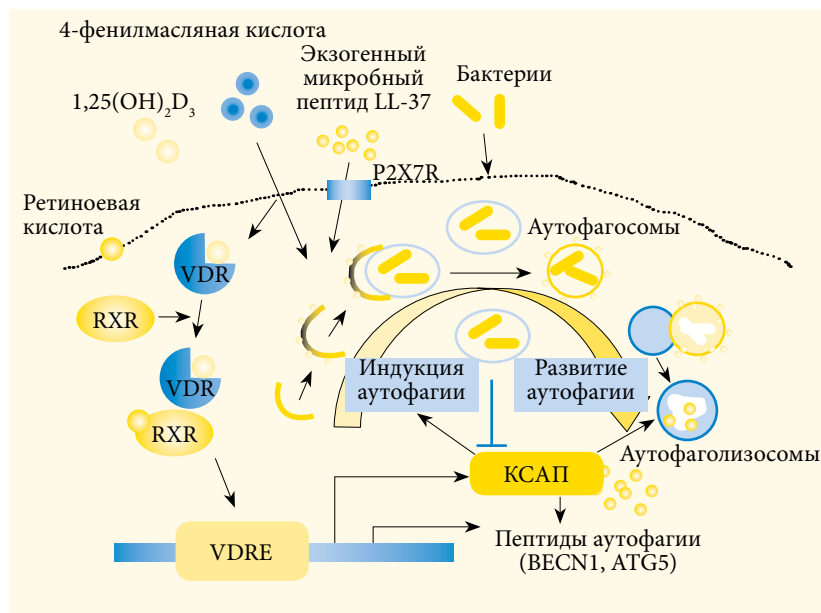
В настоящее время в научной литературе прочно сформировалась гормонально-метаболическая концепция витамина D как полифункционального стероидного гормона D, который вместе со своим обширным рецепторным аппаратом в клетках практически всех тканей организма человека составляет единую D-эндокринную систему, тесно взаимодействующую с другими гормональными и негормональными системами, прежде всего с системой стероидогенеза, глюкозоинсулинового обмена, репродукции и иммунитета [30, 31]. Поскольку гормон D из всех половых стероидных гормонов регулирует наибольшее количество генов (около 3000, или примерно 3–5% всего генома человека), то совершенно понятна его фундаментальная роль в обеспечении нормальных процессов жизнедеятельности человека на протяжении всей его жизни. В настоящее время наше представление о витамине (гормоне) D революционно продвинулось вперед, а его новые открытые так называемые неклассические (внеклеточные) эффекты продолжают активно изучаться [32–34].

Известно, что при ИНМП основной удар микробного агента принимает на себя уротелий, в котором синтезируются гликозаминогликаны (мукополисахариды) – важнейшие компоненты межклеточного матрикса слизистых оболочек и кожи, состоящие в основном

из гиалуроновой кислоты и ее солей и выполняющие локальные защитные функции, а повреждение гликозаминогликанового слоя уротелия считается одной из важных причин рецидива ИНМП [35–37]. При этом известно, что синтез гликозаминогликанов в уротелии мочевого пузыря у женщин и мужчин регулируется половыми стероидными гормонами, а витамин D, регулируя уровень экспрессии генов стероидогенеза, в свою очередь оказывает влияние как на стероидогенез, так и напрямую на синтез гликозаминогликанов [38]. По данным последних исследований, высокая частота рецидивов хронического цистита у женщин в определенной степени связана со снижением количества антимикробных пептидов и барьерных белков в гликозаминогликановом слое и уротелии с последующим их истончением и повышением риска инфекции и реинфекции [39]. Сегодня известно, что проницаемость уротелия мочевого пузыря увеличивается, когда плотные соединения между молекулами его белков ослабевают, позволяя бактериям проникать через гематуротелиальный барьер. Для предотвращения такой бактериальной инвазии уротелиальные клетки используют трансмембранные белки соединения (окклюдин, клаудин 14) и молекулы адгезии соединения – 1 [40]. Клинико-экспериментальные исследования на лабораторных мышах и у постменопаузальных женщин показали способность витамина D регулировать белки плотного соединения (окклюдин, клаудин 14) при инфицировании мочевого пузыря кишечной палочкой, улучшая целостность уротелия, что в свою очередь улучшает его защиту от инфекции [40].

Уропатогенная кишечная палочка при ИНМП способна нарушать гематуротелиальный барьер за счет нарушения регуляции окклюдина и клаудина 14 в эпителиальных клетках мочевого пузыря, как это бывает при интерстициальном цистите [41, 42]. Кроме того, низкий плазменный уровень витамина D достоверно ассоциируется с инфекцией *Clostridium difficile*, повышая тяжесть ее клинического течения [43]. Аналогичные исследования имеются и в отношении способности витамина D ингибировать рост туберкулезной палочки *Mycobacterium tuberculosis* [44–46].

У витамина D выявлена способность регулировать активность кателицидина и дефензина-β2 – антимикробных тканевых белков уротелия, которые являются участниками врожденного клеточного иммунитета и регуляторами тканевых цитокиновых воспалительных реакций, способствуя контролю над воспалением, заживлением ран, процессами аутофагии и репарацией клеток, причем активация синтеза данных защитных белков происходит не постоянно, а только при инфицировании уротелия мочевого пузыря и/или нарушениях в нем цитокинового баланса [47–50]. Эти белки модулируют инфекционно-воспалительные процессы в уротелии, индуцируют неонатогенез и улучшают реэпителизацию, что подтверждает наличие у витамина D выраженных локальных природных противовоспалительных и антибактериальных эффектов в отношении нижних мочевых путей [51] (рис. 1). Поэтому



RXR – рецептор ретиноевой кислоты; VDR – рецептор витамина D; VDRE – элемент ответа витамина D; P2X7R – пуриnergический рецептор-2 типа 7; КСАП – кателицидин-связанный антимикробный пептид; 1,25(OH)₂D₃ – активная форма витамина D (кальцитриол).

Рис. 1. Витамин D-опосредованная аутофагия в механизмах антимикробной защиты клетки [51]

дефицит витамина D способен приводить к снижению бактерицидности слоя мукополисахаридов на поверхности уротелия мочевого пузыря за счет снижения секреции антибактериальных белков, а также нарушать его энергетический обмен и синтез защитных провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли α (ФНО- α)). В меньшей степени витамин D влияет на локальный синтез в тканях интерферона- γ , ИЛ-17 и ИЛ-21 [52–57].

В контролируемом клиническом исследовании 787 больных ИНМП и 40 здоровых добровольцев было показано, что между уровнями ИЛ-6 и ИЛ-8 в моче имелись достоверные различия в сторону уменьшения их концентрации у больных ИНМП. Снижение уровня белка уромодулина было характерно для больных с тяжелыми фебрильными ИНМП и бактериемией. Большинство участников исследования, включая контрольную группу, имели недостаточный уровень витамина D в крови по крайней мере в зимнее время, при этом пациенты с ИНМП имели достоверно более низкий уровень витамина D, чем контрольная группа. Также в ходе исследования были обнаружены ассоциации между генотипом CC IL6 SNP rs1800795 и возникновением бактериемии и между уровнем белка врожденного иммунитета TLR5 SNP rs5744168 в моче и частотой ИНМП. При этом редкий GG-генотип IL6 SNP rs1800795 был связан с более высокой продукцией в моче защитного белка врожденного иммунитета дефензина- β 2 [58].

По данным некоторых исследователей, уровень витамина D в плазме крови < 15 нг/мл достоверно ассоциируется с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей у женщин в постменопаузе, что открывает новые возможности терапии этой в целом непростой с клинической точки зрения группы пациентов, особенно в условиях современной антибиотикорезистентности [59].

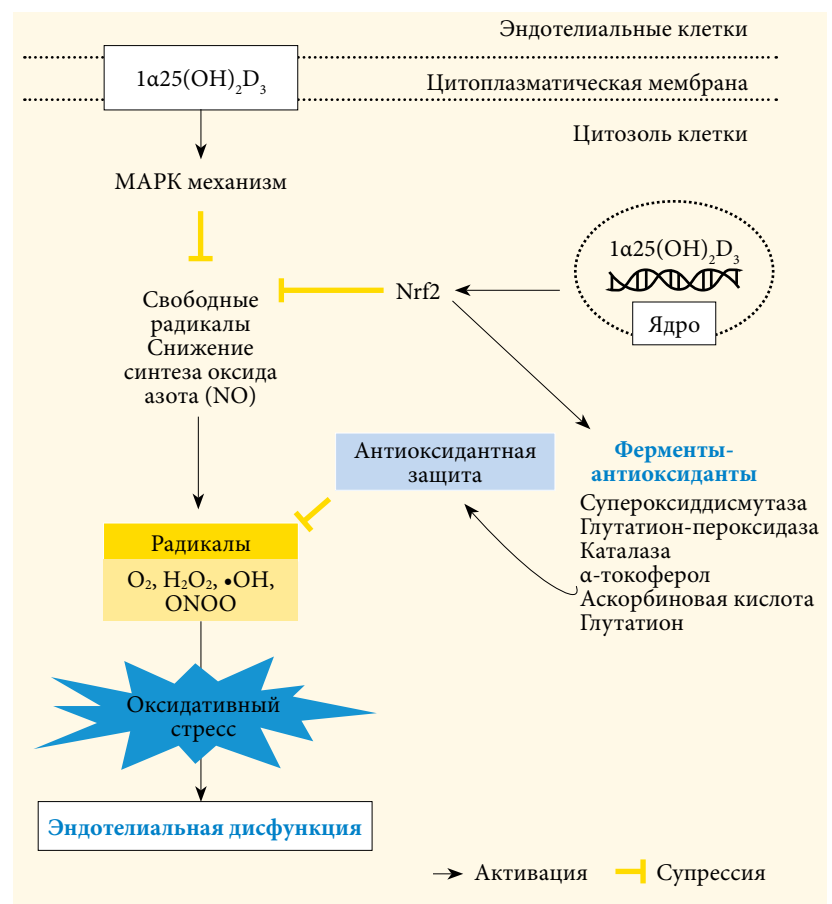
Открытие рецепторов к витамину D во многих клетках иммунной системы (активированных Т-лимфоцитах, макрофагах, незрелых лимфоцитах тимуса и зрелых CD8-клетках), а также способность мононуклеарных фагоцитов к продукции 1,25-дигидроксивитамина D₃ (кальцитриола) явились доказательством участия витамина D в функционировании иммунной системы [60, 61]. Витамин D является природным иммуномодулятором, который за счет снижения активности приобретенного иммунитета и усиления активности врожденного иммунитета обеспечивает необходимый иммунный ответ на инфекционное и вирусное вторжение, а локальное повышение концентрации активных метаболитов витамина D в клетках, находящихся в очаге воспаления, по сравнению со здоровыми клетками этого же органа носит выраженный защитный характер [62, 63].

Витамин D является одним из ключевых регуляторов системного воспаления, окислительного стресса и дыхательной функции митохондрий, а следовательно, и процесса старения у человека, а дефицит витамина D ухудшает функции митохондрий, усили-

вает окислительный стресс и системное воспаление. Взаимодействие активного метаболита 1,25(OH)₂ витамина D с его внутриклеточными рецепторами модулирует транскрипцию D-зависимых генов и активацию D-чувствительных элементов, которые запускают несколько вторичных мессенджерных систем. Витамин D также является мощным антиоксидантом, который способствует сбалансированной деятельности митохондрий, предотвращая окисление белков, связанное с окислительным стрессом, перекисное окисление липидов и повреждение ДНК [64] (рис. 2).

Новые представления о связанных с витамином D достижениях в области метаболизма, транскриптомике, эпигенетике в отношении его способности контролировать окислительный стресс в сочетании с микроэлементами, витаминами и антиоксидантами после нормализации концентрации витамина D в сыворотке крови и тканях определяют экономически эффективные и лучшие клинические результаты лечения многих заболеваний человека [65, 66].

По данным Е.С.Д. Silva и соавт. (2018), у больных хроническими заболеваниями почек, получающих медикаментозную коррекцию дефицита витамина D, риск раз-



$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – активная форма витамина D (кальцитриол); MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы; Nrf2 – транскрипционный ядерный фактор, кодирующий гены ферментов-антиоксидантов.

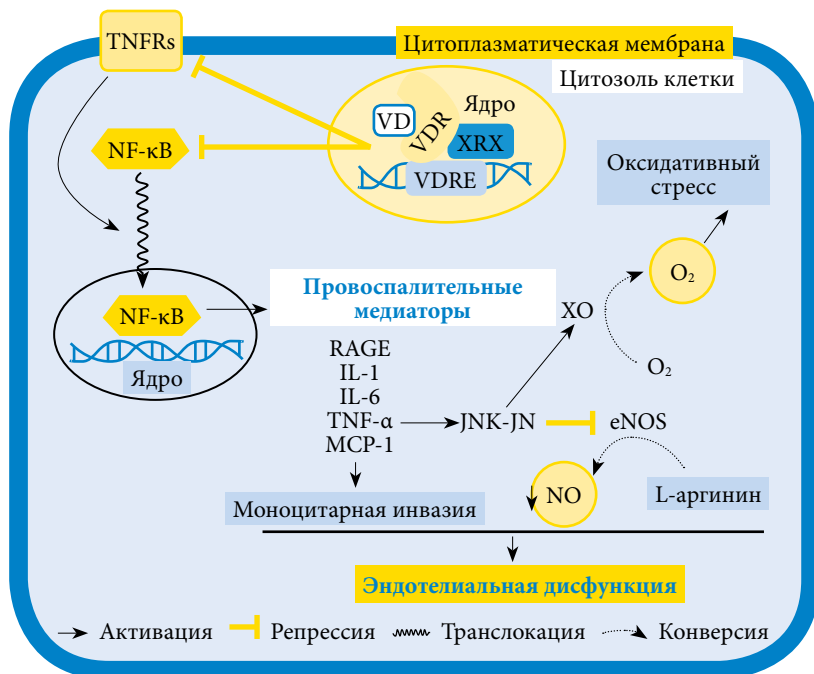
Рис. 2. Потенциальные механизмы антиоксидантной активности витамина D [64]

вития любых инфекционных осложнений (включая ИНМП) в среднем на 59% меньше, чем у больных с нелеченым дефицитом витамина D (отношение шансов 0,41; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,15–0,99) [67]. Дефицит витамина D часто встречается у пациентов с трансплантацией почек. Поскольку витамин D играет важную роль в иммунной системе, существует связь между дефицитом витамина D и частотой инфекционных осложнений у этих пациентов, что подтверждают результаты доступных исследований [68]. Так, при обследовании 410 пациентов, которым предстоит трансплантация почки, у 41,7% из них был выявлен дефицит витамина D (уровень в крови 25(OH)D₃ < 10 нг/мл). При средней продолжительности наблюдения 7,3 года частота ИНМП была достоверно выше у пациентов с дефицитом витамина D (52 пациента; 30,4%) по сравнению с пациентами без дефицита витамина D (40 пациентов; 16,7%) (p = 0,001). Кроме того, многомерный анализ пропорционального риска показал, что дефицит витамина D является независимым предиктором ИНМП при лечении ритуксимабом после трансплантации почки (отношение рисков 1,81; 95% ДИ 1,11–2,97; p = 0,02) [69].

Показано, что дефицит витамина D повышает риски развития ИНМП у взрослых больных гепатит-ассоциированным циррозом печени [70, 71]. Кроме того,

дефицит витамина D ассоциирован с повышением риска ИНМП не только у взрослых, но и у детей [72, 73]. В настоящее время появляется все больше публикаций, подтверждающих вазопротективные (эндотелий-протективные) эффекты витамина D, а дефицит витамина D рассматривается как один из важнейших факторов риска развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [74, 75] (рис. 3).

Как известно, эндотелиальная дисфункция характеризуется сниженной биодоступностью мощного эндотелий-зависимого вазодилататора оксида азота (NO) и является ранним событием при развитии атеросклероза. В эндотелиальных клетках витамин D регулирует синтез NO, опосредуя активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). В патологических условиях окислительный стресс, вызванный избыточной продукцией активных форм кислорода (АФК), способствует деградации NO и подавляет синтез NO, следовательно, снижает биодоступность NO. Витамин D противодействует активности никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы, которая продуцирует АФК и улучшает антиоксидантную способность за счет повышения активности антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза [75]. Помимо АФК провоспалительными медиаторами, повышающими риск развития дисфункции эндотелия за счет снижения биоактивности NO и eNOS и повышения экспрессии различных атеросклеротических факторов, являются ФНО-α и ИЛ-6, провоспалительные эффекты которых ингибируются витамином D путем подавления передачи сигналов ядерного регуляторного белка NF-κB [75]. Развитие эндотелиальной дисфункции тазовых и мочепузырных артерий приводит к существенному дефициту органного кровотока, что способствует развитию ишемии и фиброза уретерия, в том числе его природную резистентность к микробным агентам [76]. В частности, показано, что ишемия уретерия ассоциируется с достоверным увеличением количества в уретерияльных клетках уровня экспрессии регуляторного белка виментина и маркера соединительной ткани ZO-1 с незначительным повышением экспрессии трофического фактора роста нервов, а также норадреналина. Указанные белковые молекулы участвуют в регуляции барьерной функции, ремоделировании, репарации, а также в межклеточной коммуникации в пределах уретерия и подслизистого слоя мочевого пузыря. Кроме того, повышенная экспрессия в уретерии виментина позволяет предположить, что изменения в межклеточных взаимодействиях могут играть определенную роль в вызванных ишемией изменениях активности мочевого пузыря [77]. В дополнение к сказанному установлено, что дефицит витамина D через его влияние на эндотелиальную функцию сопровождается снижением кровотока и емкости мочевого пузыря, а также усилением его спонтанной активности, имитируя таким образом симптомы рецидивирующего цистита или гиперактивного мочевого пузыря, а коррекция дефицита витамина D его аналогами ликвидирует все вышеописанные нарушения [78].



TNFRs – трансмембранно связанный фактор некроза опухоли-α; NF-κB – транскрипционный фактор NF-κB-транскрипции генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла; VD – витамин D; VDR – рецепторы к витамину D; VDRE – элемент ответа витамина D; RXR – ретиновые рецепторы типа X; RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts) – рецепторы продуктов гликации; IL-1 – интерлейкин-1; IL-6 – интерлейкин-6; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1; JNK-JN – терминальные киназы; XO – ксантиноксидаза; NO – оксид азота; eNOS – эндотелиальная NO-синтаза.

Рис. 3. Механизмы участия витамина D в патогенезе эндотелиальной дисфункции [74, 75]

Рандомизированное контролируемое исследование, в которое было включено 200 пожилых пациенток в возрасте 65–78 лет, показало, что с увеличением длительности менопаузы наблюдалась заметная тенденция увеличения частоты дефицита витамина D на фоне ухудшения показателей урогенитального здоровья, а компенсация дефицита витамина D в течение 3–6 месяцев достоверно его улучшала [79].

S.B. Ali и соавт. (2020) с целью установления связи между уровнем витамина D в сыворотке крови и частотой ИНМП провели исследование у 75 женщин репродуктивного возраста (17–52 года) и, сравнив их с показателями здоровых женщин, установили, что женщины репродуктивного возраста с низким уровнем витамина D более подвержены риску ИНМП, чем здоровые женщины [80]. При этом средний уровень витамина D в группе больных был значительно ниже по сравнению с контрольной группой здоровых женщин ($11,09 \pm 7,571$ против $24,08 \pm 11,95$ нг/мл; $p < 0,001$). Связь между низким уровнем витамина D в крови была особенно достоверно выраженной в случаях умеренных и тяжелых ИНМП. По мнению авторов, в связи с растущим развитием резистентности уропатогенов к антимикробным химиопрепаратам, что вызывает серьезную озабоченность во всем мире, именно витамин D должен потенциально использоваться в сочетании с традиционной антимикробной химиотерапией ИНМП, так как он способен существенно улучшить ее результаты, особенно в случаях мультирезистентных к лекарственным препаратам инфекций. Сделан вывод о том, что при лечении женщин с рецидивирующими ИНМП следует всегда выявлять и лечить у них дефицит витамина D [80].

Заключение

Инфекции нижних мочевых путей остаются в настоящее время актуальной медико-социальной проблемой в силу их выраженной склонности к рецидивированию, что предопределяет частые эпизоды потери трудоспособности и повышенные затраты в связи с этим на систему здравоохранения. Существующие подходы к фармакотерапии ИНМП сегодня зачастую уже не обеспечивают необходимый уровень качества жизни пациентов, поэтому сегодня ведется актив-

ный поиск новых эффективных фармакологических опций, направленных на повышение эффективности их лечения. Следует при этом отметить, что данные фармакотерапевтические опции должны обладать достаточным уровнем безопасности, так как частота побочных эффектов при проведении стандартной антимикробной химиотерапии ИНМП остается на высоком уровне. Более того, в современных условиях растущей резистентности уропатогенов, когда практически не создается новых классов антибиотиков, следует искать иные пути решения проблемы, не связанные с данным классом препаратов. Данный литературный обзор показал, что в настоящее время наиболее перспективным направлением повышения эффективности лечения ИНМП может стать устранение нарушения обмена витамина D, дефицит которого с высокой частотой выявляется у больных ИНМП и оказывает существенное негативное усугубляющее влияние на течение инфекционно-воспалительного процесса в нижних мочевых путях, состояние иммунной реактивности мочевых путей и организма в целом, локальную эндотелиальную и секреторную функции, состояние антиоксидантной системы защиты клеток и множество других клеточных механизмов, прямо или косвенно участвующих в реализации эффектов микробного фактора, от которых в большой степени зависят исходы инфекционного воспаления. При этом витамин D, являясь стероидным гормоном, в норме синтезируется в кератиноцитах кожи человека, то есть представляет собой эндогенную (естественную) молекулу полифункциональной направленности. Объем доступных научных публикаций, посвященных роли витамина D и его дефицита при ИНМП, пока еще не достиг своей критической базы для формирования систематических анализов и метаанализов высокого уровня доказательности, однако уже имеющиеся результаты клинико-экспериментальных исследований позволяют рассматривать витамин D как независимый предиктор повышенного риска ИНМП, а коррекцию его дефицита – как перспективную фармакотерапевтическую опцию для улучшения результатов лечения, которое (особенно при тяжелых и рецидивирующих ИНМП) пока, к сожалению, оставляет желать лучшего. 🌐

Литература

1. McLellan L.K., Hunstad D.A. Urinary tract infection: pathogenesis and outlook // Trends Mol. Med. 2016. Vol. 22. № 11. P. 946–957.
2. Урология: российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
3. Инфекции и воспаления в урологии / под ред. П.В. Глыбочко, М.И. Когана, Ю.Л. Набоки. М.: Медфорум, 2019.
4. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden // Infect. Dis. Clin. North. Am. 2014. Vol. 28. № 1. P. 1–13.
5. O'Brien V.P. Are you experienced? Understanding bladder innate immunity in the context of recurrent urinary tract infection // Curr. Opin. Infect. Dis. 2015. Vol. 28. № 1. P. 97–105.
6. Flores-Mireles A.L. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options // Nat. Rev. Microbiol. 2015. Vol. 13. № 5. P. 269–284.

7. Barber A.E. Strengths and limitations of model systems for the study of urinary tract infections and related pathologies // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2016. Vol. 80. № 2. P. 351–367.
8. Колонтарев К.Б., Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю. Сравнительный анализ антибактериальной терапии острого цистита // *Урология.* 2013. № 3. С. 112–122.
9. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Касян Г.Р., Цыбуля О.А. Обзор препаратов для лечения неосложненного цистита у женщин // *Медицинский совет.* 2010. № 7–8. С. 60–66.
10. Зайцев А.В., Тупикина Н.В. Рецидивирующая инфекция мочевых путей – междисциплинарная проблема // *Медицинский совет.* 2014. № 19. С. 36–44.
11. Зайцев А.В., Перепанова Т.С., Гвоздев М.Ю., Арефьева О.А. Инфекции мочевыводящих путей. М., 2017. 32 с.
12. Hiltunen T., Virta M., Laine A.L. Antibiotic resistance in the wild: an eco-evolutionary perspective // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2017. Vol. 372. № 1712. P. 20160039.
13. Wencewicz T.A. Crossroads of antibiotic resistance and biosynthesis // *J. Mol. Biol.* 2019. Vol. 431. № 18. P. 3370–3399.
14. Yang B., Liang J., Liu L. et al. Overview of antibiotic resistance genes database // *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* 2020. Vol. 36. № 12. P. 2582–2597.
15. Wawrysiuk S., Naber K., Rechberger T., Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019. Vol. 300. № 4. P. 821–828.
16. Rodríguez-Mañas L. Urinary tract infections in the elderly: a review of disease characteristics and current treatment options // *Drugs Context.* 2020. № 9. P. 4–13.
17. Grover S., Srivastava A., Lee R. et al. Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis // *Ther. Adv. Urol.* 2011. Vol. 3. № 1. P. 19–33.
18. Тюзиков И.А., Гусакова Д.А., Калинин С.Ю. Особенности метаболического статуса и его влияние на частоту рецидивов хронического цистита у женщин (пилотное исследование) // *Эффективная фармакотерапия.* 2018. № 2. С. 10–15.
19. Apodaka G. The uroepithelium: not just a passive barrier // *Traffic.* 2004. Vol. 5. № 3. P. 117–128.
20. Birder L.A., de Groat W.C. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction // *Nat. Clin. Pract. Urol.* 2007. Vol. 4. № 1. P. 46–54.
21. Parsons C.L. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis // *Urology.* 2007. Vol. 69. № 4. P. 9–16.
22. Russo G.I., Castelli T., Urzi D. et al. Emerging links between non-neurogenic lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction, metabolic syndrome and its components: a systematic review // *Int. J. Urol.* 2015. Vol. 22. № 11. P. 982–990.
23. Matthews C.A. Risk factors for urinary, fecal, or double incontinence in women // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 26. № 5. P. 393–397.
24. Cifuentes L. Epithelium of vaginal type in the female trigone; the clinical problem of trigonitis // *J. Urol.* 1947. Vol. 57. № 6. P. 1028–1037.
25. Minardi D., d'Anzeo G., Cantoro D. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options // *Int. J. General Med.* 2011. № 4. P. 333–334.
26. Robinson D., Toozs-Hobson P., Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract // *Menopause Int.* 2013. Vol. 19. № 4. P. 155–162.
27. Aydogmus H., Demirdal U.S. Vitamin D deficiency and lower urinary tract symptoms in women // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018. Vol. 228. P. 48–52.
28. Serin S.O., Pehlivan O., Isiklar A. et al. The relationship between vitamin D level and lower urinary tract symptoms in women // *Sisli Etfal Hastan. Tip Bul.* 2020. Vol. 54. № 4. P. 405–410.
29. Hertting O., Lüthje P., Sullivan D. et al. Vitamin D-deficient mice have more invasive urinary tract infection // *PLoS One.* 2017. Vol. 12. № 7. P. e0180810.
30. Szymczak-Pajor I., Śliwińska A. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance // *Nutrients.* 2019. Vol. 11. № 4. P. 794.
31. Marino R., Misra M. Extra-skeletal effects of vitamin D // *Nutrients.* 2019. Vol. 11. № 7. P. 1460.
32. Bikle D.D. Vitamin D: newer concepts of its metabolism and function at the basic and clinical level // *J. Endocr. Soc.* 2020. Vol. 4. № 2. P. bvz038.
33. Zhang Y., Fang F., Tang J. et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2019. Vol. 366. P. l4673.
34. Fiamenghi V.I., Mello E.D. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis // *J. Pediatr. (Rio J.).* 2020. Vol. 20. P. 30207.
35. Bishop B.L., Duncan M.J., Song J. et al. Cyclic AMP-regulated exocytosis of Escherichia coli from infected bladder epithelial cells // *Nat. Med.* 2007. Vol. 13. № 5. P. 625–630.
36. Lipovac M., Kurz C., Reithmayr F. et al. Prevention of recurrent bacterial urinary tract infections by intravesical instillation of hyalurinic acid // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2007. Vol. 96. № 3. P. 192–195.

