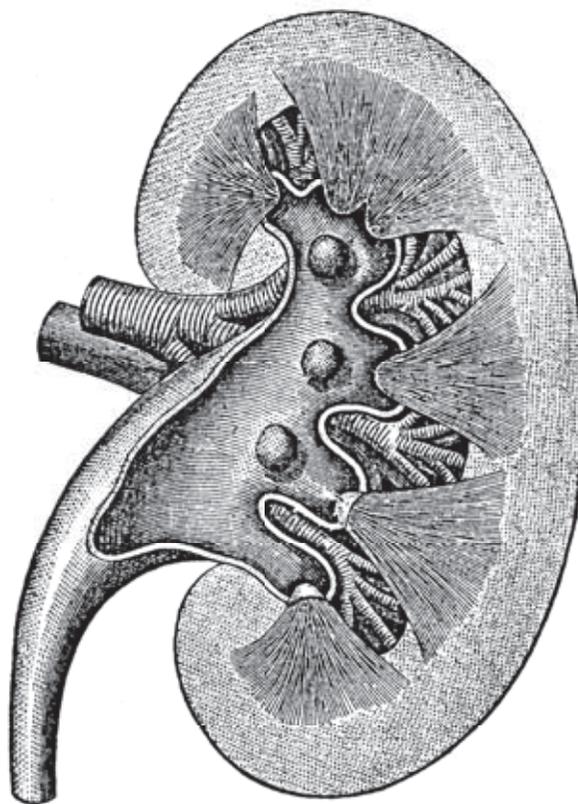
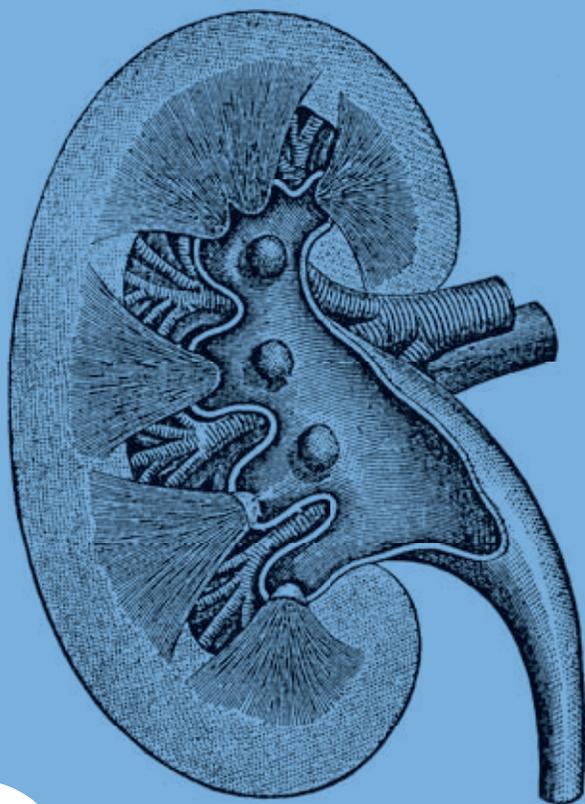


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

урология и нефрология №4, 2017



№

34

Невропатический компонент при синдроме хронической тазовой боли категории IIIB: возможности патогенетического лечения

14

Ранняя диагностика острого повреждения почек у новорожденных, перенесших гипоксию

26

Анализ публикаций последних лет по консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы

38



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

XII Всероссийская научно-практическая конференция

«Рациональная фармакотерапия в УРОЛОГИИ – 2018»

8–9 февраля 2018 г.