37. *Constantinides C., Manousakas T., Nikoioopoulos P. et al.* Prevention of recurrent bacterial cystitis by intravesical administration of hyalurinic acid // *BJU Int.* 2004. Vol. 93. № 9. P. 1262–1266.
38. *Ide H., Miyamoto H.* The role of steroid hormone receptors in urothelial tumorigenesis // *Cancers (Basel).* 2020. Vol. 12. № 8. P. 2155.
39. *Luthje P., Brauner H., Ramos N.L. et al.* Estrogen supports urothelial defense mechanisms // *Sci. Transl. Med.* 2013. Vol. 5. P. 180.
40. *Mohanty S., Kamolvit W., Hertting O., Brauner A.* Vitamin D strengthens the bladder epithelial barrier by inducing tight junction proteins during *E. coli* urinary tract infection // *Cell Tissue Res.* 2020. Vol. 380. № 3. P. 669–673.
41. *Tian H., Miao J., Zhang F. et al.* Non-histone nuclear protein HMGN2 differently regulates the urothelium barrier function by altering expression of antimicrobial peptides and tight junction protein genes in UPEC J96-infected bladder epithelial cell monolayer // *Acta Biochim. Pol.* 2018. Vol. 65. № 1. P. 93–100.
42. *Lee J.D., Lee M.H.* Decreased expression of zonula occludens-1 and occludin in the bladder urothelium of patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome // *J. Formosan Med. Assoc.* 2014. Vol. 113. № 1. P. 17–22.
43. *Furuya-Kanamori L., Wangdi K., Yakob L. et al.* 25-Hydroxyvitamin D concentrations and *Clostridium difficile* infection: a meta-analysis // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2017. Vol. 41. № 5. P. 890–895.
44. *Zittermann A., Pilz S., Hoffmann H., März W.* Vitamin D and airway infections: a European perspective // *Eur. J. Med. Res.* 2016. Vol. 21. P. 14.
45. *Siswanto S., Zuhriyah L., Handono K. et al.* Mycobacterium tuberculosis DNA increases vitamin D receptor mRNA expression and the production of nitric oxide and cathelicidin in human monocytes // *Malays. J. Med. Sci.* 2015. Vol. 22. № 3. P. 18–24.
46. *Nnoaham K.E., Clarke A.* Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Epidemiol.* 2008. Vol. 37. № 1. P. 113–119.
47. *Hertting O., Holm Å., Luthje P. et al.* Vitamin D induction of the human antimicrobial peptide cathelicidin in the urinary bladder // *PLoS One.* 2010. Vol. 5. № 12. P. 15580.
48. *Wang T.T., Nestel F.P., Bourdeau V. et al.* Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression // *J. Immunol.* 2004. Vol. 173. № 5. P. 2909–2912.
49. *Gombart A.F., Borregaard N., Koefler H.P.* Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3 // *Faseb. J.* 2005. Vol. 19. № 9. P. 1067–1077.
50. *Ramos N.L., Sekikubo M., Kironde F. et al.* The Impact of vitamin D on the innate immune response to uropathogenic *Escherichia coli* during pregnancy // *Clin. Microbiol. Infect.* 2015. Vol. 21. № 5. P. 482.e1–7.
51. *Chung C., Silwal P., Kim I. et al.* Vitamin D-cathelicidin axis: at the crossroads between protective immunity and pathological inflammation during infection // *Immune Netw.* 2020. Vol. 20. № 2. P. 12.
52. *Heilborn J.D., Nilsson M.F., Kratz G. et al.* The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium // *J. Invest. Dermatol.* 2003. Vol. 120. № 3. P. 379–389.
53. *Frohm M., Agerberth B., Ahangari G. et al.* The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. № 24. P. 15258–15263.
54. *Koczulla R., von Degenfeld G., Kupatt C. et al.* An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18 // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111. № 11. P. 1665–1672.
55. *Weber G., Heilborn J.D., Chamorro Jimenez C.I. et al.* Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin // *J. Invest. Dermatol.* 2005. Vol. 124. № 5. P. 1080–1082.
56. *Cantorna M.T., Snyder L., Lin Y.D. et al.* Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells // *Nutrients.* 2015. Vol. 7. № 4. P. 3011–3021.
57. *Benigni F., Baroni E., Zecevic M. et al.* Oral treatment with a vitamin D3 analogue (BXL628) has anti-inflammatory effects in rodent model of interstitial cystitis // *BJU Int.* 2006. Vol. 97. № 3. P. 617–624.
58. *van der Starre W.E., van Nieuwkoop C., Thomson U. et al.* Urinary proteins, vitamin D and genetic polymorphisms as risk factors for febrile urinary tract infection and relation with bacteremia: a case control study // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. № 3. P. 0121302.
59. *Nseir W.* The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women // *Int. J. Infect. Dis.* 2013. Vol. 17. № 12. P. 1121–1124.
60. *Aranow C.J.* Vitamin D and the immune system // *Investig. Med.* 2011. Vol. 59. № 6. P. 881–886.
61. *Sassi F., Tamone C., D'Amelio P.* Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator // *Nutrients.* 2018. Vol. 10. № 11. P. 1656.
62. *Arnson Y., Amital H., Shoenfeld Y.* Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations // *Ann. Rheum.* 2007. Vol. 66. № 9. P. 1137–1142.
63. *Martens P.J., Gysemans C., Verstuyf A., Mathieu A.C.* Vitamin D's effect on immune function // *Nutrients.* 2020. Vol. 12. № 5. P. 1248.
64. *Kim D.H., Meza C.A., Clarke H. et al.* Vitamin D and endothelial function // *Nutrients.* 2020. Vol. 12. № 2. P. 575.
65. *Wimalawansa S.J.* Vitamin D deficiency: effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging // *Biology (Basel).* 2019. Vol. 8. № 2. P. 30.

66. Zare-Mirzaie A., Kazeminezhad B., Akbari Ghouchani M. The correlation between serum vitamin D level and total antioxidant capacity in diabetic and non-diabetic subjects in Iran // Iran J. Pathol. 2018. Vol. 13. № 2. P. 212–219.
67. Silva E.C.D., Taminato M., Fonseca C.D.D. et al. Use of vitamin D and infection in patients with chronic kidney disease // Rev. Bras. Enferm. 2018. Vol. 71. № 6. P. 2792–2799.
68. Park Y.J., Kim S.U., Lee K.H. et al. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of bacterial infections after kidney transplantation // Korean J. Intern. Med. 2017. Vol. 32. № 3. P. 505–513.
69. Kwon Y.E., Kim H., Oh H.J. et al. Vitamin D deficiency is an independent risk factor for urinary tract infections after renal transplants // Medicine (Baltimore). 2015. Vol. 94. № 9. P. 594.
70. Buonomo A.R., Zappulo E., Scotto R. et al. Vitamin D deficiency is a risk factor for infections in patients affected by HCV-related liver cirrhosis // Int. J. Infect. Dis. 2017. Vol. 63. P. 23–29.
71. Anty R., Tonohouan M., Ferrari-Panaia P. et al. Low levels of 25-hydroxy vitamin D are independently associated with the risk of bacterial infection in cirrhotic patients // Clin. Transl. Gastroenterol. 2014. Vol. 5. № 5. P. 56.
72. Yang J., Chen G., Wang D. et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of urinary tract infection in infants // Medicine (Baltimore). 2016. Vol. 95. № 27. P. 4137.
73. Mahmoudzadeh H., Nikibakhsh A.A., Pashapour S., Ghasemnejad-Berenji M. Relationship between low serum vitamin D status and urinary tract infection in children: a case-control study // Paediatr. Int. Child Health. 2020. Vol. 40. № 3. P. 181–185.
74. Lai C.C., Juang W.C., Sun G.C. et al. Vitamin D attenuates loss of endothelial biomarker expression in cardio-endothelial cells // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21. № 6. P. 2196.
75. Alyami A., Soares M.J., Sherriff J.L., Mamo J.C. Vitamin D & endothelial function // Indian J. Med. Res. 2014. Vol. 140. № 4. P. 483–490.
76. Kim M., Yeul Yu.H., Ju H. et al. Induction of detrusor underactivity by extensive vascular endothelial damages of iliac arteries in a rat model and its pathophysiology in the genetic levels // Sci. Rep. 2019. Vol. 9. № 1. P. 16328.
77. Sunagawa M., Wolf-Johnston A., Nomiya M. et al. Urinary bladder mucosal responses to ischemia // World J. Urol. 2015. Vol. 33. № 2. P. 275–280.
78. Shapiro B., Redman T.L., Zvara P. Effects of vitamin D analog on bladder function and sensory signaling in animal models of cystitis // Urology. 2013. Vol. 81. № 2. P. 1–7.
79. Kaur H., Bala R., Nagpal M.J. Role of vitamin D in urogenital health of geriatric participants // Midlife Health. 2017. Vol. 8. № 1. P. 28–35.
80. Ali S.B., Perdawood D., Abdulrahman R. et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for urinary tract infection in women at reproductive age // Saudi J. Biol. Sci. 2020. Vol. 27. № 11. P. 2942–2947.

Vitamin D Deficiency and Lower Urinary Tract Infections – Are There Pathogenetic Links?

I.A. Tyuzikov, PhD, Prof.¹, D.V. Konovalov², O.I. Bratchikov, PhD, Prof.²

¹ Medical Center ‘Tandem-Plus’, Yaroslavl

² Kursk State Medical University

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

The review article is devoted to one of the least studied problems in the Russian urological literature related to the role of vitamin D in ensuring the anatomical and functional state of the lower urinary tract in normal conditions and the effect of its deficiency on the frequency and severity of lower urinary tract infections (LUTIs). The main problems of modern antimicrobial chemotherapy of LUTIs associated with the growing antibiotic resistance of uropathogens in the conditions of almost complete absence of new classes of antibiotics, which determines the insufficient effectiveness of existing methods of pharmacotherapy of LUTIs, are considered on the basis of modern scientific material. It is shown that vitamin D plays an important role in providing natural mechanisms of antibacterial protection of the urothelium, preventing endothelial dysfunction of the lower urinary tract, reducing the severity of urothelial oxidative stress, which ultimately reduces the frequency and severity of bacterial LUTIs. Based on the available data, it is concluded that the pathogenetic expediency and clinical necessity of studying vitamin D metabolism disorders in all patients with LUTIs, the deficiency of which is very common in this category of patients and exacerbates the course and outcomes of LUTIs. It is postulated that the correction of vitamin D deficiency in patients with LUTIs is a new promising pharmacotherapeutic option for more effective management of this widespread urological pathology.

Key words: lower urinary tract infections, vitamin D, vitamin D deficiency, endothelial dysfunction, oxidative stress, antibacterial immunity, pathogenetic relationships, pharmacotherapy



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
21–23 октября 2021 года состоится

XX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей. Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетических заболеваний, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках конгресса будет проходить конкурс молодых ученых по специальностям «педиатрия» и «стоматология» с вручением дипломов.

На конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, круглые столы, сессии «вопрос – ответ» и клинические разборы. По завершении проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Прием тезисов до 10 июля 2021 года.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЦЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

2021

Москва, 21–23 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

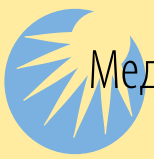
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XX Российского конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82. E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru



Лечение пациентов с гиперактивным мочевым пузырем и симптомами нижних мочевых путей

В рамках XV Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2021» прозвучали доклады ведущих российских специалистов в области урологии, посвященные актуальным вопросам применения антагонистов мускариновых рецепторов у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем и гексанового экстракта *Serepoa repens fructuum extract* (пальмы ползучей плодов экстракт) в комбинированной терапии больных с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Антагонисты мускариновых рецепторов в фармакотерапии гиперактивного мочевого пузыря

Как отметила заведующая отделом уродинамики и нейроурологии Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России Виктория Валерьевна РОМИХ, функциональная урология (уродинамика и нейроурология) – направление урологии, сфокусированное на оценке и лечении функциональных нарушений системы мочеобразования и мочевыведения. При этом основной акцент делается на функционировании нижних мочевых путей. Как известно, большинство функциональных нарушений верхних мочевых путей является следствием дисфункции нижних мочевых путей. К наиболее распространенным нарушениям относят синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) и недержание мочи.

Синдром ГМП считается одним из самых распространенных заболеваний в мире. По частоте встречаемости он опережает бронхиальную астму и сахарный диабет. По данным R. Milsom и соавт., 16,5% населения Европы старше 40 лет имеет симптомы ГМП¹. В США в 2003 г. при популяционном исследовании распространенность ГМП среди лиц старше 18 лет составила 16,6%².

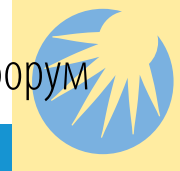
В России больших демографических исследований распространенности ГМП среди населения не проводилось. Однако, анализируя данные других стран, можно предположить, что общая распространенность ГМП в нашей стране достигает 18 млн среди взрослого населения. Тем не менее в Международной классификации болезней 10-го пересмотра такой нозологической единицы пока нет. Рекомендации по лекарственной терапии ГМП содержатся в различных международных и национальных стандартах ле-

чения урологических заболеваний. Так, алгоритм лечения ГМП в мужской популяции приведен в Европейских рекомендациях по менеджменту ненейрогенных симптомов нижних мочевых путей у мужчин. В России все стандарты (клинические рекомендации) сформированы по нозологическому признаку. Вопросы диагностики и лечения пациентов с ГМП в отечественных клинических рекомендациях частично отражены в рекомендациях по нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей, недержанию мочи.

Основными симптомами ГМП считаются urgency, поллакиурия и недержание мочи при позыве (у 30% больных). По мнению большинства специалистов, urgency – ключевой симптом ГМП. При urgency снижается функциональная емкость мочевого пузыря, сокращаются промежутки между мочеиспусканиями. Как следствие, возникает поллакиурия – второй облигатный симптом ГМП. В такой ситуации недержание мочи рассматривается как третий факультативный симптом.

¹ Milsom I., Abrams P., Cardozo L. et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study // BJU Int. 2001. Vol. 87. № 9. P. 760–766.

² Stewart W.F., Van Rooyen J.B., Cundiff G.W. et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States // World J. Urol. 2003. Vol. 20. № 6. P. 327–336.



Сателлитный симпозиум компании «Пьер Фабр»

В настоящее время крайне актуальным считается определение неспецифичности синдрома ГМП. Понятие неспецифичности важно для распознавания синдрома ГМП у пациентов при различных клинических ситуациях. ГМП может развиваться у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, простатитом, синдромом хронической тазовой боли или болезненным мочевым пузырем, с нейрогенным мочевым пузырем, циститом, хронической почечной недостаточностью и пр. Основным методом лечения ГМП является медикаментозный. В фармакотерапии ГМП применяют три основных группы препаратов: антидепрессанты, антагонисты мускариновых рецепторов и агонисты бета-3-адренорецепторов. Раньше других препаратов у пациентов с ГМП начали применять антидепрессанты. Помимо ингибирования обратного захвата серотонина они обладают антимускариновой активностью. Антидепрессанты успешно применяются до сих пор при некоторых формах ГМП, у детей с энурезом. Селективные антагонисты мускариновых рецепторов, появившиеся на фармацевтическом рынке в 1975 г., до сих пор остаются препаратами выбора у больных ГМП. Накоплен многолетний клинический опыт применения препаратов, воздействующих на мускариновые рецепторы мочевого пузыря. В 2000-х гг. для лечения ГМП начали разрабатывать препараты из группы агонистов бета-3-адренорецепторов. Их терапевтический эффект выражается в способности подавлять спонтанную активность мочевого пузыря и индуцировать расслабление детрузора. Современных прямых сравнительных (head-to-head) доказательных

исследований эффективности препаратов с разным механизмом действия при ГМП на данный момент нет. Препараты в основном рассматриваются индивидуально, сформировалась устойчивая тенденция к более тщательному анализу каждого лекарственного средства, появляющегося на фармацевтическом рынке. В свою очередь подобная тенденция определяет персонализированный подход к терапии пациентов с ГМП.

При выборе препаратов для терапии ГМП следует учитывать множество факторов: общее состояние пациента, сопутствующие заболевания, возраст, выраженность каждого симптома, отсутствие/наличие недержания мочи, длительность заболевания, сопутствующие неврологические заболевания, когнитивный статус, проводимую фармакотерапию, ее эффективность, пожелания и ожидания пациента. Фезотеродин – последний из зарегистрированных в России оригинальных антимускариновых препаратов. Его отличают:

- сбалансированное средство к рецепторам М2 и М3, что позволяет эффективно контролировать симптомы ГМП;
- низкая способность проникать через гематоэнцефалический барьер;
- оригинальная лекарственная форма пролонгированного высвобождения;
- отсутствие пресистемного печеночного метаболизма³⁻⁵.

Как известно, стимуляция М3-рецепторов усиливает сократимость мочевого пузыря, а стимуляция М2-рецепторов препятствует его расслаблению. Фезотеродин демонстрирует сбалансированную селективность к М-рецепторам, что важно для сохранения не только

благоприятного профиля безопасности, но и нормального мочеиспускания на фоне терапии.

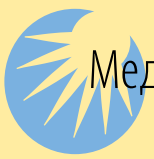
Гематоэнцефалический барьер – динамическая мембрана между кровеносной и центральной нервной системой. Он препятствует попаданию нежелательных веществ в головной мозг. Антимускариновые препараты проникают через гематоэнцефалический барьер путем пассивной диффузии. При этом они могут вызывать когнитивные нарушения, что представляет опасность, особенно для пожилых пациентов. Способность антимускариновых препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер зависит от липофильности и размера молекул. Чем выше молекулярная масса и ниже липофильность препарата, тем ниже способность молекулы преодолевать гематоэнцефалический барьер. Выведение посредством активного транспорта может снижать уровень содержания антимускаринового препарата в головном мозге. Выведение препаратов, проникших в головной мозг, осуществляется при помощи эффлюксных белков-транспортеров (Р-гликопротеин). Такое «обратное» выведение возможно, если вещество является субстратом эффлюксного белка. Фезотеродин, благодаря высокой молекулярной массе и низкой липофильности, практически лишен возможности проникать через гематоэнцефалический барьер. А в случае проникновения может быть легко выведен, так как является субстратом Р-гликопротеина. Соответственно препарат эффективно купирует симптомы ГМП, не оказывая значимого влияния на когнитивную функцию. Фезотеродин (Товиаз) выпускается в таблетках с пролонгированным высвобождением активного вещества⁶. По сравнению с лекар-

³ Cardozo L., Khullar V., Wang J.T. et al. Fesoterodine in patients with overactive bladder syndrome: can the severity of baseline urgency urinary incontinence predict dosing requirement? // BJU Int. 2010. Vol. 106. № 6. P. 816–821.

⁴ Kay G.G., Maruff P., Scholfield D. et al. Evaluation of cognitive function in healthy older subjects treated with fesoterodine // Postgrad. Med. 2012. Vol. 124. № 3. P. 7–15.

⁵ García-Baquero R., Madurga B., García M.B. et al. New perspectives of treatment with fesoterodine fumarate in patients with overactive bladder // Actas Urol. Esp. 2013. Vol. 37. № 2. P. 83–91.

⁶ Инструкция по медицинскому применению препарата Товиаз ЛП-002016.



ственными формами немедленного высвобождения препараты пролонгированного высвобождения в течение более длительного периода обеспечивают эффективную концентрацию в плазме крови. Препарат принимают один раз в день. На фоне применения фезотеродина с пролонгированным высвобождением наблюдается более высокая эффективность и минимальный риск развития нежелательных явлений по сравнению с формами быстрого высвобождения.

Как уже отмечалось, одним из преимуществ фезотеродина является отсутствие пресистемного печеночного метаболизма. Иными словами, для реализации фармакологического эффекта фезотеродина печеночный метаболизм не требуется. Активный компонент 5-НМТ образуется при взаимодействии с эстеразами крови. В исследованиях фезотеродина, где препаратом сравнения выступал толтеродин, продемонстрирована эффективность и безопасность фезотеродина пролонгированного высвобождения по сравнению с толтеродином у пациентов с ГМП⁷. При приеме фезотеродина различия уровня 5-НМТ небольшие и зависят от дозы. В свою очередь толтеродин превращается в активный метаболит 5-НМТ в печени при помощи цитохрома 2D6, что обуславливает выраженную вариабельность уровня 5-НМТ.

В последнее время широко обсуждаются результаты анализа существующих вариантов терапии ГМП. Ведущие мировые эксперты провели исследование, в котором использовали аналитическую модель мультикритериального анализа принятия решений (МКАПР) для сравнения современной фармакотерапии ГМП⁸.

МКАПР – компьютерная модель, разработанная экспертами лондонской школы экономики, рассматривается Европейским агентством по лекарственным средствам в качестве надежной методологии для оценки соотношения «польза/риск» лекарственных препаратов. С помощью данной модели можно оценить благоприятные и неблагоприятные эффекты препаратов сравнения с рекомендуемыми дозами. Модель МКАПР объединяет данные клинических испытаний, субъективную оценку экспертов и оценку клинических критериев⁹. В данном исследовании эксперты оценивали благоприятные и неблагоприятные эффекты, преимущества и риски препаратов у пациентов с ГМП как в монорежиме, так и комбинациях. Эксперты согласовывали весовые коэффициенты для каждого эффекта (недержание, императивность, учащенное мочеиспускание и т.д.) и по таким же критериям оценивали вред. Для заполнения модели МКАПР использовались данные

опубликованных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований по эффективности и безопасности мускариновых антагонистов в различных дозировках, бета-3-агониста и комбинаций мускаринового препарата и бета-3-агониста в различных дозировках.

По мнению экспертов, фезотеродин 4 или 8 мг с гибким режимом дозирования обеспечивает наиболее благоприятный терапевтический эффект с лучшим соотношением «польза/риск». Кроме того, фезотеродин демонстрировал максимальные преимущества перед другими препаратами по таким критериям, как императивное недержание мочи и императивные позывы.

Фезотеродин включен в рекомендации Европейской ассоциации урологов и российские клинические рекомендации по лечению пациентов с нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, недержанием мочи.

Таким образом, современный подход к лечению пациентов с ГМП основывается на постоянном расширении знаний о процессах, лежащих в основе развития симптомов ГМП и детрузорной гиперактивности, изучении особенностей фармакотерапии и анализе накопленного клинического опыта.

Дискуссия о применении гексанового экстракта *Serenoa repens* в комбинированной терапии больных с симптомами нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы

По словам заместителя директора по научной работе Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина –

филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, к.м.н. Андрея Владимировича СИВКОВА, комбинированная тера-

пия становится распространенным методом лечения симптомов нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (СНМП/ДГПЖ). Обычно используют комбинации альфа-1-адреноблокаторов с ингибиторами 5-альфа-редуктазы и М-холинолитиками. Описаны и другие, менее изученные комби-

⁷ Chapple C., Oelke M., Kaplan S.A. et al. Fesoterodine clinical efficacy and safety for the treatment of overactive bladder in relation to patient profiles: a systematic review // Curr. Med. Res. Opin. 2015. Vol. 31. № 6. P. 1201–1243.

⁸ Chapple C.R., Mironska E., Wagg A. et al. Multicriteria decision analysis applied to the clinical use of pharmacotherapy for overactive bladder symptom complex // Eur. Urol. Focus. 2020. Vol. 6. № 3. P. 522–530.

⁹ Moore A., Crossley A., Ng B. et al. Use of multicriteria decision analysis for assessing the benefit and risk of over-the-counter analgesics // J. Pharm. Pharmacol. 2017. Vol. 69. № 10. P. 1364–1373.



Сателлитный симпозиум компании «Пьер Фабр»

нации: альфа-1-адреноблокаторов с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа, ингибиторов 5-альфа-редуктазы и фосфодиэстеразы 5-го типа, а также альфа-1-адреноблокаторов с бета-3-агонистом. Предпринимались попытки комбинировать альфа-1-адреноблокаторы и ингибиторы 5-альфа-редуктазы с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и даже с аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона.

Потребность в комбинированной терапии больных с СНМП/ДГПЖ обусловлена, с одной стороны, множеством факторов, определяющих клиническое течение заболевания, а с другой – широким спектром препаратов, потенциально влияющих на отдельные факторы заболевания или их группы. При этом синтезированный химический препарат в монорежиме преимущественно обладает одним механизмом действия, а каждый компонент комбинированной терапии выполняет выпадающие эффекты других препаратов или усиливает их действие. В зависимости от клинической картины у конкретного пациента можно выбрать любую комбинацию препаратов с необходимым действием. Следует отметить, что в наиболее широко используемых комбинациях отсутствует компонент, обеспечивающий противовоспалительное действие.

По данным зарубежных исследователей, комбинированную терапию в Европе получают около 20% пациентов с СНМП/ДГПЖ, причем комбинацию более чем

из двух препаратов – менее 5% больных¹⁰. Вероятно, это объясняется тем, что комбинированная терапия – наиболее дорогостоящая опция по сравнению с другими методами лекарственного лечения СНМП/ДГПЖ.

Показано, что переход на комбинированную терапию с других методов лечения, например альфа-1-адреноблокаторов, отмечается в небольшом проценте случаев¹¹. В европейских рекомендациях по диагностике и лечению СНМП сказано, что экстракты *Serenoa repens* являются наиболее часто применяемыми препаратами при СНМП. Однако только гексановый экстракт *Serenoa repens* (Пермиксон) рекомендован Европейским комитетом по растительным медицинским продуктам как хорошо проявивший себя при использовании. Эти выводы нашли отражение и в рекомендациях Европейской ассоциации урологов¹².

Пермиксон – препарат для лечения ДГПЖ на основе гексанового экстракта *Serenoa repens* с тройным механизмом действия: антипролиферативным, антиандрогенным и противовоспалительным¹³. В то же время накапливается все больше фактов, свидетельствующих о возможном прямом влиянии препарата на функцию мочевого пузыря. В связи с этим возникает вопрос, обладает ли гексановый экстракт *Serenoa repens* уникальными терапевтическими свойствами, делающими оправданным его применение при терапии симптомов нарушения функции нижних мочевых путей и ДГПЖ в комбина-

ции с другими лекарственными средствами?

В настоящее время патогенез ДГПЖ объясняют инфекцией, метаболическим синдромом и аутоиммунным процессом, лежащим в основе развития хронического воспаления в предстательной железе. Связанные с этим процессы пролиферации, ангиогенеза и тканевого ремоделирования ведут к возникновению и прогрессированию доброкачественной гиперплазии.

Последние данные свидетельствуют о широком распространении хронического воспаления в предстательной железе в популяции. По данным ретроспективного исследования (за 20 лет) 3942 пациентов, оперированных по поводу ДГПЖ, хроническое воспаление регистрируется у 43% популяции. Отмечается рост числа пациентов с хроническим воспалением предстательной железы в возрасте старше 40 лет. При этом хроническое воспаление связано с объемом предстательной железы и выраженностью СНМП¹⁴.

G. Robert и соавт. провели морфологическое и иммуногистохимическое исследование тканей предстательной железы у пациентов, оперированных по поводу ДГПЖ. У 80% из них отмечалось наличие лимфоцитарных (CD3, CD8) и макрофагальных (CD163) инфильтратов. Выраженное воспаление выявлено у 73% больных, что соотносилось с большим объемом предстательной железы и выраженностью симптомов¹⁵.

В серии экспериментальных работ установлено, что доказанные

¹⁰ Hutchison A., Farmer R., Verhamme K. et al. The efficacy of drugs for the treatment of LUTS/BPH, a study in 6 European countries // Eur. Urol. 2007. Vol. 51. № 1. P. 207–215.

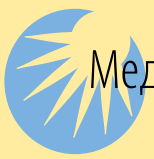
¹¹ Di Santostefano R.L., Biddle A.K., Lavelle J.P. An evaluation of the economic costs and patient-related consequences of treatments for benign prostatic hyperplasia // BJU Int. 2006. Vol. 97. № 5. P. 1007–1016.

¹² Gravas S., Cornu J.N., Gacci M. et al. Management of non-neurogenic male LUTS. 2020 // uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/

¹³ Инструкция по медицинскому применению препарата Пермиксон П N012687/02.

¹⁴ Di Silverio F., Gentile V., De Matteis A. et al. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis // Eur. Urol. 2003. Vol. 43. № 2. P. 164–175.

¹⁵ Robert G., Descazeaud A., Nicolaiew N. et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis // Prostate. 2009. Vol. 69. № 16. P. 1774–1780.



точки приложения гексанового экстракта *Serenoa repens* в каскаде арахидоновой кислоты очень близки к таковым для НПВП. Прежде всего это ингибция фосфолипазы A2 и липоксигеназы, за счет чего и достигается противовоспалительный эффект препаратов¹⁶.

Эффект гексанового экстракта *Serenoa repens* подтвержден в ряде клинических исследований. Так, в исследовании PERMIN изучали влияние Пермиксона и тамсулозина на биомаркеры хронического воспаления в предстательной железе у мужчин с СНМП/ДГПЖ, анализировали изменение экспрессии в моче мРНК группы связанных с воспалением 15 генов (до и через 90 дней от начала лечения). Анализ данных продемонстрировал положительное суммарное противовоспалительное действие гексанового экстракта *Serenoa repens* на 73,3% биомаркеров против 26,6% у тамсулозина¹⁷.

S. Gravas и соавт. оценивали противовоспалительное действие гексанового экстракта *Serenoa repens* на основании результатов морфологического исследования биопсии предстательной железы до и через шесть месяцев от начала лечения. На фоне лечения гексановым экстрактом *Serenoa repens* (Пермиксон) достигнута достоверная положительная динамика по сравнению с группой контроля по степени выраженности и агрессивности воспаления, показателям Т- и В-лейкоцитов, а также макрофагов¹⁸.

В сравнительном исследовании эффективности Пермиксона и финастериды оба препарата продемонстрировали очень близкую симптоматическую эффективность: уменьшение симптомов (по IPSS) на 37 и 39%, а также увеличение максимальной скорости мочеиспускания (Q_{max}) на 25 и 30% соответственно. При этом надо учитывать, что в исследуемых группах уменьшение объема предстательной железы было достоверно более выражено у принимавших финастерид – 16 и 7% соответственно. Это говорит о наличии у гексанового экстракта *Serenoa repens* отличных от ингибции 5-альфа-редуктазы механизмов действия¹⁹.

В сравнительном исследовании PERMAL в общей группе пациентов не зафиксировано достоверной разницы в отношении динамики основных показателей IPSS и Q_{max} между группами тамсулозина и Пермиксона²⁰. В то же время при детальном исследовании у пациентов с выраженными симптомами (IPSS > 19 баллов) удалось достичь достоверных различий в пользу растительного экстракта по общему баллу IPSS и симптомам фазы накопления. В подгруппе с показателями по шкале IPSS > 21 балла выявлена достоверная разница в пользу Пермиксона и по динамике ирритативных и обструктивных симптомов, начиная с третьего и до 12-го месяца лечения. При этом клинически значимый ответ в виде снижения показателя IPSS > 3 баллов наблюдали

у 80% принимавших гексановый экстракт *Serenoa repens* по сравнению с альфа-1-адреноблокатором. Снижение показателя IPSS на 9 баллов и более имело место у 41,5% больных, получавших Пермиксон, и у 25% – тамсулозин. Клиническое ухудшение симптомов (увеличение IPSS на 4 балла) зарегистрировано у 1,5% пациентов, принимавших гексановый экстракт *Serenoa repens*, против 6,8% больных, получавших тамсулозин.

Возможное влияние экстракта *Serenoa repens* на мочевой пузырь демонстрируют результаты уродинамических исследований. Так, в проспективном исследовании с участием 75 пациентов с СНМП/ДГПЖ 57 пациентов получали Пермиксон по 160 мг два раза в день в течение девяти недель. В контрольную группу вошли 18 пациентов, не получавших лечения. Исследователи зарегистрировали на фоне применения Пермиксона достоверное улучшение симптомов по шкале IPSS, качества жизни и увеличение скорости мочеиспускания. У пациентов с легкой/умеренной ДГПЖ лечение Пермиксоном уменьшало инфравезикальную обструкцию и приводило к быстрому улучшению уродинамических показателей и симптомов. В то же время у пациентов контрольной группы ни один из этих параметров не улучшился²¹.

Докладчик представил данные собственного исследования, в котором изучали уродинамические эффекты Пермиксона. В исследо-

¹⁶ De la Taille A. Therapeutic approach: the importance of controlling prostatic inflammation // Eur. Urol. 2013. Suppl. 12. P. 116–122.

¹⁷ Latil A., Pétrissans M.-T., Rouque J. et al. Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon® 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia // Prostate. 2015. Vol. 75. № 16. P. 1857–1867.

¹⁸ Gravas S., Samarinas M., Zacharouli K. et al. The effect of hexanic extract of *Serenoa repens* on prostatic inflammation: results from a randomized biopsy study // World J. Urol. 2019. Vol. 37. № 3. P. 539–544.

¹⁹ Carraro J.C., Raynaud J.P., Koch G. et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients // Prostate. 1996. Vol. 29. № 4. P. 231–240.

²⁰ Debruyne F., Boyle P., Calais da Silva F. et al. Evaluation of the clinical benefit of Permixon and tamsulosin in severe BPH patients – PERMAL study subset analysis // Prog. Urol. 2004. Vol. 45. № 6. P. 773–779.

²¹ Al-Shukri S.H., Deschaseaux P., Kuzmin I.V., Amdiy R.R. Early urodynamic effects of the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon(R)) in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2000. Vol. 3. № 3. P. 195–199.

ДГПЖ

Доброкачественная гиперплазия
предстательной железы

**ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
77% ПАЦИЕНТОВ С ДГПЖ¹**

Пермиксон

Гексановый экстракт плодов пальмы ползучей

**Уменьшает воспаление
Облегчает симптомы²**

Торговое название: Пермиксон. **МНН:** Пальмы ползучей плодов экстракт. **Показания:** для лечения умеренных нарушений мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Способ применения: внутрь по 1 капсуле 2 раза в день во время еды. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; возраст до 18 лет. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению (РУ П N012687/02).

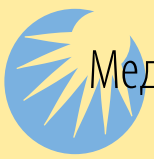
Реклама



Pierre Fabre

Только для медицинских и фармацевтических работников
За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр»,
119435, Москва, Севинская наб, 15.
Тел: +7 495 789 9533, www.pierre-fabre.com/ru-ru,
e-mail: info@frussia@pierre-fabre.com

1. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary P et al. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. Eur Urol 2006; 54 (6): 1379-84. 2. Latif A et al. Effects of hexanic extract of *Serenoa Repens* (Permixon® 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Prostate. 2015; 75 (16): 1857-67.



вании участвовали 60 пациентов с СНМП/ДГПЖ, которым проводили уродинамическую оценку до и через шесть месяцев терапии Пермиксоном. На фоне уменьшения выраженности симптомов СНМП/ДГПЖ у пациентов выявлены улучшение сократительной способности детрузора, снижение уродинамических проявлений гиперактивности детрузора – с 49 до 29%, степени инфравезикальных обструкций у 28,5% больных. Кроме того, после лечения препаратом Пермиксон зафиксировано снижение давления детрузора на 16,3%, выявлен рост цистометрической емкости мочевого пузыря на 92,6%²².

Вопросы о возможности комбинации растительных экстрактов *Serenoa repens* с другими препаратами остаются дискуссионными. Наиболее часто предпринимались попытки комбинировать экстракт *Serenoa repens* с альфа-1-адреноблокаторами.

В исследовании L. Boeri и соавт. две симметричные группы пациентов с СНМП в течение 12 месяцев и более получали монотерапию силодозином и силодозин в комбинации с экстрактом *Serenoa repens*. Были выявлены различия в итоговых показателях IPSS, Q_{max} и качества жизни в пользу комбинации препаратов. При этом произошло перераспределение в группах в пользу пациентов с менее выраженными симптомами. Среди получавших комбинированную терапию таких мужчин было больше²³.

В другом исследовании 140 пациентов с СНМП/ДГПЖ были рандомизированы на две симметричные группы, получавшие

тамсулозин 0,2 мг/сут в сочетании с Пермиксоном 320 мг/сут и монотерапию тамсулозином. Срок наблюдения составил 12 месяцев. Наблюдали достоверные различия по влиянию на симптомы фазы накопления в пользу комбинированной терапии, хотя этого оказалось недостаточно для достижения достоверных различий по общему баллу IPSS²⁴.

В исследовании QUALIPROST изучали результаты лекарственной терапии СНМП/ДГПЖ в условиях реальной клинической практики. Среди прочих комбинаций авторами были описаны группы пациентов, получавших на протяжении шести месяцев экстракт *Serenoa repens* в комбинации с альфа-1-адреноблокаторами ($n = 219$) и ингибиторами 5-альфа-редуктазы ($n = 28$). При анализе величины изменения показателей IPSS в группах пациентов, получавших комбинированную терапию альфа-1-адреноблокаторами в сочетании с ингибиторами 5-альфа-редуктазы и альфа-1-адреноблокаторами в сочетании с экстрактом *Serenoa repens*, достоверных различий в группах как с IPSS умеренной выраженности (14–19 баллов), так и со значительными изменениями (20–35 баллов) не выявлено²⁵. При более детальном анализе результатов этого исследования прицельно рассмотрена подгруппа пациентов с умеренными и выраженными СНМП/ДГПЖ, получавшая на протяжении шести месяцев гексановый экстракт *Serenoa repens* 320 мг/сут, тамсулозин 0,4 мг/сут или комбинацию этих препаратов. Исходно не отмечали достоверных разли-

чий по основным клиническим показателям между группами. Анализ данных показал, что комбинированная терапия способствовала более выраженному улучшению по сравнению с монотерапией каждым из указанных препаратов по таким параметрам, как уменьшение общего балла IPSS, симптомов фаз накопления и опорожнения, качества жизни пациентов с СНМП/ДГПЖ.

Таким образом, вопрос о месте экстракта *Serenoa repens* в комбинированной терапии СНМП/ДГПЖ является предметом разворачивающейся дискуссии. Основанием для такого подхода можно считать данные о высокой симптоматической эффективности гексанового экстракта *Serenoa repens*, которая обеспечивается уникальным многофакторным механизмом его действия, включая противовоспалительный эффект.

Исследования последних лет указывают на преимущества комбинации экстракта *Serenoa repens* с альфа-1-адреноблокаторами, особенно у пациентов с более выраженной симптоматикой, преимущественно в фазе накопления, что может быть связано с эффектами растительного экстракта, дополняющими блокаду альфа-1-адренорецепторов другими механизмами влияния.

В заключение А.В. Сивков подчеркнул необходимость организации исследований в данном направлении с включением и более глубоким изучением специально отобранных групп пациентов, у которых можно ожидать лучшего эффекта от комбинированной терапии с применением экстракта *Serenoa repens*.

²² Сивков А.В., Синюхин В.Н., Причепина В.В., Аполихин О.И. Опыт применения гексанового экстракта *Serenoa repens* (Пермиксон) при хронических заболеваниях предстательной железы // Урология. 2018. № 4. С. 82–93.

²³ Boeri L., Capogrosso P., Ventimiglia E. et al. Clinically meaningful improvements in LUTS/BPH severity in men treated with silodosin plus hexanic extract of *Serenoa repens* or silodosin alone // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. № 1. P. 15179.

²⁴ Ryu Y.W., Lim S.W., Kim J.H. et al. Comparison of tamsulosin plus *Serenoa repens* with tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Korean men: 1-year randomized open label study // Urol. Int. 2015. Vol. 94. № 2. P. 187–193.

²⁵ Alcaraz A., Carballido-Rodríguez J., Unda-Urzaiz M. et al. Quality of life in patients with lower urinary tract symptoms associated with BPH: change over time in real-life practice according to treatment – the QUALIPROST study // Int. Urol. Nephrol. 2016. Vol. 48. № 5. P. 645–656.

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

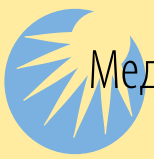
Медицинский портал для врачей

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

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

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

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



Феназалгин® в алгоритмах лечения СБМП/ИЦ и бактериального цистита

В рамках XV Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2021» состоялся симпозиум, посвященный рассмотрению актуальных вопросов диагностики и выбора тактики лечения при синдроме болезненного мочевого пузыря/интерстициальном цистите, остром и рецидивирующем цистите. Особый акцент был сделан на современных возможностях феназопиридина (Феназалгин®) в купировании дизурических симптомов.

Управление болью при синдроме болезненного мочевого пузыря/интерстициальном цистите. Современные возможности

По словам д.м.н., профессора кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Андрея Владимировича ЗАЙЦЕВА, хроническая тазовая боль при синдроме болезненного мочевого пузыря/интерстициальном цистите (СБМП/ИЦ) существенно снижает качество жизни пациентов. Безусловно, раннее лечение боли – лучший способ предотвратить ее переход в хроническую форму. У женщин причинами тазовой боли обычно являются эндометриоз, спайочная болезнь, интерстициальный цистит и синдром раздраженного кишечника. По мнению вице-президента Международного общества по изучению синдрома болезненного мочевого пузыря (European Society for the Study of Interstitial Cystitis, ESSIC), профессора R. Moldwin, тазовая боль может быть обусловлена также урогенитальным синдромом и дисфункцией тазового дна. Интерпретация локализации боли не всегда точна, поскольку у одной

пациентки может быть несколько причин тазовой боли. В исследовании профессора М.К. Chung и соавт. (2002) сочетание эндометриоза и интерстициального цистита отмечалось в 70% случаев¹. Аналогичные данные были получены и в собственном исследовании докладчика, проведенном совместно с профессором А.З. Хашукоевой (2008–2012), с участием 52 пациенток с хронической тазовой болью (ХТБ) и подозрением на наружный генитальный эндометриоз. Из 44 (84,6%) пациенток с подтвержденным генитальным эндометриозом у 22 (44,3%) имел место СБМП/ИЦ.

В американском исследовании RAND участвовали 6072 респондента мужского пола с симптомами СБМП/ИЦ или симптомами хронического простатита и синдромом хронической тазовой боли (ХП/СХТБ). Согласно результатам опроса, сочетание этих заболеваний отмечалось в 17% случаев².

В соответствии с консенсусом ESSIC (2008), СБМП диагностируется на основании хронической

тазовой боли, давления, дискомфорта, связанных по ощущениям с мочевым пузырем и сопровождаемых по крайней мере одним из симптомов нижних мочевых путей, таких как упорные позывы к мочеиспусканию или учащенное мочеиспускание. Должны быть исключены другие заболевания, характеризующиеся схожими симптомами. Дальнейшее определение классификации СБМП может быть предпринято на основании данных цистоскопии с гидробужированием и морфологических исследований биоптатов мочевого пузыря³.

Одна из форм интерстициального цистита, которую называют «язвенной», предполагает наличие при цистоскопии в мочевом пузыре локального изменения – язвы. Хотя скорее всего эту форму цистита следует отнести к воспалительному поражению, именуемому гуннеровским поражением. Решением экспертной группы ESSIC (2020) язвенная форма СБМП/ИЦ выделена в отдельную форму заболевания при хронической тазовой боли у женщин.

Собственный клинический опыт и данные исследований показывают, что гуннеровское поражение

¹ Chung M.K., Chung R.R., Gordon D., Jennings C. The evil twins of chronic pelvic pain syndrome: endometriosis and interstitial cystitis // JSLS. 2002. Vol. 6. № 4. P. 311–314.

² Suskind A.M., Berry S.H., Ewing B.A. et al. The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: results of the RAND Interstitial Cystitis Epidemiology male study // J. Urol. 2013. Vol. 189. № 1. P. 141–145.

³ Van de Merwe J.P., Nordling J., Bouchelouche P. et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal // Eur. Urol. 2008. Vol. 53. № 1. P. 60–67.



Сателлитный симпозиум компании «Штада»

мочевого пузыря, являющееся признаком СБМП, можно выявить у многих мужчин с ХП/СХТБ при выполнении цистоскопии. В исследовании M. Ueda и соавт. (2019) гуннеровское поражение мочевого пузыря отмечали у 41% пациентов с ХП/СХТБ⁴. В то же время не доказано, что гломеруляции при цистоскопии с гидробуживанием должны быть включены в диагностику или фенотипирование СБМП/ИЦ⁵.

Биопсия мочевого пузыря, которая, по мнению экспертов-морфологов, должна быть глубокой, считается значимым этапом диагностики. При исследовании биоптатов выявляют воспаление разной степени, лимфоидно-плазменную инфильтрацию, фиброз детрузора и мастоцитоз. Однако провести качественную диагностику способны только квалифицированные морфологи.

Важным направлением в обследовании больных СБМП/ИЦ является их клиническое фенотипирование, то есть выявление и формирование однотипных, по возможности гомогенных групп пациентов. С этой целью применяется классификация доменов UPOINT, которую предложили J.C. Nickel и соавт. еще в 2009 г.⁶

У всех пациентов с СБМП/ИЦ присутствуют мочевого (100%) и органоспецифический (96%), почти у половины – неврологический/системный (45%) и мышечно-спастический (48%) домены, которые

ассоциируются с выраженностью клинических симптомов. Более чем у трети больных присутствует психосоциальный (34%) и инфекционный домены (38%). Это означает, что подход к лечению таких пациентов должен быть междисциплинарным.

Как показали результаты исследования, 25% больных СХТБ испытывают только тазовую боль, 75% пациентов отмечают боль в других локациях, а 38% указывают на широко распространенную боль⁷. Полученные данные свидетельствуют о наличии централизованного болевого фенотипа у многих больных СХТБ, потенциально характеризующегося изменениями в центральной нервной системе.

На вопрос «Хроническая боль – это симптом или болезнь?» попытались ответить эксперты Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP). Согласно Международной классификации болезней 11-го пересмотра, различают хронический первичный болевой синдром, хроническую вторичную висцеральную боль, в частности СБМП/ИЦ⁸.

Поскольку природа СБМП/ИЦ остается не до конца изученной и не исключена полиэтиологичность заболевания, лечение должно быть многоплановым. Алгоритм многоплановой терапии СБМП/ИЦ включает в себя восстановление функции эпителия, модулирование нейрон-

ной активности, стабилизацию тучных клеток. Но первоочередной задачей остается купирование болевого синдрома.

В ряде зарубежных стран в целях купирования боли при СБМП/ИЦ назначают наркотические анальгетики. В Японии их применяют 10% больных, в США – 17% больных СБМП/ИЦ⁹.

Рост числа назначаемых опиоидов за последнее десятилетие приобрел характер эпидемии. В США интерстициальным циститом страдают 8 млн женщин и 4 млн мужчин. Многие из них неоднократно использовали наркотические анальгетики. Отсутствие адекватной схемы лечения хронической боли в мочевом пузыре диктует необходимость поиска новых терапевтических подходов. В данном аспекте интерес представляют уроанальгетики, например феназопиридин.

J.C. Nickel и соавт. (2018) провели опрос 1364 пациенток с СБМП/ИЦ по поводу эффективности различных терапевтических методов лечения интерстициального цистита. Согласно данным опроса, феназопиридин занял второе место среди наиболее эффективных препаратов, уступив лишь опиоидным анальгетикам (61,1 против 65,5%)¹⁰.

Феназопиридин, являющийся действующим веществом препарата Феназалгин®, был открыт еще в 1914 г. Относится к группе азокрасителей, поэтому, проходя по почечным путям, может

⁴ Ueda M., Sengiku A., Kono J. et al. Low bladder capacity is an important predictor for comorbidity of interstitial cystitis with Hunner's lesion in patients with refractory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // Int. J. Urol. 2019. Vol. 26. Suppl. 1. P. 53–56.

⁵ Wennevik G.E., Meijlink J.M., Hanno P., Nordling J. The role of glomerulations in bladder pain syndrome: a review // J. Urol. 2016. Vol. 195. № 1. P. 19–25.

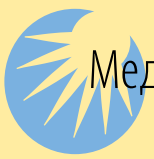
⁶ Nickel J.C., Shoskes D., Irvine-Bird K. et al. Clinical phenotyping of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a key to classification and potentially improved management // J. Urol. 2009. Vol. 182. № 1. P. 155–160.

⁷ Lai H.H., Jemielita T., Sutcliffe S. et al. Characterization of whole body pain in urological chronic pelvic pain syndrome at baseline: a MAPP Research Network Study // J. Urol. 2017. Vol. 198. № 3. P. 622–631.

⁸ Treede R.-D., Rief W., Barke A. et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11) // Pain. 2019. Vol. 160. № 1. P. 19–27.

⁹ Kivlin D., Lim C., Ross C. et al. The diagnostic and treatment patterns of urologists in the United States for interstitial cystitis/painful bladder syndrome // Urol. Pract. 2016. Vol. 3. № 4. P. 309–314.

¹⁰ Lusty A., Kavalier E., Zakariasen K. et al. Treatment effectiveness in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: Do patient perceptions align with efficacy-based guidelines? // Canadian Urological Association Journal – Journal de L'association des Urologues du Canada. 2017. Vol. 12. № 1. P. E1–E5.



окрашивать мочу в красновато-оранжевый цвет¹¹.

Феназалгин® облегчает боль и снимает жжение в нижних мочевых путях, вызванное инфекцией, травмой, хирургическим вмешательством или эндоскопическими процедурами. Обладает селективным действием в мочевыводящих путях – снижает активность механических волокон в мочевом пузыре и избирательно подавляет циклооксигеназы в уротелии. Как следствие, наблюдается устранение дизурических симптомов¹².