Центральный дом ученых РАН, Москва, ул. Пречистенка, д. 16

Основные научно-практические направления конференции

- Недавние достижения в проблеме урогенитальной инфекции
- Новые антибиотики в лечении инфекции почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов
- Антимикробное управление – от цистита до уросепсиса: какой наилучший путь борьбы с антимикробной резистентностью?
- Неантимикробное лечение и профилактика неосложненного цистита
- Как минимизировать коллатеральный эффект антибактериального лечения (C. difficile, мультирезистентные штаммы, БЛРС)
- Рецидивирующие инфекции мочевых путей: где очаги инфекции? Что важнее: вирулентность возбудителя или ответная реакция организма?
- Асимптоматическая бактериурия – лечить или не лечить?
- Новый взлет вакцинопрофилактики и бактериофаготерапии мочевой инфекции
- Обсуждение изменений в Европейском руководстве по урогенитальным инфекциям 2017 г.
- Пленарное заседание «Уросепсис»
 - ✓ Новые определения сепсиса, синдрома системной воспалительной реакции в 2016 г.
 - ✓ Новые критерии диагностики уросепсиса
- ✓ Результаты международного исследования по уросепсису SERPENS-study
- Круглый стол «Роль ИППП для мочевой инфекции»
- Принципы антимикробной политики в стационаре
- Принципы разработки формуляра лекарственных средств для урологических заболеваний
- Дозирование антимикробных препаратов в условиях мультирезистентных возбудителей урогенитальной инфекции
- Школа по клинической фармакологии для урологов
- Фитотерапия в урологии
- Метафилактика мочекаменной болезни
- Фармакоэкономика лекарственной терапии урологических заболеваний
- Рациональная фармакотерапия андрологических заболеваний
- Влияние лекарственных препаратов на сперматогенез
- Расстройства мочеиспускания, возможности фармакотерапии
- Андрогендефицитные состояния
- Антисептики, дезинфектанты и внутрибольничная инфекция
- Нежелательные побочные действия лекарственных препаратов
- Оригинальные лекарственные средства и генерики

**Конференция будет аккредитована в системе непрерывного медицинского образования (НМО).
Каждый участник конференции получит сертификат и соответствующие баллы.**

В работе конференции примут участие члены правления Европейской секции инфекций в урологии Европейской урологической ассоциации: **Florian Wagenlehner** (Германия), **Tommaso Cai** (Италия), **Fotios Dimitriadis** (Греция, Япония), **Перепанова Тамара Сергеевна** (Россия) и ведущие отечественные эксперты.

Организаторы конференции:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
- Российское общество урологов
- Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Оргкомитет:

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 105425, Москва, 3-я Парковая ул., д. 51
Тел.: **(499)164-77-35**

Размещение тезисов. Прием тезисов и работ молодых ученых до 8 декабря 2017 г. по адресу: medforum2008@mail.ru. Тезисы необходимо высылать вложенным файлом в формате MS Word с обязательным указанием адреса электронной почты автора. Объем тезисов не более 3000 знаков (включая пробелы). В работе должны быть отражены актуальность темы, цель, задачи, материалы и методы исследования, результаты, выводы. Тезисы не должны содержать графиков и таблиц.

Условия участия. Участие для врачей бесплатное. Регистрация участников конференции на сайте www.uro.ru. Окончание online-регистрации – 5 февраля 2018 г. По вопросам участия в выставочной экспозиции и спонсорской поддержки обращаться в компанию АМИ «Медфорум». Тел.: **(495) 234-07-34**, доб. 119, e-mail: n.naumova@medforum-agency.ru

Генеральный информационный спонсор:



Информационные спонсоры:



Организатор выставочной экспозиции:





МОСКОВСКАЯ
УРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА
& ФОРУМ

30 ноября – 1 декабря
Москва

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- Онкоурология
- ДГПЖ
- Мочекаменная болезнь
- Реконструктивно-пластическая урология
- Андрология
- Урогинекология
- Нейроурология
- Организация урологической помощи в Москве

ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ
ОБРАЩАЙТЕСЬ:

Марина Меркулова

Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб. 190

E-mail: uroschool@ctogroup.ru



UROSTANDART.MOSCOW



XXIV ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ
ЭКСПОЗИЦИЕЙ

«Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья»