Феназалгин® начинает действовать уже в течение 20 минут после его приема и является уникальным инструментом для быстрого улучшения качества жизни пациентов и повышения их приверженности к лечению.

Терапевтический курс препарата Феназалгин® – два дня. Препарат принимают по две таблетки (200 мг) три раза в день после еды, запивая стаканом воды. Феназалгин® хорошо подходит для адьювантной терапии с антибиотиками.

Имеются данные о длительном применении феназопиридина. В исследовании S.N. Shore и соавт. пациенты с пострadiационным циститом получали терапию феназопиридином свыше 14 дней¹³. Феназопиридин продемонстрировал хороший уровень безопасности: различий в побочных реакциях между группой феназопиридина и группой сравнения не зафиксировано.

В исследовании K. Kamali и соавт. (2019) оценивали частоту побочных эффектов терапии БЦЖ (вакцина БЦЖ – взвесь ослабленных жизнеспособных бацилл Кальметта – Герена (Calmette – Guerin)) среди

трех групп пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, получавших целекоксиб, феназопиридин и оксибутинин с плацебо¹⁴. Показано, что целекоксиб, феназопиридин и оксибутинин эффективно уменьшают дизурические явления.

Возвращаясь к лечению синдрома болезненного мочевого пузыря, профессор А.В. Зайцев отметил, что это многоуровневый процесс. Американская ассоциация урологов (AUA) разработала шесть линий лечения СБМП:

- 1) образование пациентов и возможные варианты самопомощи;
- 2) пероральная фармакотерапия (амитриптилин, циметидин, гидроксизин, пентозан полисульфат), использование внутрипузырных препаратов и мануальной терапии;
- 3) цистоскопия под общей анестезией с гидробуживанием, а при наличии участков гуннеровского поражения – их коагуляция (электро- или лазерная);
- 4) применение различных методов нейростимуляции;
- 5) назначение циклоспорина А либо внутридурального введения ботулинического токсина А;
- 6) оперативное вмешательство (заместительная цистопластика, суправезикальная деривация мочи с цистэктомией или без нее), которая может выполняться у тщательно отобранных пациентов в отсутствие эффекта от всех проведенных видов лечения.

Профессор А.В. Зайцев привел собственный пример успешного оперативного лечения пациентки методом илеоцистопластики – положительный эффект сохраняется на протяжении 15 лет. Проведенное

недавно обследование пациентки показало отсутствие изменений со стороны верхних мочевых путей, хорошее мочеиспускание с объемом 400 мл и достаточно хорошей скоростью мочеиспускания – 15 с.

Между тем опубликованный в феврале 2020 г. систематический обзор продемонстрировал, что из 448 пациентов с СБМП/ИЦ лишь у 48,6% выполнена субтотальная цистэктомия с замещением мочевого пузыря, а у 18,3% – только суправезикальная деривация мочи и илеальный кондуит¹⁵. Улучшение отмечалось в 77% случаев, осложнения – в 26,5%. Поэтому на сегодняшний день такой вид лечения СБМП/ИЦ, как оперативное вмешательство, не получил широкого применения в клинической практике.

Завершая выступление, профессор А.В. Зайцев отметил основные составляющие стратегии оказания помощи пациентам с СБМП/ХТБ:

- точное и клинически значимое описание фенотипа и стадии заболевания;
- формирование алгоритмов лечения, основанных на фенотипировании;
- полное обследование пациента и разработка комплексного пациент-ориентированного плана мультимодального лечения с учетом принципов доказательной медицины;
- применение биопсихосоциального подхода, лежащего в основе лечения;
- тщательная оценка ответа пациента на каждое вмешательство и общей вероятности развития ремиссии;
- применение междисциплинарного подхода, создание специализированных центров боли.

¹¹ Zelenitsky S.A., Zhanel G.G. Phenazopyridine in urinary tract infections // Ann. Pharmacother. 1996. Vol. 30. № 7–8. P. 866–868.

¹² Farzadeh S.N., Ambizas E.M. Urinary tract infections and self-care options // US Pharm. 2017. Vol. 9. № 42. P. 4–7.

¹³ Shore S.N., Britnell S.R., Brown J.N. et al. Safety analysis of long-term phenazopyridine use for radiation cystitis // J. Oncol. Pharm. Pract. 2020. Vol. 26. № 2. P. 306–311.

¹⁴ Kamali K., Sarhadi S., Ayubi E. et al. Comparison of the efficacy of oxybutynin, phenazopyridine, celecoxib, and placebo in the treatment of urinary tract symptoms after BCG therapy in patients with bladder tumors // Urol. J. 2019. Vol. 5. P. 5947.

¹⁵ Osman N.I., Bratt D.G., Downey A.P. et al. A Systematic review of surgical interventions for the treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis // Eur. Urol. Focus. 2020.



Сателлитный симпозиум компании «Штада»

Клинические рекомендации Минздрава России по ведению пациентов с острым и рецидивирующим циститом

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России Тамара Сергеевна ПЕРЕПАНОВА сфокусировала свое выступление на клинических рекомендациях по ведению взрослых пациентов с бактериальным циститом.

Бактериальный цистит – это инфекционно-воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря, локализующийся преимущественно в слизистой оболочке. Бактериальный цистит относят к неосложненным инфекциям нижних мочевых путей у больных, чаще женщин, в отсутствие каких-либо нарушений оттока мочи из почек или мочевого пузыря и структурных изменений в почках или мочевыводящих путях, а также у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний. О рецидивирующем цистите говорят при наличии двух обострений за шесть месяцев или трех обострений в год^{16, 17}.

Среди этиологически значимых возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей (НИМП) пальма первенства принадлежит *Escherichia coli*, что подтверждают данные международных и российских исследований.

Согласно данным исследования SURF (SUceptibility Resistance

of uropathogens to Fosfomycin), в разных странах, в том числе в России, *E. coli* вызывает развитие около 80% НИМП¹⁸.

Результаты исследования ДАРМИС-2 продемонстрировали, что *E. coli* по-прежнему занимает первое место в структуре возбудителей НИМП (71,5%), значительно опережая *Klebsiella pneumoniae* (10,2%), *Enterococcus spp.* (5,6%), *Proteus mirabilis* (3,24%) и др.¹⁹

Осложненная ИМП характеризуется наличием влагалитной эктопии наружного отверстия уретры, детрузорно-сфинктерной диссинергии, спазма наружного сфинктера уретры, повышенным внутриуретральным давлением, когда поток мочи имеет не ламинарное, а турбулентное течение с изменением гидродинамических характеристик. При этом бактерии мобилизуются со стенок дистальной уретры и распространяются в проксимальные отделы и мочевого пузыря²⁰.

Согласно гайдлайну Европейской ассоциации урологов (EAU, 2020), диагноз цистита устанавливают на основании жалоб больных (болезненность, частота, неотложность позывов, отсутствие вагинальных симптомов, лихорадка и болей в боку). Помимо этого, в клинических рекомендациях Минздрава России 2020 г. сказано, что при сборе анамнеза следует обращать внимание на наличие цистита у матери пациента, связи обострения цистита с половым актом, наличие сопутствующих заболеваний.

При постановке диагноза необходимо дифференцировать острый цистит от острого уретрита и синдрома острой дизурии в целом, а также вагинита, вагиноза, неинфекционного уретрита. В связи с этим необходимо тщательно собирать анамнез (ранее перенесенные инфекции, передаваемые половым путем, цистит у матери), проводить физикальный осмотр, осмотр наружных половых органов (раздражение слизистой оболочки, остроконечные кондиломы, рецидивирующая генитальная везикулярная сыпь, выделения из влагалитца), пальпацию уретры *per vaginam*.

В соответствии с клиническими рекомендациями, обязательно используется опросник симптомов острого цистита ACSS (Acute Cystitis Sypthome Score) в виде анкеты для самостоятельного заполнения пациентом. С помощью опросника оценивают выраженность симптомов и их влияние на качество жизни женщин с симптоматической НИМП, проводят мониторинг эффективности лечения цистита. Также обязательно ведение дневника мочеиспускания больного.

При остром неосложненном цистите общий анализ мочи не обладает высокой диагностической ценностью. Диагностически значимыми являются такие показатели, как лейкоцитоз > 10 лейкоцитов/мм³ при микроскопии осадка мочи, увеличение количества бактерий, эритроцитурия. Альтернативные способы диагностики – тест-полоски на нитриты и лейкоцитарную эстеразу. Общий анализ мочи рекомендован при осложненном или рецидивирующем (хроническом) цистите.

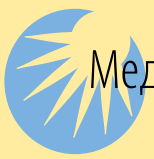
¹⁶ Hooton T.M. Clinical practice // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 11. P. 1028–1037.

¹⁷ Лопаткин Н.А., Перепанова Т.С. Рациональная фармакотерапия в урологии. Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2012. С. 303–318.

¹⁸ Johansen T, Livermore D.M., Cai T, Tutone M. SURF (SUceptibility and Resistance of uropathogens to Fosfomycin) in comparison with other antimicrobial agents: an International Microbiological Surveillance Study. Poster presented at 40th Congress of the Societe Internationale d'Urologie, 2020.

¹⁹ Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. Т. 21. № 2. С. 134–146.

²⁰ Shang Y.-J., Wang Q.-Q., Zhang J.-R. et al. Systematic review and meta-analysis of flow cytometry in urinary tract infection screening // Clin. Chim. Acta. 2013. Vol. 424. P. 90–95.



Культуральное исследование, или посев мочи, при остром неосложненном цистите выполняется только при подозрении на восходящую инфекцию, то есть на пиелонефрит, если симптомы не разрешаются или повторяются через четыре недели после окончания лечения, а также при наличии атипичных симптомов. Культуральное исследование проводят беременным и мужчинам с симптомами НИМП.

При осложненном или рецидивирующем цистите у пациентов с типичными симптомами микробное число 10^2 – 10^3 КОЕ/мл может быть приемлемым, если выделена монокультура. Для посева мочи анализ средней порции утренней мочи необходимо исследовать немедленно. Если это невозможно, мочу необходимо хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C²¹.

Асимптоматическая бактериурия (АСБ) подразумевает наличие одного или более видов бактерий в моче в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл или $\geq 10^8$ КОЕ/мл, независимо от наличия пиурии, в отсутствие признаков и симптомов, присущих инфекции мочевых путей.

Скрининг и лечение АСБ нецелесообразны у следующих категорий:

- женщин без факторов риска;
- пациентов с регулируемым сахарным диабетом;
- женщин в постменопаузе;
- пожилых, проживающих в домах престарелых;
- пациентов с дисфункциональными нижними мочевыми путями после реконструктивных операций на НИМП;
- пациентов с трансплантацией почки;
- пациентов до артропластики;
- пациентов с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей.

Скрининг и лечение АСБ назначают беременным перед эндоурологическими операциями с повреждением слизистой оболочки мочевых путей. Рекомендован стандартный короткий курс лечения (4–7 дней).

У женщин с посткоитальным рецидивирующим циститом (при обострении цистита после полового акта) рекомендуется выполнять микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого из влагалища на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с целью определения дисбиоза влагалища.

При остром цистите не рекомендуются рутинные обследования инструментальными диагностическими методами, такими как ультразвуковое исследование (УЗИ) и/или цистоскопия. Данные инструментальные методы используются при наличии рецидивирующего цистита у женщин старше 40 лет, с факторами риска мочекаменной болезни, интерстициального цистита или рака мочевого пузыря. При подозрении на восходящую инфекцию (гипертермия свыше 38 °C, боль в поясничной области, боль при пальпации почек) рекомендуется УЗИ или компьютерная томография почек. При рецидивах заболевания в отсутствие эффекта от проводимого лечения больным измеряют скорость потока мочи (урофлоуметрия) с определением объема остаточной мочи для уточнения диагноза и формирования дальнейшей тактики ведения пациента.

Цели лечения острого и рецидивирующего циститов отличаются. Если при остром цистите лечение направлено на достижение длительного клинического результата, то при рецидивирующем – на улучшение качества жизни больного, профилактику рецидивов, профилактику и лечение осложнений.

При остром неосложненном цистите препаратом первого выбора антимикробной терапии признан фосфомицин трометамол 3 мг однократно, курс лечения – один день. Пациентам с острым неосложненным циститом рекомендуется также фуразидин или нитрофурантоин в дозах, указанных в инструкции к применению препарата. При непереносимости лекарственных средств первой линии в качестве альтернативы назначается цефиксим 400 мг/сут в течение пяти дней. Пациентам с неосложненным циститом не рекомендуются антибиотики группы хинолонов (фторхинолонов) не только из-за высокого уровня резистентных штаммов микроорганизмов, селекции мультirezистентных патогенов, но и из-за множества серьезных нежелательных побочных эффектов. При неосложненном цистите нецелесообразно назначение ампициллина, амоксициллина, ко-тримоксазола из-за высокого уровня резистентных к ним уропатогенов, в частности *E. coli*.

Пациентам с рецидивирующим циститом для лечения и профилактики обострений назначают фосфомицин трометамол в дозе 3 г один раз через десять дней на протяжении трех месяцев.

При рецидивирующем цистите у женщин в постменопаузе применяют вагинальную эстроген-заместительную терапию для уменьшения выраженности симптомов и улучшения качества жизни, в соответствии с инструкцией к препарату.

Т.С. Перепанова также обратила внимание на целесообразность улучшения качества жизни больных с острыми и рецидивирующими циститами и рекомендовала в качестве симптоматического средства назначать феназопиридин (Феназалгин®) в первые часы и дни лечения в комбинации с антибиотиками²².

²¹ Hooton T.M., Roberts P.L., Cox M.E., Stapleton A.E. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 20. P. 1883–1891.

²² Петров С.Б., Слесаревская М.Н., Чибиров К.Х. и др. Эффективность и безопасность феназопиридина в лечении неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей: результаты многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого клинического исследования // Урология. 2020. № 3. С. 15–21.



Сателлитный симпозиум компании «Штада»

Феназопиридин (Феназалгин®) является препаратом для симптоматической терапии дизурии (боль, учащенное мочеиспускание), вызванной раздражением в слизистой оболочке нижних мочевыводящих путей вследствие инфекций, травм, хирургических вмешательств, эндоскопических процедур, использования зонда и катетера. Доказано, что феназопиридин ингибирует механочувствительные А-дельта-волокна мочевого пузыря. Он избирательно подавляет циклооксигеназу в уротелии. Эти данные объясняют клинический эффект препарата в условиях гиперчувствительности мочевого пузыря

Феназопиридин (Феназалгин®) является препаратом для симптоматической терапии дизурии (боль, учащенное мочеиспускание), вызванной раздражением в слизистой оболочке нижних мочевыводящих путей вследствие инфекций, травм, хирургических вмешательств, эндоскопических процедур, использования зонда и катетера.

Доказано, что феназопиридин ингибирует механочувствительные А-дельта-волокна мочевого пузыря. Он избирательно подавляет циклооксигеназу в уротелии. Эти данные объясняют клинический эффект препарата в условиях гиперчувствительности мочевого пузыря.

Феназопиридин характеризуется избирательностью действия, отсутствием системного обезболивания и быстротой наступления эффекта^{23, 24}. Выделяясь с мочой, он воздействует на слизистую оболочку нижних мочевыводящих путей, где оказывает местный анальгетический эффект. В течение 20 минут после приема препарат облегчает симптомы дизурии, в том числе боль, жжение, учащенное мочеиспускание.

Феназопиридин выводится почками в первые шесть часов после приема и на 90% – в течение суток при приеме 600 мг. При этом 41% выводится в виде неизмененного препарата и 49% – в виде метаболитов.

Схема приема препарата Феназалгин® – две таблетки три раза в день в течение двух суток. На фоне адекватной антибиотикотерапии уже через двое суток исчезает потребность в дальнейшем приеме препарата. Следует предупредить пациента о том, что при

Заключение

Современные подходы к лечению СБМП/ИЦ и острого цистита предусматривают использование препаратов, способных быстро купировать симптомы дизурии. Таким препаратом является феназопиридин (Феназалгин®). Феназалгин® в течение 20 минут после приема облегчает симптомы дизурии, в том числе боль, жжение, учащенное мочеиспускание в нижних мочевых путях, вызванные инфекцией, травмой, хирургическим вмеша-

приеме Феназалгина возможно окрашивание каловых масс и мочи в темно-оранжевый или красноватый цвет.

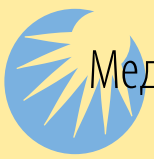
Феназопиридин характеризуется солидной доказательной базой. В многоцентровом рандомизированном исследовании эффективности и безопасности феназопиридина (Феназалгин®) в группе терапии феназопиридином полного облегчения в отношении общего дискомфорта достигли 97% пациентов с НИМП. В группе плацебо аналогичный показатель составил только 50%²². Исследователи пришли к выводу, что Феназалгин® является эффективным и хорошо переносимым препаратом (по частоте нежелательных явлений сопоставим с плацебо) для симптоматической терапии больных неосложненным циститом и может быть рекомендован в дополнение к этиотропной терапии с целью повышения качества жизни пациента.

В заключение профессор Т.С. Перепанова обратила внимание коллег на наличие в клинических рекомендациях таблицы критериев оценки качества медицинской помощи, а также информации, с которой должен быть ознакомлен пациент.

тельством или эндоскопическими процедурами. Феназалгин® может применяться при воспалительных заболеваниях, травмах мочевого пузыря и мочевыводящих путей, урологических хирургических вмешательствах и эндоскопических процедурах, в том числе при использовании уретрального зонда/катетера. Эффективность и безопасность препарата подтверждены рандомизированными контролируемые исследованиями в России и за рубежом. ☺

²³ Инструкция по применению лекарственного препарата Феназалгин.

²⁴ Farzadeh S.N., Ambizas E.M. Urinary tract infections and self-care options // US Pharm. 2017. Vol. 9. № 42. P. 4–7.



Взгляд клинициста и фармаколога на оптимальную терапию простатита

Хронический простатит, занимающий ведущее место по распространенности среди воспалительных заболеваний мужской половой сферы, остается одной из наиболее актуальных проблем современной урологии. Рассмотрению оптимальных подходов к лечению больных простатитом было посвящено выступление д.м.н., профессора кафедры урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Евгения Семеновича ШПИЛЕНИ, состоявшееся в рамках XV Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2021».

Залогом успешного лечения любого заболевания, безусловно, являются точное определение болезни и объективные эпидемиологические данные, ясное представление об этиопатогенезе, четкая классификация и проверенные диагностические мероприятия, а также утвержденные протоколы профилактики и лечения.

Клиническая картина хронического простатита (ХП) весьма сложна, при этом болевой синдром может проявляться в самых разных местах мужской половой сферы. По данным F. Wagenlehner и соавт. (2012), боль при ХП может локализоваться в промежности (63%), яичках (58%), лобковой области (42%), на кончике пениса (32%), при эякуляции (45%). У 43% пациентов имеет место дизурия.

Кроме того, не существует четких эпидемиологических данных истинной заболеваемости мужского населения хроническим простатитом. Обследование служащих Национальной гвардии (20–49 лет) показало, что доля больных ХП составляет 5%¹. По оценкам Х.С. Ибишева и соавт. (2012), в рамках амбулаторного приема

уролога на долю пациентов с ХП приходится 35–41% всех обращений мужчин².

За последние 25 лет так и не была разработана единая четкая классификация ХП. В отечественной классификации (по МКБ-10) выделены такие формы ХП, как «простатит», «другие воспалительные болезни предстательной железы» и «воспалительная болезнь предстательной железы неуточненная». Более широко используемая классификация простатита, предложенная американским Национальным институтом здоровья (National Institute of Health, NIH), основана на разделении форм в зависимости от наличия или отсутствия бактериального агента, лейкоцитов в секрете предстательной железы (ПЖ) и клинических проявлений. Согласно этой классификации, выделяют бактериальный ХП, синдром хронической тазовой боли/хронический небактериальный простатит (> 90% от ХП), воспалительный/невоспалительный (А/В)^{3, 4}.

Имеются весьма доказательные теоретические попытки обосновать сложный этиопатогенез ХП наличием инфекционного и ише-

мического процессов, интрапростатического рефлюкса, гормонально-метаболической патологии, а также окислительным стрессом, иммунопатологическими процессами в зоне предстательной железы, нарушением микроциркуляции венозного оттока, миофасциальным синдромом и др. Тем не менее следует признать, что пока не найдено ни одного этиологического объяснения. Остается предположить, что ХП возникает у восприимчивых мужчин, подверженных одному или нескольким этиологическим факторам⁵.

В последние годы все чаще используется классификация UPOINT (мочевой (Urinary), психосоциальный (Psychosocial), органоспецифический (Organ specific), инфекционный (Infection), неврологический/системный (Neurologic/Systemic), болевой (Tenderness))⁶. Эту систему используют для классификации ХП, чтобы определить его уникальный фенотип для дальнейшего выбора терапии.

Согласно гайдлайну Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) 2021 г., лечение хронического простатита

¹ Collins M.M., Stafford R.S., O'Leary M.P. et al. How common is prostatitis? A national survey of physician visits // J. Urol. 1998. Vol. 159. № 4. P. 1224–1228.

² Ибишев Х.С., Набока Ю.Л., Ферзали А.Х. и др. Микробиологический спектр и антибиотикочувствительность уропатогенов, выделенных при хроническом бактериальном простатите // Эффективная фармакотерапия 2012. № 39. С. 28–30.

³ Zhang R., Sutcliffe S., Giovannucci E. Lifestyle and risk of chronic prostatitis // J. Urol. 2015. Vol. 194. № 5. P. 1295–1300.

⁴ Krieger J.M., Nyberg L. Jr., Nickel C.J. NIH consensus definition and classification of prostatitis // JAMA. 1999. Vol. 282. № 3. P. 236–267.

⁵ Nickel J.C., Freedland S.J., Santamaria R.C., Moreira D.M. Chronic prostatic inflammation predicts symptom progression in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain // J. Urol. 2017. Vol. 198. № 1. P. 122–128.

⁶ Shoskes D.A., Nickel J.C., Dolinga R., Prots D. Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity // Urology. 2009. Vol. 73. № 3. P. 538–542.



Сателлитный симпозиум компании «Штада»

предполагает комплексный подход и может включать антибиотикотерапию, контроль над болью, физиотерапию, психотерапию, диету, противовоспалительную терапию, фитотерапию, использование α -блокаторов, танезумаба, SAP-ингибиторов, прегабалина, ботулотоксина, мышечных релаксантов, пентозана полисульфата, акупунктуры, ударно-волновой терапии. Комплексный анализ 99 уникальных исследований с оценкой 16 видов фармакотерапии не выявил доказательств того, что α -блокаторы, антибиотики, противовоспалительная и фитотерапия, внутривоспалительные инъекции ботулотоксина типа А, а также традиционная китайская медицина могут вызвать снижение симптомов простатита без увеличения частоты побочных явлений в краткосрочной перспективе⁷.

По словам профессора Е.С. Шпилини, оптимальное средство (*optimal medicina*) для лечения пациентов с ХП/простатическим болевым синдромом (ПБС) должно соответствовать правильному пути, четкой цели, иметь хорошую молекулу, оправданное соотношение польза/риск и высокую эффективность, подкрепленную доказательной базой. Профессор провел краткий экскурс в историю поиска и разработки такого оптимального средства, начиная с создания фагоцитарной теории иммунитета, за которую И.И. Мечников в 1908 г. получил Нобелевскую премию, до открытия молекулярного механизма регуляции циркадных ритмов Д. Холлом (Нобелевская премия 2017 г.) и получения белков и пептидов с биологической активностью

Ф. Арнольдом (Нобелевская премия 2018 г.). Пептидные экстракты первыми были предложены для иммунной коррекции.

В свое время академик И.И. Ашмарин предложил рассматривать регуляторные пептиды как универсальные эндогенные биорегуляторы клеточных функций, открыв эффект пептидного каскада. Суть пептидной регуляции синтеза белка заключается в том, что созданный короткий пептид проникает через цитоплазматическую мембрану и взаимодействует с определенным участком ДНК и непосредственно с конкретным геном. Образуется РНК, синтезируются определенные белки, которые в свою очередь начинают выполнять специфические для данного органа функции⁸.

В настоящее время известно о положительном влиянии экстракта простаты, содержащего пептидные биорегуляторы, на предстательную железу.

Экстракт простаты входит в состав линейки препаратов Витапрост. Таким образом, Витапрост представляет собой пептидный биорегулятор для простаты. Его целью является направленная коррекция функциональной активности клеток простаты. В урологии он применяется более 20 лет, соответственно, накопленный опыт использования свидетельствует о его эффективности и безопасности⁹.

Благодаря простатотропным и мультимодальным свойствам пептидов терапия Витапростом оказывает иммуномодулирующее и иммуностимулирующее действие; проявляет органотропные, антиагрегантные и антикоагулянтные свойства; демонстрирует противовоспалитель-

ное действие; способствует синтезу антигистаминовых и антисеротониновых антител и восстановлению функциональной активности простаты; оказывает противоотечный и дренирующий эффекты¹⁰.

С помощью Витапроста удается влиять на различные компоненты патологического процесса, восстанавливать структуру и функцию предстательной железы. Исследование профессора А.Г. Мартова и соавт. (2019) было посвящено оценке эффективности пептидов (Витапрост форте/Витапрост) при ХП, подобранных по классификации UPOINT¹¹. В исследовании принимали участие 96 пациентов с ХП, которые получали терапию препаратом Витапрост Форте в форме ректальных суппозиторий в течение 20 дней и препаратом Витапрост перорально в течение 20 дней. Полученные данные показали хорошую эффективность и переносимость обеих лекарственных форм Витапроста, применение которых позволило уменьшить болевой синдром, улучшить санацию секрета ПЖ, снизить объем простаты, повысить показатели качества жизни пациентов.