3 –5 АПРЕЛЯ 2018 ГОДА



МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Москва, Рэдиссон Славянская Гостиница и Деловой Центр
(площадь Европы, д. 2)

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Министерство Здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по контрацепции
- Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

ПРИ УЧАСТИИ:

- Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)
- Европейской Ассоциации по цервикальному раку (ECCA)
- Европейского общества гинекологов

По вопросам научной программы проф. Прилепская В.Н.

e-mail: v.prilepская@inbox.ru
тел.: +7 (495) 438-69-34

Отели, заказ авиа- и ж/д билетов

e-mail: hotel@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (105)
моб.: +7 (926) 095-29-02



Подробнее: www.mediexpo.ru

Участие в выставке Терен Виолетта

e-mail: teren@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (106)
моб.: +7 (926) 611-23-75

Регистрация участников Сизова Мария

e-mail: reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (926) 095-29-02

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Амбулаторно-поликлиническая служба, новые направления, достижения и перспективы, роль в охране здоровья населения
- Стандарты, протоколы, рекомендации по оказанию акушерско-гинекологической помощи, вопросы внедрения новых медицинских технологий в амбулаторную практику
- Вопросы повышения доступности и качества медицинской помощи женщинам и детям
- Аборт: правовые, социальные, медицинские аспекты, профилактика абортов и их осложнений
- Современные достижения и перспективы в развитии методов контрацепции. Новое в контрацепции
- Контрацепция у женщин с отягощенным соматическим анамнезом
- Генитальные инфекции с позиции клиники, молекулярной биологии и морфологии
- Инфекции, передаваемые половым путем, новые возможности диагностики и лечения
- Папилломавирусная инфекция – с позиций гинеколога, иммунолога, вирусолога, онколога
- Заболевания шейки матки у женщин различного возраста: диагностика, лечение, профилактика
- Спорные вопросы акушерства и гинекологии
- Актуальные проблемы гинекологии (ВЗОМТ; миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы, нарушение менструального цикла, нейрообменноэндокринный синдром и др.)
- Репродуктивная хирургия
- Актуальные проблемы акушерства: экстрагенитальные, инфекционные, онкологические заболевания и беременность, успехи и достижения в лечении и профилактике осложнений
- Подготовка к беременности
- Беременность и роды у женщин групп высокого риска: особенности предгравидарной подготовки, ведения беременности, родов, послеродового периода
- Аутоиммунные заболевания и их влияние на течение и исход родов
- Невынашивание беременности: современные тенденции, стандарты, протоколы
- Преэклампсия: прогнозирование, ранняя диагностика, тактика ведения
- Молекулярно-генетические исследования в перинатальной медицине, пренатальная диагностика
- Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия
- Вопросы андрологии, урогинекологии, сексологии – рекомендации специалистов на стыке дисциплин
- Заболевания молочных желез: профилактика, диагностика, лечение достижения и перспективы
- Амбулаторно-поликлинический этап медицинской реабилитации в современной гинекологии

Эффективная фармакотерапия. 34/2017. Урология и нефрология. № 4

ISSN 2307-3586

Главный редактор
член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь
докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН
докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА
докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ
докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА
докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ
докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС
докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН
докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН
докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ
докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ
докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ
докт. мед. наук, В.Р. ХАЙРУТДИНОВ
докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления «Урология и нефрология»

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

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3. тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта
«Урология и нефрология»

М. ТИШИН (m.tishin@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Н. НИКАШИН
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 8 500 экз.