Витапрост, характеризующийся эффективностью, безопасностью, комплаентностью и доступностью, является мультимодальным препаратом для лечения заболеваний предстательной железы.

Вопрос о том, является ли ПБС инфекцией, остается дискуссионным. По оценкам, в 95% случаев из секрета ПЖ выделяется бактериальная микст-инфекция со средним уровнем обсемененности 10^5 КОЕ/мл. Это предусматривает эмпирическое назначение антимикробной терапии

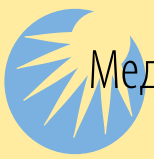
⁷ Franco J.V.A., Turk T., Jung J.H. et al. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a Cochrane systematic review // BJUI. Vol. 25. № 4. P. 490–496.

⁸ Яковлев Г.М., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Современные представления о цитомединах и проблемы биорегулирующей терапии // Военно-медицинский журнал. 1987. № 6. С. 37–40.

⁹ Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Сигал А.С., Юдовский С.О. Наше понимание хронического простатита // Фарматека. 2002. № 5. С. 69–75.

¹⁰ Петрищев Н.Н., Михайлова И.А., Горбачева А.Г. и др. Влияние комплекса пептидов предстательной железы, выделенных из предстательной железы животных, на тромбообразование // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1991. Т. 35. № 4. С. 5–6.

¹¹ Ерганов Д.В., Мартов А.Г., Турин Д.Е. Применение цитомединов при наличии органного компонента хронического простатита по классификации UPOINT // Урология. 2019. № 3. С. 31–35.



длительностью от четырех до шести недель¹².

Правильный выбор антибиотика считается актуальным в связи с растущей антибиотикорезистентностью патогенов. Проведенный Y.-S. Chao и соавт. (2019) анализ основных современных гайдлайнов продемонстрировал наличие в них фторхинолонов при хроническом простатите¹³.

Следует отметить, что основные уропатогены демонстрируют наиболее выраженную чувствительность именно к фторхинолонам, к ломефлоксацину и ципрофлоксацину – у уропатогенных штаммов *E. coli*, например, она составляет 90%.

Суппозитории Витапрост Плюс содержат экстракт простаты и ломефлоксацин. Можно ли антибиотик внедрить в свечи и таким образом доставить его в организм? Изучение влияния состава суппозитория с антибиотиками на ректальное поглощение и системное распределение показало, что входящие в состав свечей адъюванты увеличивают ректальное поглощение аминопенициллинов, цефалоспоринов и макролидов. К преимуществам ректального введения лекарственных препаратов следует отнести то, что за счет густой сети кровеносных и лимфатических сосудов прямой кишки лекарственные вещества хорошо всасываются с поверхности ее слизистой оболочки и быстро поступают в кровь. Кроме того, вещества, абсорбирующиеся через

нижние геморроидальные вены, попадают в системный кровоток, минуя печень, не подвергаясь воздействию ферментов желудочно-кишечного тракта¹⁴.

Было проведено сравнительное исследование биодоступности ломефлоксацина в форме ректальных свечей (Витапрост Плюс) по сравнению с таблетированной формой. Исследование показало сопоставимый уровень концентрации и скорости всасывания ломефлоксацина в плазме крови после ректального и орального способов введения¹⁵. Ряд исследований был посвящен изучению эффективности и безопасности препарата Витапрост Плюс в лечении больных хроническим бактериальным простатитом^{16–18}. В исследовании академика А.В. Камалова и соавт. (2006) больные, принимавшие Витапрост Плюс, характеризовали результаты терапии как хорошие и очень хорошие в 67,57% наблюдений, а среди больных, получавших Ломфлекс, подобное мнение высказали 45,95% респондентов¹⁶. Схожие результаты были получены и в исследовании Х.С. Ибишева (2013), согласно которому использование препарата Витапрост Плюс повышало клиническую и микробиологическую эффективность лечения по сравнению с контролем. При этом у пациентов отсутствовали аллергические реакции и другие нежелательные явления¹⁸.

Оценке отдаленных результатов лечения препаратом Витапрост

Плюс больных хроническим бактериальным простатитом было посвящено исследование профессора В.Н. Ткачука и соавт. (2017)¹⁹. Согласно полученным данным, эрадикация микроорганизмов после лечения препаратом Витапрост Плюс была достигнута у 87% пациентов с ХП, фаза стойкой ремиссии болезни в течение трех лет после завершения лечения имела место в 91,5% случаев.

Таким образом, эффективность применения препарата Витапрост Плюс в комплексном лечении синдрома хронической тазовой боли (простатический болевой синдром) обусловлена его влиянием на иммунологические, психосоматические, ишемические, инфекционные компоненты патологического процесса. В завершение выступления профессор Е.С. Шпиленя представил схему назначения препарата Витапрост. При небактериальном простатите на первом этапе назначают терапию препаратом Витапрост № 10 в течение 20 дней с последующим переходом на терапию препаратом Витапрост в виде таблеток № 20 в течение 20 дней. При гиперплазии предстательной железы назначают терапию препаратом Витапрост Форте № 10 в течение 20 дней с последующим переходом на терапию препаратом Витапрост в виде таблеток № 20 в течение 20 дней. При бактериальном простатите рекомендуется назначать препарат Витапрост Плюс № 10 в течение 20 дней. ☺

¹² Krieger J.N., Riley D.E., Roberts M.C., Berger R.E. Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis // J. Clin. Microbiol. 1996. Vol. 34. P. 3120–3128.

¹³ Chao Y.S., Farrah K. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Fluoroquinolones for the treatment of urinary tract infection: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines [Internet]. 2019 Apr. 26. CADTH Rapid Response Reports.

¹⁴ Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепехин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Универсум Паблишинг, 1997.

¹⁵ Платонова Д.В. Сравнительное исследование биодоступности ломефлоксацина (Витапрост Плюс суппозитории ректальные) и Мансавина (таблетки) // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. 2005. № 2 (24).

¹⁶ Камалов А.А., Мазо Е.Б. Отчет о проведении сравнительного рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности препарата Витапрост Плюс, суппозитории ректальные, в сравнении с препаратом Ломфлекс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, у пациентов с хроническим бактериальным простатитом. М., 2006.

¹⁷ Логвинов Л.А., Кудрявцев Ю.В., Кумачев К.В. и др. Эффективность препарата Витапрост Плюс в лечении больных хроническим бактериальным простатитом // Урология. 2013. № 6. С. 62–66.

¹⁸ Ибишев Х.С. Изучение эффективности и безопасности препарата Витапрост Плюс, суппозитории ректальные, в сравнении с ломефлоксацином, таблетки, покрытые оболочкой, у пациентов с хроническим бактериальным простатитом. Ростов-на-Дону, 2013.

¹⁹ Ткачук В.Н., Ткачук И.Н., Боровец С.Ю. Отдаленные результаты лечения Витапростом Плюс больных хроническим бактериальным простатитом // Урологические ведомости 2017. Т. 7. № 5. С. 111–112.

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

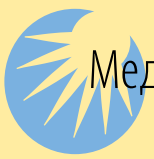
ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Реклама

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



Оценка эффективности применения фитотерапии после дистанционной ударно-волновой уретеролитотрипсии

В рамках XV Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2021» прозвучал доклад главного научного сотрудника отдела мочекаменной болезни Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, д.м.н. Ольги Васильевны КОНСТАНТИНОВОЙ (соавторы М.Ю. ПРОСЯННИКОВ, О.В. ЗОЛОТУХИН, Ю.Ю. МАДЫКИН, Д.А. ВОЙТКО, Н.В. АНОХИН), посвященный оценке эффективности фитотерапии после дистанционной ударно-волновой уретеролитотрипсии.

Ведение пациентов после дистанционной ударно-волновой уретеролитотрипсии включает назначение не только медикаментозных средств, но и фитопрепаратов. Фитотерапия основана на использовании лекарственных растений и комплексных препаратов из них. Лекарственные растения применяют в свежем, сушеном виде. Из них также выделяют действующие вещества с помощью несложной обработки, позволяющей сохранить структуру природного комплекса компонентов (настой, экстракт и др.)¹.

Первым документальным подтверждением использования лекарственных растений считается шумерская глиняная плита, включающая 12 рецептов из лекарственных трав, записанных примерно 5000 лет назад. В 2500 г. до нашей эры китайский император Шень Нун опубликовал книгу, в которой было описано 365 лекарственных растений.

Древнеегипетский папирус Эберса (1550 г. до нашей эры) содержит

свыше 800 прописей лекарств для лечения различных заболеваний. Необходимо отметить, что Гиппократ (459–371 гг. до нашей эры) также многие труды посвятил фитотерапии.

Первое российское руководство по фитотерапии было подготовлено российским ученым-энциклопедистом А.Т. Болотовым в 1781 г.²

Из известных 320 тыс. растений в различных областях медицины используют 21 тыс.³ В широкой урологической практике в настоящее время применяют более 30 лекарственных растений и препаратов растительного происхождения.

Выделяют три категории лекарственных растений: официальные, фармакопейные и лекарственные растения народной медицины. К официальным относят растения, сырье которых разрешено для производства лекарственных средств в стране. Эти виды лекарственного растительного сырья указаны в Государственном реестре лекарственных средств

РФ. Фармакопейными считаются растения, требования к качеству лекарственного растительного сырья которых изложены в соответствующей статье Государственной фармакопеи или международных фармакопеех. Лекарственные растения и лекарственное сырье изучает фармакогнозия, одно из основных направлений фармацевтической науки. К наиболее широкой категории принадлежат так называемые лекарственные растения народной медицины. Однако большинство из них не прошли необходимой проверки средствами современной фармакологии. Применение лекарственных растений народной медицины не относится к лечению, основанному на принципах доказательной медицины. Тем не менее они используются в странах, где медицинская помощь недоступна или ее стоимость слишком высока³.

Важными компонентами лекарственных растений являются алкалоиды, фитонциды, фермен-

¹ Гончарова Т.А. Энциклопедия лекарственных растений. М.: МСП, 1999. С. 3–7.

² Гончарова Т.А. Энциклопедия лекарственных растений. М.: Дом МСП, 1997.

³ Блинова К.Ф., Борисова Н.А., Гортинский Г.Б. и др. Ботанико-фармакогностический словарь: справочное пособие / под ред. К.Ф. Блиновой, Г.П. Яковлева. М.: Высшая школа, 1990. 82 с.



XV Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2021»

ты, эфирные масла, флавоноиды, дубильные вещества, сапонины, гликозиды и ряд других веществ. К препаратам растительного происхождения относится Ренотинекс – новый отечественный фитопрепарат, разработанный в рамках государственной программы по импортозамещению. Основу Ренотинекса составляют шесть встречающихся в природе терпенов, анетол, а также витамин Е. Витамин Е – сильный антиоксидант, который стабилизирует белково-липидный комплекс клеточных мембран и защищает организм от воздействия свободных радикалов. Этот эффект определяет его нефропротективное действие при дисметаболических нефропатиях и мочекаменной болезни. Поэтому преимуществами отечественного препарата являются эффективная комбинация действующих веществ, а также более низкие дозы его компонентов, что делает назначаемые дозировки препарата более вариабельными.

К препаратам растительного происхождения относится Ренотинекс – новый отечественный фитопрепарат, разработанный в рамках государственной программы по импортозамещению. Основу Ренотинекса составляют шесть встречающихся в природе терпенов, анетол, а также витамин Е. Входящие в Ренотинекс терпены и анетол обеспечивают спазмолитический, диуретический и противовоспалительный эффекты, а также усиливают тканевую кровотока. Витамин Е – сильный антиоксидант. Этот эффект определяет его нефропротективное действие. Преимуществами отечественного препарата являются эффективная комбинация действующих веществ, а также более низкие дозы его компонентов, что делает назначаемые дозировки препарата более вариабельными

Терпены – органические соединения, изопреновые звенья которых имеют формулу C_5H_8 и общую формулу $(C_5H_8)_n$. Они содержатся во многих эфирных маслах (камфорное масло, скипидар, смола, ментол), а также в хвойных и других растениях (полынь, конопля, роза, розмарин, мята, базилик)⁴. В состав Ренотинекса входят следующие терпены: борнеол, камфен, альфа- и бета-пинен, фенхон, цинеол. Входящие в Ренотинекс терпены и анетол обеспечивают спазмолитический, диуретический, противовоспалительный эффекты, а также усиливают тканевую кровотока. Противовоспалительным эффектом обладают все терпены, входящие в состав Ренотинекса. Диуретический эффект обусловлен анетолом и пиненом, спазмолитический – борнеолом и камфеном. Усиление кровотока достигается за счет действия анетолола, борнеола и камфена. Эффективность препарата Ренотинекс изучали в ряде исследований, проведенных в Москве, Астрахани,

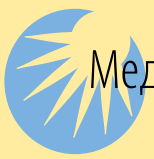
Воронеже, Краснодаре и Саратове. Примечательно, что помимо заявленных производителями эффектов исследователи получили новые данные о действии препарата Ренотинекс. Так, Ренотинекс, назначенный в качестве литокинетического средства при мелких и резидуальных камнях почек и мочеточников после оперативных вмешательств, снижал частоту почечной колики. Показана высокая эффективность Ренотинекса при «каменных дорожках» в нижней трети мочеточника⁵. Другими авторами убедительно доказано нефропротективное действие Ренотинекса при его применении в комплексе со стандартным лечением пациентов после дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ)⁶. Кроме того, при использовании Ренотинекса в схеме комплексной терапии после ДУВЛ отмечали снижение степени бактериурии⁷. В Научно-исследовательском институте урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина и Воронежской областной клинической больницы № 1 проведено исследование, целью которого было определение эффективности применения препарата растительного происхождения Ренотинекс у пациентов с мочекаменной болезнью при отхождении фрагментов конкрементов после дистанционной уретеролитотрипсии. Исследование включало анализ данных 114 пациентов с камнями мочеточников: 55 женщин и 59 мужчин. Основную группу составили 57 пациентов, которые наряду со стандартной литокинетической терапией получали Ренотинекс. Пациентам контрольной группы (n = 57) назначали только стандартную литокине-

⁴ Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987. С. 693–702.

⁵ Круглов В.А., Асфандияров Ф.Р., Выборнов С.В. и др. Литокинетическая терапия пациентов с мочекаменной болезнью // Экспериментальная и клиническая урология. 2020. № 2. С. 105–111.

⁶ Медведев В.Л., Михайлов И.В., Розенкранц А.М. и др. Применение растительной добавки на основе терпенов Ренотинекс в комплексной терапии пациентов с мочекаменной болезнью // Урология. 2020. № 1. С. 32–38.

⁷ Попков В.М., Основин О.В., Фомкина О.А. Результаты применения препарата на основе терпенов Ренотинекс у пациентов с уролитиазом после дистанционной ударно-волновой литотрипсии // Урологические ведомости. 2020. Т. 10. № 1. С. 39–42.



ческую терапию. Возрастной интервал больных составил 18–65 лет. Размеры камней до проведения уретеролитотрипсии достигали 10 мм, размеры фрагментов – 3–4 мм. 75,4% конкрементов локализовались в верхней трети, 21,1% – в средней трети, 3,5% – в нижней трети мочеточников. Всех пациентов обследовали с помощью инструментальных и лабораторных методов. Статистический анализ проводили с использованием критерия χ^2 и t-критерия Стьюдента. Схема терапии пациентов основной группы (группа «Ренотинекс») включала Ренотинекс по две капсулы три раза в день перед едой в течение 2–4 недель и стандартное лечение: нестероидное противовоспалительное средство диклофенак натрия 50 мг по одной свече на ночь и альфа-адреноблокатор тамсулозин 0,4 мг по одной капсуле утром.

Пациенты контрольной группы получали только стандартное лечение. Обследование больных основной и контрольной групп включало общий анализ крови, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование почек и обзорную урографию.

В обеих группах до начала исследования при необходимости выполняли компьютерную томографию. Влияние лечения на клинические и лабораторные показатели оценивали по трем клиническим и трем лабораторным показателям в каждой группе.

В основной группе через две недели после ДЛТ и начала комплексного лечения (Ренотинекс + стандартная терапия) отмечено снижение частоты встречаемости эритроцитурии со 100 до 88%, конкрементов в мочеточниках – со 100 до 74% и уменьшение их размера на 24%, $p < 0,05$. Через четыре недели уровень лейкоцитов в крови нормализовался у всех пациентов данной группы, наблюдали уменьшение количества случаев лейкоцитурии и эритроцитурии: их встречаемость снизилась с 88 до 26% и со 100 до 52% соответственно, $p < 0,05$. Установлено, что ча-

Растительный препарат Ренотинекс является высокоэффективным литокинетическим средством при использовании после дистанционного дробления камней мочеточников размером до 10 мм, независимо от уровня их локализации и химического состава. Через четыре недели после начала терапии в группе, получавшей Ренотинекс, камни в мочеточниках выявляли в 5,6 раза реже по сравнению с исходными данными, в контрольной группе – в 2,4 раза реже. Ренотинекс препятствует развитию воспалительного процесса в мочевой системе и способствует его быстрому купированию. Препарат ускоряет процесс снижения уровня гематурии и хорошо переносится пациентами

стота встречаемости расширения чашечно-лоханочной системы и камней в мочеточниках уменьшилась со 100 до 82 и 18% соответственно, $p < 0,05$, а также значительно уменьшился размер конкрементов в мочеточниках: более чем в 2 раза, $p < 0,05$.

У пациентов контрольной группы через две недели после ДЛТ и начала проведения стандартной терапии отмечали увеличение частоты лейкоцитоза крови с 2 до 14%, лейкоцитурии – с 40 до 91%, снижение встречаемости камней в мочеточниках со 100 до 78% и уменьшение их размера на 22%, $p < 0,05$. Через четыре недели у всех больных контрольной группы уровень лейкоцитов крови был в норме. Снизилась частота лейкоцитурии с 40 до 12% и эритроцитурии – со 100 до 56%, частота выявления расширения чашечно-лоханочной системы и конкрементов в мочеточниках – со 100 до 86% и 42% соответственно, $p < 0,05$, значительно уменьшился их размер: более чем в два раза, $p < 0,05$.

Результаты сравнительного анализа групп по вышеназванным параметрам показали, что через две недели после ДЛТ и начала консервативного лечения частота встречаемости лейкоцитоза крови в группе, получавшей в составе комплексного лечения Ренотинекс, не изменилась, а в группе контроля возросла в семь раз. Частота

лейкоцитурии в основной группе также не изменилась, а в группе контроля увеличилась более чем в два раза. Частота эритроцитурии в основной группе снизилась на 12%, в контрольной – осталась без изменений.

Через четыре недели уровень содержания лейкоцитов в крови нормализовался в обеих группах. Частота лейкоцитурии в обеих группах снизилась более чем в три раза, частота эритроцитурии – почти в два раза, частота выявления расширения чашечно-лоханочной системы – в среднем на 16%. В группе, получавшей Ренотинекс, камни в мочеточниках выявляли в 5,6 раза реже по сравнению с исходными данными, в контрольной группе – в 2,4 раза реже.

На основании полученных результатов можно сделать заключение, что растительный препарат Ренотинекс является высокоэффективным литокинетическим средством при использовании после дистанционного дробления камней мочеточников размером до 10 мм, независимо от уровня их локализации и химического состава. Ренотинекс препятствует развитию воспалительного процесса в мочевой системе и способствует его быстрому купированию. Препарат ускоряет процесс снижения уровня гематурии и хорошо переносится пациентами. 🌐

ренотинекс®

Спазмолитический, диуретический
и противовоспалительный эффект



ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ТЕРПЕНОВ

Монотерпен	Спазмолитическое	Диуретическое	Противовоспалительное и / или антибактериальное	Усиление тканевого кровотока
Анетол		✓	✓	✓
Борнеол	✓		✓	✓
Камфен	✓		✓	✓
Пинен (α+β)		✓	✓	
Фенхон			✓	
Цинеол	✓		✓	

Терпены природного происхождения, входящие в состав Ренотинекс®, оказывают три основных фармакологических действия: спазмолитическое, диуретическое и противовоспалительное¹.

Ренотинекс® улучшает пассаж мочи, уменьшает воспаление и спазм гладкой мускулатуры, тем самым способствуя выведению песка и мелких конкрементов.

Витамин Е (альфа-токоферола ацетат) – обеспечивает стабильность белково-липидных связей в мембранах клеток почек и эритроцитов, способствуя защите организма от вредного воздействия свободных радикалов. По результатам исследования², витамин Е усиливает нефропротекторный эффект Ренотинекс®.

Ренотинекс® способствует выведению песка и мелких конкрементов из почек и мочевыводящих путей за счёт спазмолитического, диуретического и противовоспалительного действия натуральных терпенов³

Режим дозирования: 1–2 капсулы 3 раза в день

Дистрибьютор в РФ: АО «Мединторг» +7 495 921-25-15

БАД СРГ №КЗ.16.01.95.003.Е.000294.04.18 от 25.04.2018 г.

ТЕПЕРЬ
В НОВОЙ
ЯРКОЙ
УПАКОВКЕ



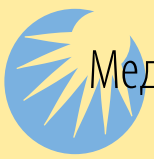
renotinex.ru

¹ Bach T. Preclinical and Clinical Overview of Terpenes in the Treatment of Urolithiasis. European Urology Supplements 9 (2010) 814 – 818. doi:10.1016/j.eursup.2010.11.009 (с модификацией)

² Медведев В.Л., Михайлов И.В. и др. Применение растительной добавки на основе терпенов Ренотинекс в комплексной терапии пациентов с мочекаменной болезнью // Урология 1, 2020

³ Terpene compound drug as medical expulsive therapy for ureterolithiasis: A meta-analysis. M. Chua, J. Park, J. Castillo, M. Morales

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Актуальные и спорные вопросы воспалительных заболеваний нижних мочевых путей

8 апреля 2021 г. в Москве в режиме онлайн состоялся Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии в урологии «Аспект». Программа мероприятия включила в себя доклады ведущих российских и зарубежных специалистов по актуальным и спорным вопросам воспалительных заболеваний нижних мочевых путей. В работе Первого международного образовательного клуба «Аспект» в урологии приняли участие специалисты из России, Латвии, Беларуси, Узбекистана.

Микробиом/микробиота мочи – модный тренд или важный фактор здоровья мочевых путей?

Как известно, микробиота человека представляет собой совокупность всех микроорганизмов, населяющих организм, а микробиом – совокупность разнообразия генов микробиоты различных экологических ниш. В последние годы медицинское сообщество уделяет все больше внимания изучению микробиома/микробиоты мочи. По словам д.м.н., профессора кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, члена правления Российского общества урологов Андрея Владимировича ЗАЙЦЕВА, сегодня пришло понимание того, что мочевыводящие пути представляют собой «гавань» для уникального бактериального сообщества, существенно отлича-

ющегося от популяций кишечника и влагалища¹.

Применение методов молекулярной биологии позволило американским исследователям А. Wolfe и L. Brubaker (2015) идентифицировать наличие микроорганизмов в моче здоровых людей^{2, 3}. Российские ученые М. Коган и соавт. (2015) получили данные о нестерильности мочи здорового человека и различных вариантах микробиома (уробиома) урологических больных⁴.

По мнению G. Magistro и соавт. (2019), изучение мочевого микробиома может помочь в более глубоком познании таких функциональных расстройств, как синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит, urgentное недержание мочи, хронический простатит/синдром хронической

тазовой боли, и дать руководство к оптимизации лечения⁵. В исследовании J.C. Nickel и соавт. (2016) было показано, что у пациенток с урологической хронической тазовой болью при обострении заболевания отмечается учащение встречаемости в моче грибковой флоры (*Candida*, *Saccharomyces* spp.)⁶. В исследованиях А. Wolfe и L. Brubaker (2019) было продемонстрировано, что уробиом имеет низкую биомассу и в нем преобладают роды *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Streptococcus*⁷.

Безусловно, важным направлением исследований считается изучение связи микробиома мочи и генома человека. В одной из работ изучали вклад генетических факторов и факторов окружающей среды в изменчивость микробиома у 1600 близнецов без клинически активной мочевой инфекции⁸. Установлено, что возраст, менопаузальный статус, предшествующие инфекции мочевыводящих путей (ИМП)

¹ Whiteside S.A., Razvi H., Dave S. et al. The microbiome of the urinary tract – a role beyond infection // Nat. Rev. Urol. 2015. Vol. 12. P. 81–90.

² Wolfe A., Brubaker L. “Sterile urine” and the presence of bacteria // Eur. Urol. 2015. Vol. 68. № 2. P. 173–174.

³ Wolfe A., Brubaker L. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders // Ann. Transl. Med. 2017. Vol. 5. № 2. P. 34.

⁴ Kogan M., Набока Ю.Л., Ибишев Х.С., Гудима И.А. Нестерильность мочи здорового человека – новая парадигма в медицине // Урология. 2014. № 5. С. 48–52.

⁵ Magistro G., Stief C.G. The urinary tract microbiome: the answer to all our open questions? // Eur. Urol. Focus. 2019. Vol. 5. № 1. P. 36–38.

⁶ Nickel J.C., Stephens A., Landis J.R., Mullins C. Assessment of the lower urinary tract microbiota during symptom flare in women with urologic chronic pelvic pain syndrome: a MAPP network study // J. Urol. 2016. Vol. 195. № 2. P. 356–362.

⁷ Wolfe A.J., Brubaker L. Urobiome updates: advances in urinary microbiome research // Nat. Rev. Urol. 2019. Vol. 16. № 2. P. 73–74.

⁸ Adebayo A.S., Ackermann G., Bowyer R.C.E. et al. The urinary tract microbiome in older women exhibits host genetic and environmental influences // Cell. Host. Microbe. 2020. Vol. 28. № 2. P. 298–305e3.



Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии в урологии «Аспект»

и генетика человека были главными факторами, определяющими уробиом с повышенным микробным разнообразием.

В одной из последних публикаций L. Vrubaker и соавт. (2021) говорится о том, что с помощью метагеномных и метакультуральных методов исследований удалось расширить представления о значимости уробиомов для здоровья человека⁹. Не вызывает сомнений тот факт, что уробиом связан с множеством заболеваний нижних мочевыводящих путей (НМП), включая гиперактивный мочевой пузырь и послеоперационные инфекции НМП. В связи с этим появляется возможность лечения в первую очередь благодаря изменению уробиомов, а не ликвидации предполагаемого уропатогена. По мнению ряда авторов, исследования уробиомов могут помочь понять, как микробиота мочевого пузыря влияет на иммунотерапевтический ответ. С помощью изучения состава микробиомов можно выяснить, почему пациенты с раком мочевого пузыря не реагируют на терапию БЦЖ (бацилла Кальметта – Жерена), почему у некоторых пациентов после терапии БЦЖ наблюдаются рецидивы либо прогрессирование заболевания. Пока возможность использования сигнатур уробиомов в качестве неинвазивных биомаркеров маловероятна, но такие исследования ученые уже проводят. На сегодняшний день используются пять иммунотерапевтических агентов, одобренных FDA для лечения метастатического рака мочевого пузыря (атезолизумаб, ниволумаб, пембролизумаб, авелумаб, ипилимумаб). Однако применение терапии ингибиторами контрольных

точек иммунного ответа у пациентов с раком в рутинной практике не всегда демонстрирует хорошую эффективность. Оказалось, что их недостаточная эффективность обусловлена измененной бактериальной колонизацией толстой кишки предыдущим введением антибиотика. Нельзя также исключать развитие у таких пациентов бессимптомной бактериурии.

В исследовании D.J. Pinato и соавт. (2019) пациенты, получавшие антибиотики, после противоопухолевой иммунотерапии жили только два месяца, в то время как пациенты без антибиотиков – 26 месяцев. Следовательно, дисбиоз кишечника снижает реакцию на ингибиторы иммунных контрольных точек и может быть вызван терапией антибиотиками широкого спектра действия¹⁰. Известно, что использование антибиотиков до и во время терапии ингибиторами контрольных точек было связано с худшими результатами у пациентов с раком почки, меланомой и немелкоклеточным раком легкого. Наиболее распространенными классами используемых антибиотиков были цефалоспорины, фторхинолоны и гликопептиды.

Бесспорно, регулирование микробиомов мочи и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – важная составляющая эффективного лечения многих больных, и прежде всего онкоурологических пациентов.

Среди большого списка антибактериальных лекарственных средств лишь фосфомицин и нитрофурантоин не оказывают выраженного негативного влияния на состояние микробиомов. Это подтверждено целым рядом сравнительных ис-

следований. Так, например, было показано, что ципрофлоксацин оказывает значительное влияние на микробиоту кишечника в отличие от нитрофурантоина. Исследование подтвердило преимущество применения нитрофурантоина перед фторхинолонами при неосложненном цистите в целях минимизации нарушений кишечной микрофлоры¹¹.

В эпоху растущей антибиотикорезистентности актуальным становится выбор антибиотика, к которому патогены сохраняют высокую чувствительность. Согласно результатам международных мультицентровых исследований, на протяжении длительного времени отмечается низкая резистентность к нитрофурантоину, которая не превышает 1–5%. По данным исследования S. Ny и соавт. (2018), в странах Северной Европы резистентность *Escherichia coli* к нитрофурантоину составляет 1,2%¹². Исследование ДАРМИС-2018 показало, что в России чувствительность изолятов *E. coli* к нитрофурантоину достигает более 98%¹³.

В настоящее время нитрофурантоин включен в качестве препарата выбора в ведущие международные рекомендации по антибактериальному лечению неосложненной ИМП. Нитрофураны применяются в урологической практике более 60 лет. Следует отметить, что современные нитрофураны, представителем которых является Фурамаг®, отличаются лучшей переносимостью по сравнению с препаратами старшего поколения. Фурамаг® представляет собой оптимизированную лекарственную форму нитрофурана фурагина. Входящий в состав Фурамаг® растворимый фурагин (калиевая

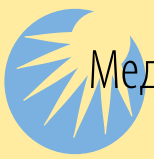
⁹ Brubaker L., Putonti C., Dong Q., Wolfe A.J. The human urobiome // Mamm. Genome. 2021.

¹⁰ Pinato D.J., Howlett S., Ottaviani D. et al. Association of prior antibiotic treatment with survival and response to immune checkpoint inhibitor therapy in patients with cancer // JAMA Oncol. 2019. Vol. 5. № 12. P. 1774–1778.

¹¹ Stewardson A.J., Gaia N., François P. et al. Collateral damage from oral ciprofloxacin versus nitrofurantoin in outpatients with urinary tract infections: a culture-free analysis of gut microbiota // Clin. Microbiol. Infect. 2015. Vol. 21. № 4. P. 344.e1–344.e11.

¹² Ny S., Edquist P., Dumpis U. et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia // J. Glob. Antimicrob. Resist. 2019. Vol. 17. P. 25–34.

¹³ Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. Т. 21. № 2. С. 134–146.



Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии в урологии «Аспект»

соль фурагина) демонстрирует максимальную растворимость и активность по сравнению с фурагином, чему способствует магния гидрокарбонат, который препятствует превращению калиевой соли фурагина в кислой среде желудка в фурагин.

Препарат Фурамаг® характеризуется высокой биодоступностью при небольшой суточной дозе, быстрым увеличением концентрации в крови и моче, сильным антибактериальным эффектом. Немаловажно, что препарат Фурамаг® отличается хоро-

шей переносимостью. Известно, что Фурамаг® в восемь раз менее токсичен и в четыре раза реже вызывает развитие побочных эффектов по сравнению с нитрофурантоином (Фурадином).

«Используя этот препарат, мы сможем сохранить и уробилин, и микробиом, которые важны для лечения многих заболеваний», – пояснил докладчик. В завершение выступления профессор А.В. Зайцев отметил, что в консолидированных рекомендациях Американской ассоциации урологов, Канадской ассоциации

урологов и Общества по уродинамике женской тазовой медицины (AUA/CUA/CUFU) 2019 г. указано, что изменение нормального микробиома человека, врожденных барьеров и врожденной иммунной системы может привести к развитию рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей (РИМП), при этом лучшее понимание взаимосвязи между микробиомом мочи и здоровьем мочевого пузыря может коренным образом изменить прежнее представление о том, что моча «стерильна».

Актуальные аспекты инфекции мочевых путей в условиях пандемии COVID-19

Профессор кафедры урологии и нефрологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, главный внештатный специалист по урологии и андрологии Минздрава Республики Беларусь, д.м.н. Дмитрий Михайлович НИТКИН сфокусировал свое выступление на оценке воздействия COVID-19 на мочеполовую систему, в частности на клинических симптомах нижних мочевых путей (СНМП) и оптимальных подходах к их лечению. Как известно, вирус SARS-CoV-2 имеет сильное сродство к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента второго типа (АПФ-2). АПФ-2-положительные клетки в уротелии мочевого пузыря составляют 2,4%, в проксимальных извитых канальцах почки – 4%, поэтому мочевой пузырь и почки могут быть подвержены вирусной инвазии. Это объясняет возникающее острое повреждение почек при COVID-19 у порядка 5–15% пациентов. Кроме того, рецепторы АПФ-2 обнаружены в тканях яичка и клетках Лейдига, что также может говорить о наличии потенциального риска их повреждения.

Вирус SARS-CoV-2 выделяется с мочой, куда он может попадать

при повреждении почечных канальцев вследствие цитокинового шторма либо при выделении непосредственно из уротелия в связи с высоким числом рецепторов АПФ-2 в проксимальных извитых канальцах почек. Таким образом, моча – это биологическая среда, которая может содержать в себе РНК-вирус, однако наличие РНК-вируса в моче не обязательно ассоциируется с клиническими симптомами со стороны мочевых путей.

Между тем данные наблюдений свидетельствуют о том, что пациенты с подтвержденной коронавирусной инфекцией демонстрируют *de novo* такие симптомы со стороны мочеполовой системы, как поллакиурия (более 13 эпизодов в сутки), никтурия (более четырех эпизодов за ночь) и дизурия. Исходя из этого, была выдвинута гипотеза о том, что вирус SARS-CoV-2 может вызвать цистит у пациентов, особенно на фоне затяжного течения коронавирусной инфекции.

Установлено, что вирусная инфекция (ВИЧ, ВПЧ, аденовирус, цитомегаловирус) может сопровождаться развитием СНМП, макрогематурии, клиники цистита. Клиническая картина сопряжена с ростом медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов,

которые повышают сенсорность мочевого пузыря, афферентную модуляцию нервных окончаний и контрактильность миоцитов детрузора. При этом вирус-ассоциированная воспалительная реакция мочевого пузыря может сопровождаться последующей бактериальной инвазией.

Воздействие SARS-CoV-2 тоже сопровождается повышенным системным высвобождением цитокинов, или цитокиновым штормом. Как правило, для пациентов с COVID-19 весьма типичной является повышенная экспрессия интерлейкина (ИЛ) 6, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли альфа, при этом именно ИЛ-6 является неблагоприятным предиктором тяжелого течения коронавирусной инфекции. От уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) зависит и степень выраженности симптомов нижних мочевых путей у пациентов с SARS-CoV-2. Как лечить острый неосложненный цистит в условиях пандемии? Наиболее популярной считается антибактериальная терапия, которая, согласно рекомендациям Европейского общества урологов 2020 г., имеет высокий уровень доказательности (1b). Антибактериальная терапия направлена на снижение антигенной нагрузки иммунной системы слизистой мочевого пузыря и позволяет уменьшить проявления клинической симптоматики. В ре-



Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии в урологии «Аспект»

комендациях EAU 2020 г. указано, что при выборе антимикробного препарата следует учитывать спектр и характеристики восприимчивости уропатогенов на основании локальных данных резистентности.

В многоцентровом исследовании ДАРМИС-2011 наибольшую чувствительность в отношении *E. coli* демонстрировали фосфомицин (98,3%) и нитрофурантоин (94,1%). Спустя семь лет, по данным исследования ДАРМИС-2018, пальма первенства перешла к нитрофурантоину, который показал самую высокую чувствительность к изолятам *E. coli* (99,5%) и опередил фосфомицин (96,7%)¹³.

Профессор Д.М. Ниткин обратил внимание коллег на проаритмогенное действие SARS-CoV-2. Цитокиновый шторм, вызываемый вирусом, дополнительно повреждает миокард, дестабилизирует проводящую систему сердца, провоцирует тахикардию и удлинение QT. ИЛ-6 ингибирует цитохром P-450 и может повышать биодоступность медикаментов, в частности фторхинолонов и макролидов, также ингибирующих цитохром 450 и дополнительно удлиняющих QT. Очевидно, что для лечения пациентов с COVID-19 безопаснее выбирать препараты, которые не ингибируют цитохром 450.

В 1999 г. G. Stein в своем исследовании показал более высокую клиническую эффективность нитрофурантоина в сравнении с фосфомицином в терапии цистита¹⁴. Опубликованный в 2020 г. метаанализ 14 РКИ не выявил значимой разницы в микробиологической эффективности фосфомицина трометамола в сравнении с другими антибиотиками¹⁵. В то

же время три РКИ, включенных в метаанализ, продемонстрировали некоторое преимущество нитрофурантоина в более эффективном лечении острой неосложненной ИМП (ОНИМП). Сегодня нитрофураны, наряду с новыми антибактериальными препаратами, остаются востребованными для лечения ИМП, что объясняется их специфическим механизмом действия (подавляют синтез белков, метаболизм аэробной энергии, синтез ДНК и РНК), спектром антимикробной активности, низкой резистентностью¹⁶. В то же время препараты нитрофурановой группы имеют такие особенности, как плохая растворимость и боязнь кислой среды. Препарат Фурамаг® не имеет этих недостатков благодаря уникальному двухкомпонентному составу, включающему калиевую соль фуразидина 50 мг и магния гидрокарбонат 50 мг. «Калиевая соль фуразидина – это растворимость, а магния гидрокарбонат – это нивелирование кислой среды. Их сочетание позволяет увеличить биодоступность, уменьшить дозу без потери терапевтического эффекта и снизить частоту побочных эффектов», – уточнил докладчик.

Безусловно, антимикробная профилактика является одним из стратегических направлений лечения ИМП. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2020 г., противомикробные препараты можно назначать в виде постоянной профилактики низкими дозами в течение длительного периода (от трех до шести месяцев) или в качестве посткоитальной профилактики, поскольку обе схемы снижают частоту ИМП. Нитрофураны в низких дозах

(50–100 мг/сут) включены в рекомендуемые схемы лечения.

Профессор Д.М. Ниткин поделился собственным опытом применения препарата Фурамаг® для лечения обострений, профилактики рецидивов НИМП и посткоитальной антимикробной профилактики у женщин. Для лечения обострений Фурамаг® назначали в дозе 100 мг три раза в сутки в течение 5–7 дней. При рецидивах НИМП использовали длительную терапию препаратом Фурамаг®, который назначали в дозе 50 мг на ночь до 6–12 недель. В целях посткоитальной антимикробной профилактики у женщин Фурамаг® назначали в дозе 100 мг в течение часа после коитуса. Такой подход позволил повысить эффективность антимикробной профилактики в 2,5 раза по сравнению с динамическим наблюдением.

В завершение выступления профессор Д.М. Ниткин сделал следующие выводы:

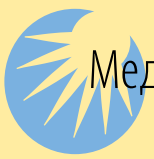
- SARS-CoV-2 способен поражать уротелий мочевой системы и повышать местный уровень провоспалительных цитокинов, а также вызывать ассоциированный с COVID-19 цистит с развитием *de novo* клинических симптомов;
- возможен неблагоприятный фон для клинической манифестации ИМП;
- необходимы дополнительные наблюдения и данные для формирования рекомендаций;
- лечение острого эпизода нижних ИМП следует проводить с использованием антибактериальной терапии.

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Фурамаг® в Российской Федерации, курс лечения препаратом составляет 7–10 дней.

¹⁴ Stein G. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection // Clin. Ther. 1999. Vol. 21. № 11. P. 1864–1872.

¹⁵ Cai T., Tamani L., Tascini C. et al. Fosfomycin trometamol versus comparator antibiotics for the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women: a systematic review and meta-analysis // J. Urol. 2020. Vol. 203. № 3. P. 570–578.

¹⁶ Sandegren L., Limdqvist A., Kahlmeter G., Andersson D.I. Nitrofurantoin resistance mechanism and fitness cost in Escherichia coli // J. Antimicrob. Chemother. 2008. Vol. 62. № 3. P. 495–503.



Инфекции мочевых путей как одна из причин развития недержания мочи у женщин

Недержание мочи (НМ) – это любое непроизвольное выделение мочи, вне зависимости от приведших к нему ситуаций и обстоятельств. Как отметил д.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии Ташкентского института усовершенствования врачей Абдумалик Абдугаффарович АБДУРИЗАЕВ, недержание мочи может быть истинным и ложным.

Истинным НМ является непроизвольная потеря мочи, объективно доказуемая и вызывающая социальные и гигиенические проблемы. Ложное НМ – это непроизвольное НМ без позывов на мочеиспускание, которое обусловлено врожденными или приобретенными дефектами мочевого тракта.

Согласно классификации Международного общества по удержанию мочи, выделяют стрессовое НМ или НМ при напряжении, ургентное НМ, смешанное (сочетание стрессового и ургентного НМ), ночной энурез, НМ от переполнения (парадоксальная ишурия), ситуационное НМ (например, при половом акте, смехе и т.д.).

Кроме того, потеря мочи может быть связана с преходящими или же обратимыми причинами. Причинами транзиторного НМ могут стать делириум, инфекция мочевого тракта, атрофический вагинит или уретрит, тяжелая депрессия, невроз, побочные эффекты лекарств, повышенное образование мочи, нарушение двигательной активности, задержка стула.

НМ является широко распространенным заболеванием. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, в мире этим заболеванием страдают от 10 до 67% женщин. Так, например, в США распространенность стрессового НМ составляет 23,7%, ургентного – 9,9%, смешанного – 14,5%, всех типов

НМ – 49,5%. В Узбекистане распространенность НМ у женщин в возрасте 18 лет и старше достигает 25,6%.

Безусловно, НМ резко снижает качество жизни, способствуя развитию физического и психоэмоционального дискомфорта, вплоть до социальной дезадаптации. Наряду с этим лечение НМ требует достаточно больших финансовых затрат: по данным многонационального исследования 2005 г., в США ежегодная стоимость болезни ургентного НМ составляла 66 млрд долларов.

Анатомические изменения в нижних мочевых путях тоже становятся причиной развития НМ, что может повлечь за собой функциональные нарушения в различных компонентах нижнего мочевого тракта (уротелия, детрузора, сфинктерного комплекса) или аномалии окружающих структур, влияющих на способность нижнего мочевого тракта нормально выполнять свои функции.

Основные функции НМП заключаются в накоплении мочи при низком внутрипузырном давлении и выделении мочи в социально приемлемое и удобное время. На реализацию функций НМП могут влиять различные сопутствующие урологические условия, демографические или экологические факторы, генетический фактор и образ жизни человека в целом. Для правильного планирования лечения НМ необходимо определить и количественно оценить тип НМ. Перед тем как приступить к окончательной терапии, следует выявить временные или не связанные с мочевыводящими путями причины, которые могут вызвать потерю мочи, то есть определить, не является ли в данном случае НМ симптомом какого-либо другого заболевания.

Как уже отмечалось, ИМП является одной из причин транзитор-

ного НМ. Какая именно инфекция может быть причиной транзиторного НМ? Согласно классификации Европейской ассоциации урологов, ИМП подразделяются на неосложненные и осложненные, рецидивирующие, катетер-ассоциированные ИМП, уросепсис. Неосложненная ИМП может быть острой или рецидивирующей инфекцией нижних (неосложненный цистит) и/или верхних мочевыводящих путей (неосложненный пиелонефрит).

Установлено, что острые инфекции НМП являются прямой причиной транзиторного НМ. НМ может развиваться на фоне симптоматической ИМП. Не случайно в рекомендациях Европейской ассоциации урологов указано, что НМ может быть симптомом ИМП, а наличие симптоматической инфекции НМП усиливает выраженность НМ.

В европейском и российском руководствах рекомендовано выполнять общий анализ мочи в рамках первичного обследования пациента с НМ. Следовательно, общий анализ мочи является первым методом диагностики при НМ для исключения ИМП. У пациентов с НМ и сопутствующей мочевой инфекцией необходимо устранить проявления инфекции с помощью соответствующей терапии. Только после разрешения воспалительного процесса в мочевых путях и исчезновения НМ можно утверждать, что НМ было транзиторным.

По мнению А.А. Абдуризаева, одним из наиболее эффективных на сегодняшний день противомикробных препаратов для лечения инфекций НМП является Фурамаг®. Так, например, в Узбекистане препарат Фурамаг® показал высокую эффективность при лечении острого неосложненного цистита. Это неудивительно, потому что Фурамаг® обладает широким спектром противомикробной активности в отношении ключевых грамположительных и грамотрицательных микробов.



Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии в урологии «Аспект»

Дискутабельным остается вопрос о том, является ли рецидивирующая инфекция мочевых путей причиной НМ как болезни, а не симптома. Был проведен целый ряд исследований, результаты которых подтвердили способность ИМП вызывать развитие НМ. Установлено, что на фоне ИМП в слизистой детрузора происходит активация тучных клеток, и чем больше продуктов дегградации тучных клеток и моноцитарных хемоаттрактантов (МХП) в моче, тем более ярко выражены симптомы. В исследовании Н. Liu и соавт. (2010) показано, что при гиперактивном мочевом пузыре продукция МХП 1, 2, 3 увеличивается в два раза¹⁷. В исследовании J.M. Yarnell и соавт. (1982) продемонстрирована выраженная зависимость

между обострением хронического цистита в анамнезе и возникновением смешанного НМ¹⁸. По данным работы И.А. Аполихиной (2006), распространенность НМ при наличии цистита была в 2,2 раза выше, чем при его отсутствии¹⁹. Согласно исследованию M.R.C. Leicester, у женщин старше 40 лет цистит, перенесенный в анамнезе, был связан со стрессовым НМ. По данным исследования I. Косак и соавт. (2005), наличие рецидивирующей инфекции мочевыводящего тракта вдвое увеличивает риск развития НМ.

В Узбекистане было проведено эпидемиологическое исследование «случай – контроль» по оценке распространенности и факторов риска НМ, включившее 10 776 женщин в возрасте

18 лет и старше. Наличие НМ у респонденток устанавливали при помощи валидированного опросника ICIQ-UI SF. Согласно полученным данным, среди факторов, определяющих интегральный риск НМ, самыми распространенными оказались такие, как наличие более пяти родов (отношение шансов (ОШ) 4,04; доверительный интервал (ДИ) 3,09–5,28), рецидивирующий цистит (ОШ 3,31; ДИ 2,93–3,74), энурез в детстве (ОШ 2,74; ДИ 2,02–3,73).

В заключение А.А. Абдуризаев констатировал, что НМ является многофакторным заболеванием, в интегральном риске развития которого немаловажное значение имеет инфекция нижних мочевых путей, особенно рецидивирующий цистит.

Клинико-микробиологическое обоснование выбора антибиотикотерапии при инфекциях нижних мочевых путей

По мнению д.м.н., профессора кафедры госпитальной терапии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, президента межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов» Сергея Владимировича ЯКОВЛЕВА, с позиции клинической фармакологии важными учетными факторами выбора антибиотика при цистите считаются следующие: характеристика микроба (природная активность и приобретенная резистентность), характери-

стика заболевания (осложненная/неосложненная инфекция, острая/рецидивирующая), характеристика антибиотика (фармакокинетика, эффективность, безопасность), фармакоэкономическое обоснование, экологическая безопасность антибиотика.

При неосложненных инфекциях мочевыводящих путей ведущим возбудителем является кишечная палочка, на долю которой приходится 80–90%²⁰. Согласно результатам масштабного российского исследования RESOURCE, в этиологии амбулаторных ИМП (неосложненных и осложненных) *E. coli* удерживает лидирующую

позицию (53%), ей значительно уступают *Klebsiella* (9,5%), *Enterococcus faecalis* (8,7%) и др.²¹ Анализ данных показывает, что в этиологии острого неосложненного цистита доминирует *E. coli*, в этиологии осложненного или рецидивирующего цистита – *E. coli* и *Klebsiella*, а также *Enterococcus spp.* + *Staphylococcus saprophyticus*, на долю которых приходится 20%.

С помощью европейской базы данных EUCAST можно оценить природную активность антибактериальных препаратов против актуальных возбудителей цистита. По словам докладчика, у каждого антибиотика имеются свои сильные и слабые стороны. Например, у цефиксима и фосфомицина наблюдается активность в отноше-

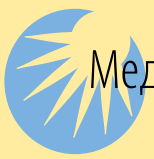
¹⁷ Liu H., Mahdy A., Lofgren O. et al. Annual meeting ICS/UGA. Toronto. 2010.

¹⁸ Yarnell J.V., Voyle G.J., Sweetnam P.M. et al. The pathophysiology of micturition: analysis of voiding dynamics by computer simulation // J. Epidemiol. Community Health. 1982. Vol. 36. № 1. P. 58–63.

¹⁹ Аполихина И.А. Клиническая эпидемиология, дифференциальная диагностика и консервативное лечение недержания мочи у женщин. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2006.

²⁰ Рафальский В.В., Крюкова Н.О., Корнев Д.С. Резистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей: уроки российских многоцентровых микробиологических исследований // Урология. 2020. № 4. С. 124–130.

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



нии грамотрицательных возбудителей (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*), но отсутствует активность в отношении грамположительных микроорганизмов (*E. faecalis*, *E. faecium*, *Staphylococcus*). Сбалансированным спектром природной активности обладает нитрофуран, который демонстрирует активность и в отношении грамотрицательных, и в отношении грамположительных возбудителей.

В антимикробной терапии для возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей так называемый эпидемиологический порог отсекаемости определен на уровне 20%. Согласно данным исследования RESOURSE, кишечная палочка демонстрирует низкую устойчивость (ниже порога отсекаемости – 20%) лишь к таким препаратам, как фосфомицин (1%), нитрофурантоин (4%), амоксициллина клавуланат (12%) и цефиксим (17%)²¹.

В рамках исследования были определены следующие тенденции резистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей для нашей страны:

- сформировался высокий уровень устойчивости *E. coli* к котримоксазолу и аминопенициллинам;
- устойчивость *E. coli* к фторхинолонам превысила 20%;
- выход за пределы стационаров продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) подразумевает устойчивость к цефалоспорином (15–20%) и амоксициллина клавуланату (10–15%);
- сохраняется стабильно низкая устойчивость *E. coli* к нитрофуранам и фосфомицину трометамолу;

- отсутствует оптимальный пероральный антибиотик против *Klebsiella pneumoniae*;
- грамположительные уропатогены (*Enterococci*, *S. saprophyticus*) проявляют высокую чувствительность только к нитрофуранам и не чувствительны к фосфомицину трометамолу и пероральным цефалоспорином.

Таким образом, данные исследований показывают, что нитрофураны при внебольничных инфекциях мочевыводящих путей характеризуются наиболее сбалансированной активностью против возбудителей, причем минимальная устойчивость уропатогенов к нитрофуранам за последние 50 лет не увеличивается. Среди нитрофуранов наиболее широко используются Фурагин (фуразидин) и Фурамаг® (фуразидин калия растворимый + магния карбонат). С точки зрения клинической фармакологии более высокая биодоступность препарата Фурамаг® по сравнению с Фурагином и определяет его более высокий терапевтический потенциал^{22, 23}. С одной стороны, более высокие концентрации в крови и моче обеспечивают препарату более высокую бактерицидную активность, с другой – меньшие концентрации в кишечнике способствуют лучшей переносимости и меньшему риску селекции резистентных штаммов микробов.