Выходит 5 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс
по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

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

Содержание

Клинические исследования

- Д.Г. ПОЧЕРНИКОВ, Н.Т. ПОСТОВОЙТЕНКО, А.И. СТРЕЛЬНИКОВ
Сравнительная оценка эффективности лечения хронического бессимптомного простатита (категория IV), обусловленного *Enterococcus* spp. 6
- И.И. МОЖАЕВ, И.А. ТЮЗИКОВ, И.С. ШОРМАНОВ
Роль невропатического компонента и современные возможности его патогенетической фармакологической коррекции при синдроме хронической тазовой боли категории IIIВ у мужчин 14
- Ю.Л. ДЕМИДКО, В.И. РУДЕНКО, В.А. ГРИГОРЯН, Л.С. ДЕМИДКО, М.Э. ЕНИКЕЕВ, Ж.Ш. ИНОЯТОВ
Факторы риска остеопороза при мочекаменной болезни 22
- О.Л. ЧУГУНОВА, С.В. ДУМОВА, А.С. ФОКТОВА, С.В. ЧЕРКАСОВА
Развитие острого повреждения почек у новорожденных детей различного гестационного возраста, перенесших гипоксию 26
- Л.М. РАПОПОРТ, Д.Г. ЦАРИЧЕНКО, Т.М. ГАНЖА
Роль средства ПростаДоз в предотвращении рака предстательной железы при простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени 32

Обзор

- А.Г. МАРТОВ, Д.В. ЕРГАКОВ
Патогенетическая терапия доброкачественного объемного увеличения предстательной железы на фоне гиперплазии ее переходной зоны 38

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

O.I. APOLIKHIN, I.A. APOLIKHINA,

I.V. CHERNYSHOV, S.P. DARENKOV,

T.I. DEREVYANKO, S.Yu. KALINCHENKO,

A.A. KAMALOV, M.I. KOGAN,

B.K. KOMYAKOV, V.A. KOVALEV,

N.L. KOZLOVSKAYA, K.L. LOKSHIN,

O.B. LORAN, A.G. MARTOV,

N.A. MIKHAYLOVA, A.M. MILLER,

T.S. PEREPANOVA, D.Yu. PUSHKAR,

V.V. RAFALSKY, Ye.M. SHILOV,

A.Z. VINAROV, V.M. YERMOLENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

M. TISHIN

m.tishin@medforum-agency.ru

Contents

Clinical Studies

- D.G. POCHERNIKOV, N.T. POSTOVOYTENKO, A.I. STRELNIKOV
Comparative Evaluation of the Effectiveness of Treatment of Asymptomatic
Inflammatory Prostatitis (Category IV) due to *Enterococcus* spp. 6
- I.I. MOZHAYEV, I.A. TYUZIKOV, I.S. SHORMANOV
Role of Neuropathic Component, and Modern Possibilities
of Its Pathogenetic Pharmacological Correction of Category IIIB
Chronic Pelvic Pain Syndrome in Men 14
- Yu.L. DEMIDKO, V.I. RUDENKO, V.A. GRIGORYAN, L.S. DEMIDKO,
M.E. ENIKEEV, Zh.Sh. INOYATOV
Osteoporosis Risk Factors in Urolithiasis 22
- O.L. CHUGUNOVA, S.V. DUMOVA, A.S. FOKTOVA, S.V. CHERKASOVA
Development of Acute Kidney Injury in Newborns of Different
Gestational Age Suffered of Hypoxia 26
- L.M. RAPOPORT, D.G. TSARICHENKO, T.M. GANZHA
Role of ProstaDoz in the Prevention of Prostate Cancer in Case
of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia 32

Review

- A.G. MARTOV, D.V. YERGA KOV
Pathogenic Therapy of Benign Volumetric Increase of the Prostate
on the Background of Its Transition Zone Hyperplasia 38

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

9–12 апреля 2018 года



РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ
chelovekilekarstvo.ru

- ◆ Предварительная регистрация на сайте chelovekilekarstvo.ru
- ◆ Регистрация во время проведения конгресса – в холле первого этажа конгресс-центра
- ◆ Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна



ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации в сборнике принимаются до 1 марта 2018 г.
- ◆ Правила подачи тезисов в личном кабинете на сайте chelovekilekarstvo.ru