Как уже отмечалось, в исследовании была показана более высокая бактериологическая эффективность применения нитрофурантоина в эрадикации штаммов кишечной палочки по сравнению с фосфомицином трометамолом при остром неосложненном цистите у женщин¹⁴. Более высокая

эффективность нитрофурантоина в сравнении с фосфомицином трометамолом в терапии острого неосложненного цистита была также продемонстрирована в исследовании А. Нутнер и соавт. (2018)²⁴.

В собственном исследовании оценивалась эффективность применения препарата Фурамаг® в течение пяти дней по сравнению со стандартным использованием препарата в течение семи дней при лечении острых неосложненных инфекций мочевых путей²³. Было показано, что эффективность пятидневного курса терапии Фурамаг® сопоставима с эффективностью семидневного курса применения препарата.

Выбор антибиотика для лечения цистита должен быть также фармакоэкономически обоснованным. Согласно исследованию J.A. McKinnel и соавт. (2011), в США стоимость нитрофурантоина выше стоимости фторхинолона, однако на конечную стоимость лечения оказывает влияние рост резистентности кишечной палочки к фторхинолонам, превышающий 12%²⁵. На фоне высокой устойчивости штаммов *E. coli* к фторхинолонам нитрофураны становятся более эффективными, ведь затраты на лечение нитрофуранами с высокой чувствительностью к ним *E. coli* в итоге оказываются существенно ниже.

Новой концепцией является акцент на экологической безопасности антибактериальных препаратов, потому что антибиотики воздействуют не только на патогенные микробы, но и на сапрофитную флору, изменяя микробиом человека. Вопросы сопутствующего ущерба от применения антибиотиков при

²² Раменская Г. В. и др. // Инфекции и антимикробная терапия. 2004. № 3.

²³ Яковлев С. В. и др. // Инфекции и антимикробная терапия. 2005. № 4.

²⁴ Huttner A., Kowalczyk A., Turjeman A. et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial // JAMA. 2018. Vol. 319. № 17. P. 1781–1789.

²⁵ McKinnel J.A., Stollenwerk N.S., Jung C.W., Miller L.G. Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis // Mayo Clin. Proc. 2011. Vol. 86. № 6. P. 480–488.



Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии в урологии «Аспект»

остром цистите нашли свое отражение в совместных рекомендациях Американского общества инфекционных болезней и Европейского общества клинических микробиологов и химиотерапевтов (EDSA/ESCMID) 2010 г. В них прописано, что нитрофурантоин является подходящим препаратом в связи с минимальным уровнем устойчивости *E. coli*, низкой вероятностью «сопутствующего ущерба» и эффективностью, сопоставимой с трехдневным курсом ко-тримоксазола²⁶. В 2019 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения в своем документе, приуроченном к выпуску очередного перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, предложили все

антибиотики ранжировать по степени их экологической безопасности. В связи с этим экологически более безопасные антибиотики (нитрофурантоин) при прочих равных условиях должны рассматриваться как антибиотики первой линии терапии (ACCESS), экологически менее безопасные (фторхинолоны, цефалоспорины, фосфомицина трометамол) – как антибиотики второй линии терапии (WATCH). Резюмируя сказанное, профессор С.В. Яковлев отметил, что в последние годы наблюдается рост устойчивости уропатогенной *E. coli* к фторхинолонам, амоксициллину, клавуланату и пероральным цефалоспорином, что лимитирует эффективное использование этих антибиотиков при острых инфекциях нижних

мочевых путей. Нитрофураны и фосфомицина трометамол являются антибиотиками первой линии терапии цистита, но при осложненном и рецидивирующем цистите предпочтение следует отдавать нитрофуранам, имеющим более высокий эрадикационный потенциал. «Среди нитрофуранов оптимальной фармакокинетикой и хорошим профилем безопасности, в том числе и экологической, обладает растворимая калиевая соль фуразидина в лекарственной форме с магния гидрокарбонатом», – уточнил С.В. Яковлев в заключение.

Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Фурамаг® в Российской Федерации, курс лечения препаратом составляет 7–10 дней.

Нитрофураны имеют многофакторный механизм действия на микробную клетку, который заключается в подавлении синтеза белка в рибосомах микробной клетки, повреждении клеточной стенки, подавлении аэробного энергетического метаболизма. Несмотря на 60-летний опыт применения в клинической практике, нитрофураны характеризуются медленным развитием к ним резистентности возбудителей и по-прежнему используются для лечения ИМП. В то же время из-за особенностей фармакокинетики нитрофураны не обеспечивают необходимых терапевтических концентраций в крови и тканях, потому что быстро выводятся из организма путем клубочковой фильтрации. Терапевтические уровни этой группы антимикробных препаратов достигаются только в моче и содержимом кишечника.

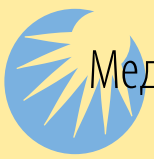
Нитрофураны – такие схожие и такие разные

Как отметила д.м.н., профессор кафедры урологии и хирургической андрологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, член Европейской ассоциации урологов Любовь Александровна СИНЯКОВА, кишечная палочка и стафилококк по-прежнему остаются основными возбудителями инфекций мочевых путей, поэтому выбор антимикробной терапии должен быть в пользу препарата с высокой чувствительностью к этим патогенам. В международном исследовании NoDARS-UTI (2015–2017) оценивалась антибиотикорезистентность изолятов *E. coli*, выделенных у женщин с внебольничными ИМП в шести европейских странах, включая

Россию¹². Согласно полученным данным, *E. coli* продемонстрировала наименьшую резистентность к нитрофурантоину (1%) и фосфомицину (1%). Исследование SURF, в котором приняли участие 20 исследовательских центров из пяти стран (Бельгия, Италия, Россия, Испания и Великобритания), было посвящено оценке чувствительности и резистентности уропатогенов к фосфомицину в сравнении с другими антибактериальными препаратами²⁷. Было показано, что наибольшая чувствительность *E. coli* сохраняется к нитрофурантоину (98,5%) и фосфомицину (96,4%). Более того, именно к нитрофурантоину определена высокая чувствительность штаммов *E. coli*, продуцирующих БЛРС.

²⁶ Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G. et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the infectious diseases society of America and the European society for microbiology and infectious diseases // Clin. Infect. Dis. 2011. Vol. 52. № 5. P. e103–e120.

²⁷ Johansen T.E.B., Livermore D.M., Gat T. et al. SURF (SUceptibility and Resistance of uropathogens to Fosfomycin comparison with other antimicrobial agents): an international microbiological surveillance study. Poster presented at 40th Congress of the Societe International d'Urology. 2020 Oct. 10-11.



Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии в урологии «Аспект»

Профессор Л.А. Сиянова акцентировала внимание коллег на ошибках в лечении ИМП у беременных. Так, например, относящийся к группе нитрофуранов фуразолидон обладает высокой активностью по отношению к таким возбудителям, как *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, различные виды *Shigella* spp., поэтому он показан к применению при дизентерии, паратифах, лямблиозе, пищевых токсикоинфекциях, а не при инфекциях мочевых путей. В обновленной инструкции по применению препарата указано, что фуразолидон противопоказан при беременности и лактации. Несмотря на это, в формуляре лекарственной терапии для беременных 2009 г. прописано, что фуразолидон наравне с нитрофурантоином может назначаться во втором и третьем триместрах беременности для лечения инфекции мочевого пузыря. Такие ошибки встречаются не только в отечественной практике. В США, например, только 50% беременных женщин получают препараты группы В, разрешенные к применению при беременности. Причем девять из 20 наиболее часто назначаемых препаратов – антибиотики. Прием нитрофуранов при беременности также сопряжен с определенным риском. Нитрофураны могут вызывать гемолитическую анемию у тех новорожденных, которые имеют дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Кроме того, нитрофураны проникают в грудное молоко, поэтому не рекомендованы к приему в период лактации. Среди нитрофуранов одним из наиболее изученных является нитрофурантоин (Фурадонин). Это пероральное синтетическое соединение имеет три

композиции, в зависимости от их кристаллической природы – микрокристаллической, макрокристаллической и с замедленным высвобождением активного вещества, которое содержит комбинацию двух композиций. Считается, что макрокристаллическая форма более устойчива, высвобождается более предсказуемо и дает меньше побочных реакций. Однако следует обратить внимание на то, что нитрофурантоин, рекомендованный для терапии инфекций нижних отделов мочевых путей, доступен в России только в микрокристаллической форме, тогда как все клинические исследования проводились с его макрокристаллической формой.

Между тем проведенный W. Brumfitt и соавт. (1998) анализ применения макро- и микрокристаллического нитрофурантоина при длительной профилактике рецидивов ИМП (1972–1992) не выявил различий в эффективности между ними²⁸. У большинства пациенток улучшение достигнуто через шесть месяцев лечения, у 84% пациенток рецидивов не было. Число симптоматических эпизодов уменьшилось в 5,4 раза. Побочные эффекты в два раза чаще возникали на фоне приема микрокристаллического нитрофурантоина по сравнению с макрокристаллическим (25 против 13%), но тяжелые нежелательные явления отсутствовали.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2020 г., препаратами первого выбора для терапии острого неосложненного цистита являются фосфомицина трометамол и нитрофурантоин макрокристаллический. В клинических рекомендациях Минздрава РФ 2019 г. указано, что пациентам с острым неосложненным циститом реко-

мендуется назначение фосфомицина трометамола 3 г однократно, а также фуразидина или нитрофурантоина в дозах, соответствующих инструкции к препаратам. Высокую степень доказательности имеет рекомендация по использованию нитрофурантоина в качестве средства посткоитальной профилактики или рецидивизирующего цистита, прописанная в руководстве EAU 2020 г. В Кохрейновском систематическом обзоре 19 исследований по профилактике рецидивов цистита было показано, что ежедневный прием или прием три раза в неделю антимикробных препаратов в низкой дозе, в том числе нитрофуранов, уменьшает риск возникновения рецидивов до 85% – с 0,8–3,6 до 0–0,9 случаев в год²⁹. Но надо помнить о том, что пожилым пациентам в связи с повышенным риском развития легочных осложнений, а также пациентам с почечной недостаточностью нитрофурантоин следует принимать с осторожностью, а пациентам с печеночной недостаточностью профилактика рецидивизирующих инфекций нижних мочевых путей нитрофурантоином противопоказана. Фуразидин представляет собой аналог нитрофурантоина, который имеет более сильный эффект, чем его исходное соединение, на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Его активность увеличивается в кислой моче, поэтому при повышении pH мочи эффективность препарата снижается. Между тем средние концентрации фуразидина в моче (от 0,45 до 6,5 мг/мл) очень высокие и находятся в пределах значений минимальных подавляющих концентраций для 80% патогенных штаммов кишечной палочки³⁰.

²⁸ Brumfitt W., Hamilton-Miller J.M.T. Efficacy and safety of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience // J. Antimicrob. Chemother. 1998. Vol. 42. № 3. P. 363–371.

²⁹ Muller A.E., Verhaegh E.M., Harbarth S. et al. Nitrofurantoin efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials // Clin. Microbiol. Infect. 2017. Vol. 23. № 6. P. 355–362.



Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии в урологии «Аспект»

Существуют определенные категории пациентов, которым назначение фуразидина противопоказано. Фуразидин не рекомендован к применению пациентам с сахарным диабетом, кормящим матерям и в течение первого триместра беременности.

Фуразидин является лекарственным препаратом для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей. Особенностью фуразидина считается то, что его лекарственная форма не содержит лактозы. Это принципиально важно, потому что в России непереносимость лактозы среди пациентов встречается довольно часто.

Своими преимуществами характеризуется комбинация фуразидина калиевой соли и магния карбоната основного, заключенная в препарате Фурамаг®. Растворимый фурагин (калиевая соль фурагина) демонстрирует максимальную растворимость и активность по сравнению с фурагином основным, а наличие гидрокарбоната магния препятствует превращению калиевой соли фурагина в кислой среде желудка в фурагин, что повышает биодоступность препарата, усиливает его концентрацию в моче и, следовательно, повышает его эффект. Это подтверждено результатами исследования, в котором была показана способность препарата Фурамаг® быстро и хорошо всасываться в ЖКТ, не оказывая влияние на сапрофитную флору и при этом демонстрировать высокую активность в отношении грамотрицательных и грамположительных аэробных бактерий, а также некоторых простейших³¹.

Исследование показало высокую эффективность антибиотикопрофилактики препаратом Фурамаг®: ни в одном случае не было выявлено обострения хронического рецидивирующего цистита, у пациенток отсутствовала лейкоцитурия, при этом отмечались удовлетворительная переносимость препарата и отсутствие побочных реакций

Установлено, что Фурамаг® в семь раз менее токсичен и в четыре раза реже вызывает побочные эффекты, чем нитрофурантоин (Фурадонин). Благодаря этому препарат Фурамаг® можно использовать для лечения острого и рецидивирующего цистита, а также для профилактики инфекций мочевых путей, применяя его перед диагностическими процедурами^{32, 33}.

В клинике урологии и хирургической андрологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования на базе ГКБ им. С.П. Боткина с января по март 2007 г. 30 больным в возрасте от 18 до 40 лет, обратившимся в клинику по поводу рецидивирующего цистита, выполняли цистоскопию, показаниями к которой были наличие хронического цистита более двух лет, неэффективность проводимой терапии и наличие симптомов цистита при отсутствии бактериурии и лейкоцитурии на момент обращения.

Всем пациентам за один час до цистоскопии назначали прием препарата Фурамаг® по одной капсуле в дозе 50 мг. Эффективность использования препарата оценивали по частоте развития ослож-

нений, наличие лейкоцитурии после цистоскопии или побочных реакций.

Исследование показало высокую эффективность антибиотикопрофилактики препаратом Фурамаг®: ни в одном случае не было выявлено обострения хронического рецидивирующего цистита, у пациенток отсутствовала лейкоцитурия, при этом отмечались удовлетворительная переносимость препарата и отсутствие побочных реакций. На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что Фурамаг® является эффективным средством профилактики при проведении эндоскопических диагностических процедур (цистоскопии).

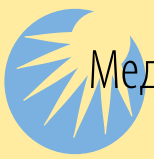
В заключение профессор Л.А. Синякова подчеркнула, что между препаратами из группы нитрофуранов имеются различия, которые следует учитывать при назначении в клинической практике, но в целом нитрофураны остаются одними из препаратов выбора в лечении инфекций нижних мочевых путей благодаря редкому формированию резистентности к ним основных возбудителей и довольно широкому спектру антимикробной активности.

³⁰ Bains A., Buna D., Hoag N. A retrospective review assessing the efficacy and safety of nitrofurantoin in renal impairment // Can. Pharm. J. 2009. Vol. 142. № 5. P. 248–252.

³¹ Раменская Г.В. Изучение сравнительной фармакокинетики препаратов Фурамаг и Фурагин // Инфекции и антимикробная терапия. 2004. Т. 6. № 1.

³² Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов: российские национальные рекомендации / под ред. Т.С. Перепановой, Р.С. Козлова, В.А. Руднова, Л.А. Синяковой. М.: Прима-принт, 2013. 64 с.

³³ Синякова Л.А., Косова И.В. Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей: проблемы и пути решения // Эффективная фармакотерапия в урологии. 2007. № 3. С. 18–22.

**Рецидивирующие инфекции мочевых путей**

Согласно определению, рецидивирующая ИМП – это состояние, при котором отмечаются три эпизода ИМП за 12 месяцев или два эпизода ИМП в течение шести месяцев как в верхних МП (цистит), так и в верхних МП (пиелонефрит). По словам ассоциированного профессора кафедры внутренних болезней Рижского университета, нефролога Центра нефрологии Клинической университетской больницы им. П. Страдыня Хариса Черневскиса (H. CERŅEVSKIS), в последнее время было опубликовано несколько рекомендаций по лечению рецидивирующей ИМП, первым из которых является вышедшее в свет в мае 2019 г. совместное руководство Американской урологической ассоциации, Канадской урологической ассоциации и Общества уродинамики, патологии таза и урогенитальной реконструкции (AUA/CUA/SUFU). Начиная с 2017 г. в руководствах Европейской ассоциации урологов особое внимание уделяется антибактериальной терапии и стратегии антимикробной профилактики, а также лечению бессимптомной бактериурии. В рекомендациях EAU 2020 г. указано, что перед назначением терапевтического лечения следует исключить возможные факторы риска³⁴. Таковыми прежде всего являются ранее перенесенная инфекция мочевыводящих путей, а также сахарный диабет (СД), поскольку у больных СД особенно активно происходит прикрепление *E. coli* при помощи адгезинов к уроплакину 1a и 1b клеточной эпителиальной мембраны.

Безусловно, важную роль играет определение бессимптомной бактериурии (БСБ), предложенное Эвардом Кассом еще в 1956 г.³⁵ БСБ устанавливается при выявлении 10^5 КОЭ/мл в двух образцах для анализа, взятых из средней струи мочи или при помощи катетера. Между тем в клинико-практическом руководстве по лечению асимптоматической бактериурии Американского общества инфекционистов (IDSA) 2019 г. указано, что пациентам с СД скрининг на БСБ и антибактериальная терапия не требуются. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2020 г., антибактериальная терапия при бессимптомной бактериурии не показана женщинам в период менопаузы без беременности, женщинам с сахарным диабетом, пациентам с болезнями позвоночника, пациентам с катетеризированным мочевым пузырем, пожилым людям в центрах социального ухода и в стационаре. Антибактериальная терапия БСБ назначается при беременности, а также при урологических манипуляциях и операциях с повреждением слизистой оболочки. Фактором риска ИМП также считается нехватка эстрогенов, вследствие чего стенки мочевыводящих путей становятся тоньше, снижается эффективность слизистой оболочки в борьбе с бактериями, снижается полное опорожнение мочевого пузыря, а также местная иммунологическая резистентность к инфекции, уменьшается количество лактобацилл и увеличивается количество бактерий типа *Enterobacteriaceae*³⁶.

Сексуальная активность с множеством половых контактов и половых партнеров является особым фактором риска ИМП. К факторам риска ИМП следует также отнести недержание мочи, которое встречается в 30–60% случаев и может быть связано с нарушением иннервации органов малого таза вследствие автономной нейропатии при диабете, состояния после нарушения мозгового кровообращения, и ряд других факторов³⁷. Также фактором риска ИМП считается изменение микрофлоры влагалища, не случайно влагалищные лактобациллы оказывают профилактическое действие против ИМП, снижают pH влагалища и препятствуют размножению *E. coli*.

После исключения возможных факторов риска ИМП проводится неантимикробная терапия в виде гормонозаместительной терапии, иммуноактивной профилактики, а также профилактики пробиотиками, D-маннозой, клюквой и с помощью эндовезикальных инстилляций.

Согласно европейскому руководству (EAU 2020), рекомендованными препаратами для антибактериальной терапии неосложненного цистита являются фосфомицина трометамол 3 мг внутрь один раз в день; Фурамаг® 50–100 мг три раза в день внутрь в течение 5–7 дней; нитрофурантоин 50 мг четыре раза в день внутрь или нитрофурантоин микрокристаллический 100 мг два раза в день внутрь в течение 5–7 дней.

Альтернативными препаратами для антибиотикотерапии неосложненного цистита считаются цефалоспорины 500 мг внутрь два раза в день в течение трех дней, в отдельных случаях

³⁴ EAU Guidelines on Urological Infection, 2020.

³⁵ Kass E.H. Asymptomatic infections of the urinary tract // Trans. Assoc. Am. Phys. 1956. Vol. 69. P. 56–64.

³⁶ Raz R. Role of estriol therapy for women with recurrent urinary tract infection: Advantage and disadvantage // Infect. Dis. Clin. Pract. 1999. Vol. 8. P. 64–66.

³⁷ Distler W.Z. // Z. Arztl. Fortbild. Qualitatssich. 2000. Vol. 94. № 3. P. 211–215.



Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии в урологии «Аспект»

Фурамаг®, синтезированный в 1979 г. группой специалистов под руководством Олега Акифьева, был награжден в 1985 г. серебряной медалью на Всесоюзной выставке достижений народного хозяйства. Сегодня Фурамаг® является очень востребованным препаратом и широко применяется в клинической практике

(резистентность *E. coli* < 20%) – триметоприм/сульфаметоксазол 160/800 мг два раза в день или триметоприм 100 мг два раза в день до пяти дней.

Таким образом, в рекомендациях EAU 2020 г. цефалоспорины вытеснили фторхинолоны, поскольку проведенные за последние 10 лет исследования установили растущую резистентность к ним основных возбудителей, а также способность фторхинолонов оказывать довольно широкий спектр побочных действий.

Особое значение имеет профилактическая антибактериальная терапия, которая подразделяется на ежедневную длительную профилактику и посткоитальную профилактику. У пациентов, проходящих терапию антибиотиками, рецидив мочевиной инфекции уменьшается в восемь раз по сравнению с периодом времени до профилактической терапии³⁸. Продолжительность профилактической терапии может составлять 6–12 месяцев, при ее прекращении у 60% женщин рецидив может повториться в течение трех-четырех месяцев. В исследовании В. Kot (2019) по оценке резистентности *E. coli* к антибактериальным препаратам была продемонстрирована ее наименьшая резистентность к нитрофурантоину (< 1,5–13%) и фосфомицину (< 1,5%) и более

выраженная резистентность к амоксициллину клавуланату (48%), ципрофлоксацину (55,5%), триметоприму/сульфаметоксазолу (54%)³⁹.

Между европейскими и американскими руководствами существуют определенные отличия в очередности назначения антимикробных препаратов для антибиотикопрофилактики рецидивов ИМП. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов первое место отводится нитрофурантоину, второе место – фосфомицину, третье – триметоприму, далее – препаратам группы цефалоспоринов. Согласно рекомендациям Американской урологической ассоциации, первые два места занимают триметоприм и триметоприм/сульфаметоксазол, третье – нитрофурантоин, четвертое – цефалоспорины, пятое место – фосфомицина трометамол. В 2020 г. было опубликовано исследование нидерландских ученых по оценке эффективности нитрофуранов по сравнению с фосфомицином и триметопримом в лечении цистита с участием более 440 тыс. пациентов⁴⁰. Было показано, что эффективность нитрофурантоина превышает эффективность триметоприма и фосфомицина у пациентов с сохранной почечной функцией (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) > 60 мл/мин) и уступа-

ет в эффективности у пациентов со сниженной почечной функцией (СКФ < 60 мл/мин).

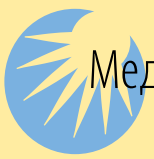
По мнению профессора Х. Черневскиса, особый интерес в связи с этим представляет препарат Фурамаг® с его уникальным составом, демонстрирующий более высокую эффективность и безопасность в лечении инфекций мочевых путей и профилактике их рецидивов. Следует отметить, что препарат Фурамаг®, синтезированный в 1979 г. группой специалистов под руководством Олега Акифьева, был награжден в 1985 г. серебряной медалью на Всесоюзной выставке достижений народного хозяйства. «Сегодня Фурамаг® является очень востребованным препаратом и широко применяется в нашей практике», – уточнил докладчик.

В обновленном руководстве EAU 2020 г. для длительной ежедневной профилактической терапии рецидивов ИМП рекомендованы следующие препараты: Фурамаг® 50–100 мг в день, нитрофурантоин 50–100 мг в день, фосфомицина трометамол 3 г каждые 10 дней, триметоприм 100 мг в день, цефаклор 250 мг в день, цефалексин 125–250 мг в день. В завершение выступления профессор Х. Черневскис констатировал, что для более эффективного лечения инфекций мочевыводящих путей перед началом терапии необходимо исключить возможные факторы риска ИМП, сделать выбор в пользу антибактериального препарата с высокой чувствительностью к нему возбудителей и отсутствием развития резистентности (группа нитрофуранов), соблюдая при этом рекомендации по лечению бессимптомной бактериурии.

³⁸ Albert X., Huertas I., Sanfelix J. et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. CD001209.

³⁹ Kot B. Antibiotic resistance among uropathogenic Escherichia coli // Pol. J. Microb. 2019. Vol. 68. № 4. P. 403–415.

⁴⁰ Doesschate T., van Haren E., Wijma R. et al. The effectiveness of nitrofurantoin, fosfomicin and trimethoprim for the treatment of cystitis in relation to renal function // J. Clin. Microbiol. Infect. 2020. Vol. 26. № 10. P. 1355–1360.



Нюансы лечения мочевых путей у беременных

Руководитель Центра оперативной урологии, онкоурологии и андрологии GMS Clinic, член Европейской ассоциации урологов, д.м.н. Константин Леонидович ЛОКШИН в своем выступлении сделал акцент на возможности терапии бессимптомной бактериурии и острого цистита у беременных женщин. По мнению докладчика, руководства к действию прежде всего являются обновленные рекомендации по урологическим инфекциям EAU 2021 г. и практические рекомендации по бессимптомной бактериурии IDSA 2019 г.

ИМП, наряду с мочекаменной болезнью, являются самыми частыми причинами абдоминальной боли у беременных, в то же время именно ИМП считаются одним из самых частых неакушерских показаний для экстренной госпитализации. Немаловажно, что частота бессимптомной бактериурии у беременных (2,5–11%) сопоставима с таковой у небеременных женщин (3–8%). Установлено, что при наличии любой ИМП у беременных в 1,3 раза повышается риск развития преэклампсии.

В России, как в США и Европе, в определенные сроки беременности (между 12-й и 16-й неделями) проводится скрининг беременных на ИМП и бессимптомную бактериурию с помощью общего анализа и посева средней порции мочи. При остром цистите у бе-

ременной пациентки общий анализ и посев средней порции мочи осуществляются в обязательном порядке.

Согласно последним рекомендациям IDSA (2019) и EAU (2021), диагноз бессимптомной бактериурии устанавливается на основании таких результатов бактериологического исследования, как 10^5 КОЕ/мл в двух пробах средней порции мочи, взятых с 24-часовым перерывом, или 10^2 КОЕ/мл при заборе мочи уретральным катетером.

БСБ у беременных коррелирует с риском развития симптоматической ИМП и пиелонефрита. Поэтому, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2021 г., при БСБ у беременных показана антибиотикотерапия. Основанием для этого служат приведенные в рекомендациях данные 12 РКИ, которые демонстрируют значительное снижение риска развития симптомов инфекции на фоне антимикробной терапии, а также снижение риска низкой массы тела плода и риска преждевременных родов. Между тем 10 из 12 представленных РКИ были проведены до 1988 г., а с тех пор лечебные алгоритмы изменились. В связи с этим актуально более современное исследование профессора В.М. Kazemier и соавт. (2015), в котором было показано, что при неосложненной беременности бессимптомная

бактериурия не ассоциирована с преждевременными родами, при этом риск преждевременных родов и/или пиелонефрита не имел отличий между группой плацебо и группой терапии нитрофурантоином⁴¹.

Сегодня уже не обсуждается вероятное использование при БСБ у беременных антибиотикотерапии в виде постоянного приема (до родов) или длительных курсов (8–14 дней). Для лечения БСБ при беременности предусматривается разовый прием антибиотика или короткие курсы антибиотикотерапии (2–7 дней).

По словам докладчика, клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов (2021) показывают, что бессимптомную бактериурию у беременных нужно лечить теми же антибиотиками, что и острый неосложненный цистит у небеременных женщин детородного возраста, а именно: фосфомицина трометамолом, нитрофурантоином либо альтернативными цефалоспоридами третьего поколения. После антибиотикотерапии БСБ у беременных следует провести тест на излеченность с помощью общего анализа и посева средней порции мочи.

Обновленный в 2019 г. метаанализ 15 исследований с участием более 2000 беременных пациенток с бессимптомной бактериурией подтвердил выводы предыдущего исследования о том, что антибиотикотерапия может снизить риск острого пиелонефрита, риск преждевременных родов и низкой массы тела плода, но достоверность результатов исследования низкая⁴². «На сегодняшний день у нас, к сожалению, имеется не очень сильная доказательная база для того, чтобы лечить всех беременных по поводу бессимптомной бактериурии. Это свидетельствует о необходимости

Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов (2021) показывают, что бессимптомную бактериурию у беременных нужно лечить теми же антибиотиками, что и острый неосложненный цистит у небеременных женщин детородного возраста

⁴¹ Kazemier B.M., Konigstein F.N., Schneeberger C. et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomized controlled trial // Lancet Infect. Dis. 2015. Vol. 15. № 11. P. 1324–1333.

⁴² Smaill F.M., Vazquez J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. 2019. Vol. 11. CD000490.



Первый международный образовательный клуб Ассоциации консервативной терапии в урологии «Аспект»

проведения корректных, хорошо спланированных клинических исследований», – констатировал К.Л. Локшин.

Согласно обзору R.O. Platte (2019), в связи с высокой устойчивостью возбудителей (20–40%) к ампициллину и амоксициллину не рекомендуется эмпирически назначать антибиотикотерапию этими препаратами для лечения острого цистита у беременных. В качестве препарата первой линии терапии можно назначать нитрофурантоин макрокристаллический/моногидрат в дозе 100 мг два раза в день в течение 5–7 дней. Через одну-две недели после окончания терапии рекомендуется провести тест на излеченность: положительный посев мочи является основанием для проведения повторного курса антибиотикотерапии другим препаратом в течение 10–14 дней. Безусловно, для терапии острого цистита у беременных рационально использовать препараты с высокой чувствительностью, каковыми являются нитрофураны и фосфомицин. Но для фосфомицина не существует таких продленных курсов, как для нитрофуранов, между тем многие авторы в своих исследованиях показывают предпочтительность более длительной (7–10 дней) антибиотикотерапии цистита у беременных для снижения риска развития рецидива.

В последние годы публикуется все больше исследований в пользу применения нитрофурантоина для лечения острого цистита во втором и третьем триместрах беременности. По данным последних исследований, нитрофурантоин эффективен в отношении более 90% штаммов кишечной палочки, изолированных в моче, включая 89% БЛРС-продуцирующих штаммов⁴³.

Оптимальная антибиотикотерапия бессимптомной бактериурии у беременных должна включать разовый прием или короткие курсы разрешенного при беременности антибиотика, а для лечения острого цистита у беременных может быть целесообразным назначение более продолжительных курсов терапии, чем у небеременных женщин

Результаты исследования ДАРМИС-2018 показали, что самую высокую чувствительность внебольничные изоляты *E. coli*, выделенные у беременных, сохраняют к нитрофурантоину (100%) и фосфомицину (95,9%), в то время как их чувствительность к амоксициллину клавуланату снижается и составляет 67,7%¹³. По мнению докладчика, выбор невелик. Между тем результаты сравнительного исследования эффективности нитрофуранов и фосфомицина в лечении несложных инфекций нижних мочевых путей у женщин показали преимущество нитрофуранов⁴⁴. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что у женщин с НИМП пятидневный курс нитрофуранов превос-

ходит однократный прием фосфомицина по частоте клинического и микробиологического ответа на терапию.

Резюмируя сказанное, К.Л. Локшин отметил, что оптимальная антибиотикотерапия бессимптомной бактериурии у беременных должна включать разовый прием или короткие курсы разрешенного при беременности антибиотика, а для лечения острого цистита у беременных может быть целесообразным назначение более продолжительных курсов терапии, чем у небеременных женщин.

Согласно инструкции по медицинскому применению, в Российской Федерации применение препарата Фурамаг® при беременности противопоказано.

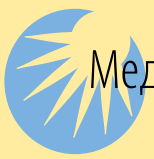
Заключение

Актуальные и спорные вопросы, затронутые в выступлениях докладчиков, вызвали большую заинтересованность участников образовательного клуба и активное обсуждение в формате дискуссии. Столь значительный интерес со стороны российских и зарубежных специалистов дает основание утверждать, что общеобразовательный клуб «Аспект» внес свой вклад в распространение актуальной информации

о современных аспектах фармакотерапии урологических заболеваний среди широкого круга практических врачей. При подведении итогов сопредседатели мероприятия профессор А.З. ВИНАРОВ и профессор Л.Г. СПИВАК выразили общее пожелание в дальнейшем осуществлять обмен практическим и научным опытом с помощью регулярного проведения образовательного клуба «Аспект» в урологии. 🌐

⁴³ AshaPai K.B., Rekha R., Sanjeev H. et al. Nitrofurantoin: an alternative therapy for uncomplicated cystitis in the era antimicrobial resistance // J. Clin. Diagn. Res. 2011. Vol. 5. P. 964–966.

⁴⁴ Hutner A., Kowalczyk A., Turjeman A. et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial // JAMA. 2018. Vol. 319. № 17. P. 1781–1789.



Минерально-костные нарушения при хронической болезни почек

Развитие минеральных нарушений при хронической болезни почек (ХБП) представляется значимой проблемой, требующей оптимальной и безотлагательной коррекции.

Рассмотрению актуальных подходов к профилактике и лечению минерально-костных нарушений у больных ХБП было посвящено выступление к.м.н., доцента кафедры нефрологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Валерия Юрьевича ШИЛО, состоявшееся в рамках I Московского объединенного съезда нефрологов 4 июня 2021 г. Основной акцент был сделан на роли гиперфосфатемии в выживаемости больных ХБП и эффективности фосфат-связывающих препаратов в предупреждении развития тяжелых инвалидизирующих осложнений не только со стороны минерально-костного обмена, но и сердечно-сосудистой системы.

По словам докладчика, гиперфосфатемия является триггером для повышенной выработки паратиреоидного гормона и мощным токсическим фактором повреждения сердечно-сосудистой системы, в первую очередь кальциноза сосудов и артерий. Результаты целого ряда исследований показывают, что повышение уровня сывороточного фосфора прямо и независимо ассоциировано с общей и сердечно-сосудистой смертностью больных на преддиализной стадии хронической болезни почек (ХБП) и на диализе. В многоцентровом когортном наблюдательном проспективном исследовании COSMOS с участием 6727 пациентов из 227 диализных центров в 20 странах Европы было продемонстрировано, что

рост уровня фосфора в крови способствует увеличению риска смертности пациентов на диализе, а снижение его уровня способствует уменьшению риска смертности больных¹.

Способность показателей фосфорно-кальциевого обмена влиять на выживаемость больных на программном гемодиализе (ПГД) была подтверждена результатами собственного исследования². Установлено, что к независимым факторам, влияющим на скорость пульсовой волны, наряду с полом и возрастом относятся степень кальциноза, показатели систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), а также биохимические маркеры, отражающие нарушения фосфорно-кальциевого метаболизма. На основании полученных дан-

ных были сделаны выводы о том, что предикторами снижения долговременной выживаемости больных на ПГД являются фракция выброса ЛЖ < 45% и гипертрофия миокарда ЛЖ, а на их отдаленную выживаемость достоверно влияют показатели минерально-костного обмена.

В 2021 г. вышли в свет обновленные Клинические практические рекомендации KDIGO по острому почечному повреждению, в которых имеется ряд существенных изменений. По данным KDIGO 2021 г., у пациентов с ХБП стадий 3a–5d лечение синдрома ХБП-МКН должно базироваться на основе серийной оценки уровня фосфатов, кальция и паратгормона, которую следует рассматривать в комплексе. Кроме того, у пациентов с ХБП

¹ Fernandez-Martin J.T., Martínez-Camblor P., Dionisi M.P. et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study // Nephrol. Dial. Transplant. 2015. Vol. 30. № 9. P. 1542–1551.

² Перекокин Ю.Н., Шило В.Ю., Гендлин Г.Е. и др. Скорость пульсовой волны и податливость аорты у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска, кальцинозом сердца и показателями внутрисердечной гемодинамики // Нефрология и диализ. 2004. Т. 6. № 1. С. 36–39.



I Московский объединенный съезд нефрологов

3а–5д рекомендовано снижать повышенный уровень фосфатов в сторону нормальных значений. В предыдущих руководствах при ХБП 3а–5д предлагалось поддерживать нормальный уровень фосфатов.

В рекомендациях KDIGO 2021 г. указано, что решение о назначении фосфат-связывающей терапии пациентам с ХБП 3а–5д должно базироваться на прогрессивном или постоянном повышении уровня фосфора. При этом у пациентов с ХБП 3а–5д, получающих фосфат-связывающую терапию, рекомендовано ограничивать дозу кальцийсодержащего фосфатбиндера. Предлагается у пациентов с ХБП 3а–5д ограничить фосфаты в диете как самостоятельную меру либо в комбинации. Уточняется, что разумно рассматривать источники фосфатов (животного и растительного происхождения и пищевых добавок) в рекомендациях по диете. В 2020 г. были опубликованы очередные результаты международного проспективного когортного исследования DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) с участием 17 414 пациентов на гемодиализе в диализных отделениях, которое продемонстрировало, что даже эпизодическое увеличение уровня фосфора в крови выше нормальных значений ассоциируется с риском осложнений и этот риск возрастает по мере ухудшения контроля. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что ухудшение контроля фосфора тесно связано с кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью, а площадь под кривой (AUC) фосфатов лучше предсказывает риск, чем отдельный анализ, и подтверждает рекомендацию KDIGO о необходимости серийного измерения.

Севеламер – это неабсорбированный полимер, который в отличие от препаратов кальция не абсорбируется и, соответственно, не может откладываться и вызывать токсичность. Севеламер, помимо хорошего фосфор-связывающего действия, соединяется в желудочно-кишечном тракте с желчными кислотами, что помогает снизить уровень липопротеинов низкой плотности в крови, уменьшить уровень провоспалительных цитокинов, демонстрируя плейотропные эффекты

Лекарственная терапия гиперфосфатемии направлена на снижение концентрации фосфора в крови. В исследовании TARGET Trial было показано преимущество интенсивного лечения гиперфосфатемии в виде достоверно значимого снижения фосфатов перед либеральным способом³. Эффективность применения интенсивной терапии гиперфосфатемии по сравнению со стандартным лечением была подтверждена и результатами исследования EPISODE Trial⁴, по итогам которого сделаны следующие выводы:

- 1) титрация фосфатбиндера реально выполняема;
- 2) можно достичь значений, близких к норме;
- 3) использование некальциевых биндеров демонстрирует благоприятные эффекты.

Контроль гиперфосфатемии у пациентов с ХБП предполагает комплексный подход, включающий модификацию диеты (ограничение пищи, богатой фосфором), проведение адекватного диализа и применение фосфатбиндеров.

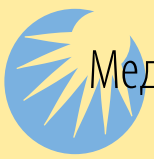
Соблюдение гипофосфатной диеты считается одной из трудновыполнимых задач для пациентов с ХБП, поскольку ограничение фосфора с потребляемой пищей

весьма затруднено в связи с высоким содержанием фосфатов в продуктах и напитках. Очень важны источники поступления фосфатов. Так, например, фосфор, получаемый из растительной пищи, считается полезным, поскольку абсорбция фосфата растительного происхождения невысокая и составляет 10–30%, что обусловлено его внутриклеточным накоплением в виде фитатов. Поэтому больным на диализе рекомендуется использовать диету с большим количеством продуктов растительного происхождения. Несмотря на то что абсорбция фосфора из животного белка как минимум в два раза выше (40–60%), следует учитывать высокую ценность самого животного белка, поэтому продукты с его содержанием тоже следует включать в рацион. Ограничивать надо совершенно бесполезные пищевые добавки, абсорбция которых достигает 90–100%.

В настоящее время имеется целый ряд фосфат-связывающих препаратов (ФСП), различных по своему составу и влиянию на минерально-костный обмен. В нашей стране из всего разнообразия фосфатбиндеров наибольшее применение получили препараты севеламера.

³ Wald R., Rabbat C., Girard L. et al. Two phosphAte taRGETs in End-stage. renal disease Trial (TARGET): a randomized controlled trial // J. Clin. Am. Soc. Nephrol. 2017. Vol. 12. № 6. P. 966–973.

⁴ Isaka Y., Hamano T., Fuii H. et al. Optimal phosphate control related to coronary artery calcification in dialysis patients // J. Clin. Am. Soc. Nephrol. 2021. Vol. 32. № 3. P. 723–735.



Доказанная способность севеламера замедлять развитие кальцификации сосудов и уменьшать частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, способствуя таким образом сокращению числа госпитализаций, демонстрирует его преимущество и с позиции фармакоэкономического анализа. Тот факт, что севеламера карбонат под торговым названием Селамерекс в форме таблеток 800 мг производится в России, делает его востребованным и с позиции импортозамещения, и более низкой стоимости

Применение фосфатбиндеров ассоциируется со снижением риска смерти. По данным исследования COSMOS, применение фосфатбиндера позволяет в течение года снижать риск смерти на 29%. Безусловно, терапия ФСП пациентов с ХБП требует индивидуального подхода. Как уже отмечалось, в обновленном руководстве KDIGO (2021) прописано, что у пациентов с ХБП 3а–5д и на диализе, получающих фосфат-связывающую терапию, рекомендовано ограничивать дозу кальцийсодержащего фосфатбиндера. Поэтому для коррекции гиперфосфатемии при высоком риске гиперкальциемии делается акцент на применении ФСП, не содержащих кальция. Именно таким препаратом является севеламер. Севеламер – это неабсорбированный полимер, который в отличие от препаратов кальция не абсорбируется и, соответственно, не может откладываться и вызывать токсичность. Севеламер, помимо хорошего фосфор-связывающего действия, соединяется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) с желчными кислотами, что помогает снизить уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови, уменьшить уровень провоспалительных цитокинов, демонстри-

руя плейотропные эффекты. Метаанализ 25 рандомизированных контролируемых исследований показал достоверное преимущество севеламера по сравнению с солями кальция в снижении уровня фосфатов у пациентов с ХБП на диализе⁵. В другом исследовании сравнивали профиль безопасности севеламера карбоната и севеламера гидрохлорида⁶. Согласно полученным данным, севеламера карбонат (Селамерекс) продемонстрировал лучшую переносимость по сравнению с севеламера гидрохлоридом по показателям побочных эффектов со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, рефлюкс и др.)⁶. Доказанная способность севеламера замедлять развитие кальцификации сосудов и уменьшать частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, способствуя таким образом сокращению числа госпитализаций, демонстрирует его преимущество и с позиции фармакоэкономического анализа. Тот факт, что севеламера карбонат под торговым названием Селамерекс в форме таблеток 800 мг производится в России, делает его востребованным и с позиции импортозамещения, и более низкой стоимости. В четвертом квартале 2021 г. пре-

парат Селамерекс будет выпускаться в форме саше по 2400 мг (в одном саше по три таблетки), что позволит повысить приверженность к лечению у некомплаентных пациентов, пациентов с нарушением глотания и пациентов с уровнем фосфора > 2,42 мл/мл.

Резюмируя вышесказанное, В.Ю. Шило констатировал, что Селамерекс (севеламера карбонат) считается фосфатбиндером с доказанным влиянием на улучшение выживаемости пациентов на диализе, корректирует метаболический ацидоз, обладает оптимальным соотношением эффективности и безопасности, демонстрирует такие плейотропные эффекты, как уменьшение риска кальцификации, снижение уровня ЛПНП и провоспалительных цитокинов.

Не случайно в США среди фосфатбиндеров, назначаемых больным ХБП, пальма первенства принадлежит севеламеру либо севеламеру в комбинации с солями кальция. Далее В.Ю. Шило кратко охарактеризовал новые стратегии коррекции гиперфосфатемии, обозначенные в метаанализе диетических интервенций, исследованиях Landmark, Nicotinamide и Amplified. В завершение выступления он представил результаты сводного анализа исследований третьей фазы севеламера и оксигидроксида железа, которые продемонстрировали сопоставимую высокую эффективность в отношении костных маркеров при снижении уровней фосфора, фактора роста фибробластов 23, iPTH и повышении гормонально активной формы витамина D (25-гидроксиколекальциферола). «В целом применение фосфатбиндеров оправданно, поскольку на маркеры костного метаболизма они действуют замечательно», – отметил В.Ю. Шило.

⁵ Patel L., Bernard L.M., Elder G. Sevelamer versus calcium based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trial // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2016. Vol. 11. № 2. P. 232–244.

⁶ Perry C.M., Plosker G.L. Sevelamer carbonate: a review in hyperphosphataemia in adults with chronic kidney disease // Drugs. 2014. Vol. 74. P. 771–792.



Селамерекс®

севеламера карбонат

Изящество баланса

- Снижает концентрацию фосфора в сыворотке крови¹
- Замедляет прогрессирование кальциноза²
- Помогает снижать выраженность ацидоза у пациентов с ХБП³
- Снижает уровень ЛПНП¹



Реклама



Регистрационный номер препарата: ЛП-002733 от 28.11.2014. Отпускается по рецепту врача. Реклама.

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения СЕЛАМЕРЕКС®

² Asmus et al. 2005; Block et al. 2005; Braun et al. 2004; Chertow et al. 2002, 2003; Kakuta et al. 2011; Shantouf et al. 2010

³ A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. Delmez J, Block G, Robertson J, Chasan-Taber S, Blair A, Dillon M, Bleyer A*

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ, МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



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

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>

Реклама



ФУРАМАГ®

**Весь ФOCUS
В ТОЧНОСТИ
ДЕЙСТВИЯ**



ФУРАМАГ®
ФУРАЗИДИН

Мощный уроантисептик с высоким профилем безопасности для лечения взрослых и детей* с инфекциями мочевых путей

- ☀ Эффективен против основных возбудителей¹
- ☀ Не вызывает дисбактериоз и вагинит¹
- ☀ Активирует иммунную систему организма²



Образовательный онлайн-проект нового времени для быстрого и удобного получения медицинских знаний

docacademy.ru

Реклама

Фурамаг®. МНН: фуразидин. Регистрационный номер: П №14425/01. Лекарственная форма: капсулы. Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство-нитрофуран. Код АТХ: J01XE. Показания к применению: Инфекции, вызванные чувствительными к фуразидину микроорганизмами: урогенитальные инфекции (острые циститы, уретриты, пиелонефриты), инфекции кожи и мягких тканей, тяжелые инфицированные ожоги, гинекологические инфекции. Профилактически можно применять при урологических операциях, цистоскопии, катеризации и др. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к препаратам группы нитрофурана, беременность и период кормления грудью. Тяжелая хроническая почечная недостаточность. Детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы). С осторожностью – почечная недостаточность, дефицит глюкозо – 6-фосфатдегидрогеназы. **Особые указания.** Для уменьшения вероятности развития побочных действий Фурамаг® запивают большим количеством жидкости. При появлении побочных эффектов применение препарата прекращают (токсические явления чаще проявляются у больных со сниженной выделительной функцией почек). **Способ применения и дозы:** Препарат принимают после еды, запивая большим количеством жидкости. Взрослым назначают по 50–100 мг (1–2 капсулы) 3 раза в день. Курс лечения составляет 7–10 дней. При необходимости после 10–15 дневного перерыва курс повторяют. Для профилактики инфекции при урологических операциях, цистоскопии, катеризации и др. препарат назначают по 50 мг однократно за 30 минут до процедуры. Если забыли принять очередную дозу, примите следующую дозу в обычное время. Нельзя принимать двойную дозу для замещения пропущенной дозы. **Побочное действие:** Фурамаг® мало токсичен. Редко наблюдались характерные для других нитрофуранов побочные действия: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, потеря аппетита, полиневрит, нарушения функции печени, аллергические реакции (кожная сыпь, папулезные высыпания). Если в период лечения Фурамагом обнаружались побочные действия, не указанные в инструкции, то необходимо информировать лечащего врача. **Передозировка:** при передозировке наблюдают симптомы нейротоксического характера, атаксию и тремор. В случае отравления следует выпить большое количество жидкости. Для купирования острых симптомов применяют антигистаминные препараты. Для профилактики невритов возможно назначение витаминов (тиамина бромид). **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** не следует применять Фурамаг® одновременно с ристомидином, хлорамфениколом, сульфаниламидами (повышается риск угнетения кроветворения). В период лечения желательно воздержаться от употребления алкогольных напитков, т.к. могут усиливаться побочные действия. Не рекомендуется одновременно с нитрофуранами назначать препараты, способные «подкислять» мочу (в том числе аскорбиновую кислоту, кальция хлорид). **Влияние на способность управлять транспортными средствами:** не отмечено. **Срок годности**:** 3 года. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту врача. С.ИП от 27.04.2020 г. на основании ИМП от 29.09.2017 г.

* 3-х лет; ** Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. Е.Н.Ладейская. Фурамаг® в ряду антимикробных препаратов, производных 5-нитрофурана: значение для клинической практики. Consilium Medicum.

Инфекции и антимикробная терапия. Том 6 № 1. 2. ИМП Фурамаг® 50 мг от 29.09.2017 г., ИМП Фурамаг 25 мг от 14.02.2020 г.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

RUFUR0071 01.08.2020

СОЗДАНО OLAINFARM
ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,
шоссе Головинское, д. 5, к1, эт.14, пом. 14013
Тел./факс: +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com

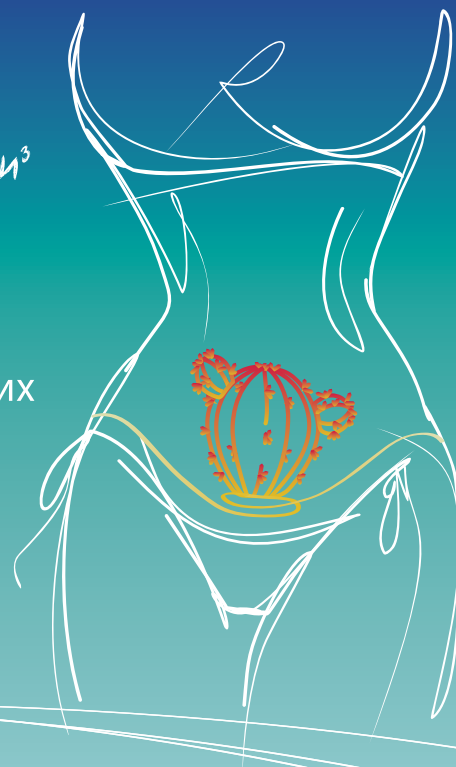


Феназалгин®

позволяет быстро купировать^{1, 2} проявления дизурии³

единственная⁴ таргетная⁵
симптоматическая терапия дизурии при:

✓ инфекциях НМП* ✓ инвазивных урологических
вмешательствах



1. Shireen N. Farzadeh et al., Urinary Tract Infections and Self-Care Options, US Pharm. 2017;9(42):4-7. 2. Zelenitsky, S. A., & Zhanel, G. G. (1996). Phenazopyridine in Urinary Tract Infections. Annals of Pharmacotherapy, 30(7-8), 866-868. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Феназалгин. 4. Единственный препарат на Российском рынке с МНН Феназопиридин <http://grls.rosminzdrav.ru/>, доступ от 09.10.2019. 5. Захаренко Е. Н., Комарова Л. Н., Нечаева И. В. Новый словарь иностранных слов. — 2008.

* Нижние мочевые пути.

Организация, принимающая претензии: АО «НИЖФАРМ», 603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, бокс № 459. Тел. +7 (831) 278-80-88, факс +7 (831) 430-72-13. E-mail: med@stada.ru

STADA

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ

ВИТАПРОСТ® ПРАВИЛЬНЫЙ КУРС

STADA

СНАЧАЛА СВЕЧИ

ЗАТЕМ ТАБЛЕТКИ



ВИТАПРОСТ® ТАБЛЕТКИ РУ № 002487 ОТ 18.05.2012. ВИТАПРОСТ® СУППОЗИТОРИИ РУ №: Р N001136/01 ОТ 10.05.07.
АО «НИЖФАРМ», РОССИЯ, 603950, Г. НИЖНИЙ НОВГОРОД, УЛ. САЛГАНСКАЯ Д.7

18+

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.