II СЪЕЗД
МОЛОДЫХ
ТЕРАПЕВТОВ

- ◆ Выступление с докладом, посвященным результатам собственных исследований
- ◆ Выступление с докладом, посвященным описанию клинических наблюдений орфанных заболеваний
- ◆ Конкурс молодых ученых
- ◆ Конкурс студенческих работ
- ◆ Олимпиада по терапии



Общие вопросы info@chelovekilekarstvo.ru
Участие в съезде молодых терапевтов smt@chelovekilekarstvo.ru
Заявки на участие в выставке stend@chelovekilekarstvo.ru
Информационное партнерство press@chelovekilekarstvo.ru
109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32, стр. 4, офис 202, тел./факс +7 (499) 584 4516



www.chelovekilekarstvo.ru



Сравнительная оценка эффективности лечения хронического бессимптомного простатита (категория IV), обусловленного *Enterococcus spp.*

Д.Г. Почерников, Н.Т. Постовойтенко, А.И. Стрельников

Адрес для переписки: Денис Геннадьевич Почерников, urologkmn@mail.ru

Актуальность. Хронический бессимптомный простатит (категория IV) наименее изучен из всех форм простатита. Роль *Enterococcus spp.* в возникновении и поддержании хронического простатита дискутабельна. Растущая мультирезистентность к антибиотикам и низкая эффективность лечения хронического простатита диктуют поиск альтернативных методов лечения.

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности лечения бактериоспермии, обусловленной *Enterococcus spp.*, у мужчин с хроническим простатитом препаратами группы фторхинолонов и препаратом Витапрост® форте.

Материал и методы. В инициативное рандомизированное проспективное исследование включено 112 пациентов с отсутствием клинической симптоматики и выявленными изолятами *Enterococcus spp.* в титре 1000 КОЕ/мл и более. Пациенты рандомизированы на две равные группы: первая прошла курс монотерапии препаратом Витапрост® форте, вторая получала терапию фторхинолонами.

Результаты и их обсуждение. После месячного курса лечения препаратом Витапрост® форте бактериологический посев был стерилен у 13 (23,2%) пациентов, *Enterococcus spp.* выявлен у 19 (33,9%) пациентов. После трехнедельной терапии фторхинолонами у восьми (14,3%) мужчин посевы были стерильными, *Enterococcus spp.* обнаружен у 21 (37,5%) мужчины. У 24 (42,9%) пациентов первой группы и 27 (48,2%) пациентов второй группы идентифицирована иная флора. Статистически значимых различий в количестве стерильных посевов, а также в бактериологических анализах с идентифицированным *Enterococcus spp.* выявлено не было.

Выводы. Исследование продемонстрировало сопоставимую эффективность результатов лечения фторхинолонами и препаратом Витапрост® форте. Перед назначением антибактериальных препаратов пациентам с хроническим бессимптомным простатитом и выявленным в ходе бактериологического анализа эякулята *Enterococcus spp.* предлагается проводить курс лечения простатопротекторами с целью дренирования ацинусов и выявления скрытой значимой патогенной флоры. Назначение антибактериальных препаратов, активных только в отношении первично выявленной грамположительной флоры, может негативно сказаться на эффективности дальнейшей терапии и способствовать появлению резистентных штаммов микроорганизмов.

Ключевые слова: хронический бессимптомный простатит (категория IV), бактериологический анализ эякулята, бактериоспермия, обусловленная *Enterococcus*, Витапрост® форте, простатопротекторы



Введение

Хронический простатит – одно из самых распространенных урологических заболеваний среди мужского населения [1, 2]. Сложилось мнение, что простатит чаще носит абактериальный характер [1, 3, 4, 5], но исследования последних лет изменили парадигму в отношении стерильности секрета простаты, постмассажной порции мочи, эякулята и других биологических жидкостей. Это произошло благодаря более широкому внедрению в практику современных методов диагностики, таких как метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), в том числе с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ), газожидкостная хроматография или масс-спектрометрия, которые позволяют выявить микроорганизм вне зависимости от культуральных и морфологических особенностей [3, 6–8].

У большинства пациентов с клиническими проявлениями простатита при первичном обращении отсутствует значимый титр бактерий и определяется нормальное количество лейкоцитов в секрете простаты или эякуляте. Это чаще обусловлено обструктивными формами простатита [9–14]. По данным литературы, использование принципиально разных методов лечения у части пациентов приводит к одинаковым результатам: исчезают клинические симптомы, выявляется значимый титр бактерий и повышается их уровень в секрете простаты и/или эякуляте, что связано с ликвидацией обструкции в выводных протоках простаты [11–16]. Микроорганизмами, вызывающими бактериальный простатит, считаются все грамотрицательные энтеробактерии, а среди грамположительных – *Enterococcus* [17–20].

Из всех форм хронического простатита наименее изученным остается бессимптомный (асимптоматический) (категория IV по классификации Национального

института здравоохранения США, 1999). При этой форме простатита в первичных бактериальных посевах эякулята или секрета простаты наиболее часто обнаруживается грамположительная флора, в частности *Enterococcus* spp., при этом под значимой бактериоспермией понимают количество 1000 КОЕ/мл и более [21–24]. В последние годы у больных с простатитом категории IV все чаще в бактериологических посевах секрета простаты и эякулята выявляется *Enterococcus*.

На сегодняшний день большинство урологов находят неудовлетворительным лечение и профилактику хронического простатита, так как методы диагностики несовершенны и этиология заболевания, как правило, остается неизвестной [2, 3, 6]. Неясность этиологии большинства простатитов и отсутствие микроорганизмов в первичных бактериологических посевах обуславливают сложность обоснованного подбора антибиотикотерапии и других методов лечения [3]. Анализ литературы позволил обнаружить единичную публикацию с указанием четких критериев по выбору терапии при хроническом бессимптомном простатите, в которой не рекомендуется назначение антибиотиков (уровень доказанности 3А), за исключением пациентов с бесплодием, повышенным простатическим специфическим антигеном и/или пациентов, готовящихся к биопсии простаты [24].

К основным видам терапии хронического простатита можно отнести назначение антибактериальных препаратов, препаратов, корригирующих процессы иммунитета, улучшающих микроциркуляцию, нестероидных противовоспалительных препаратов, фитопрепаратов, ферментных препаратов, альфа-1-адреноблокаторов, биологически активных веществ, в том числе выделенных из предстательной железы крупного рогатого скота, а также

пальцевой массаж предстательной железы, физиотерапию [2, 3]. По данным отечественных авторов, лечение простатита должно быть комплексным и направлено на восстановление микроциркуляции в предстательной железе, элиминацию возбудителя, устранение ведущих симптомов болезни, восстановление дренирования простатических желез, профилактику и лечение возможных осложнений [2, 3, 25, 26].

На наш взгляд, для лечения любой категории хронического простатита трудно найти более подходящий препарат, чем простатилен, который пользуется большой популярностью у отечественных урологов. В последние годы доказано, что применение простатилена у мужчин с хроническим простатитом и нарушенной фертильностью улучшает качественные и количественные показатели сперматозоидов, снижает показатели теста на смешанную антиглобулиновую реакцию (Mixed Antiglobulin Reaction Test) и индекса фрагментации ДНК, способствует улучшению ультраструктурных морфофункциональных характеристик сперматозоидов [27–29]. В последние годы появилась новая форма простатилена – Витапрост® форте. Он отличается от обычного Витапроста более высоким содержанием пептидов. В доступной нам литературе не встречалось публикаций, связывающих влияние препарата Витапрост® форте на бактериоспермию, обусловленную *Enterococcus* spp., у пациентов с хроническим бессимптомным простатитом (категория IV).

Цель исследования

Сравнительная оценка эффективности лечения бактериоспермии, обусловленной *Enterococcus* spp., у мужчин с хроническим бессимптомным простатитом (категория IV) препаратами группы фторхинолонов и препаратом Витапрост® форте.

урология

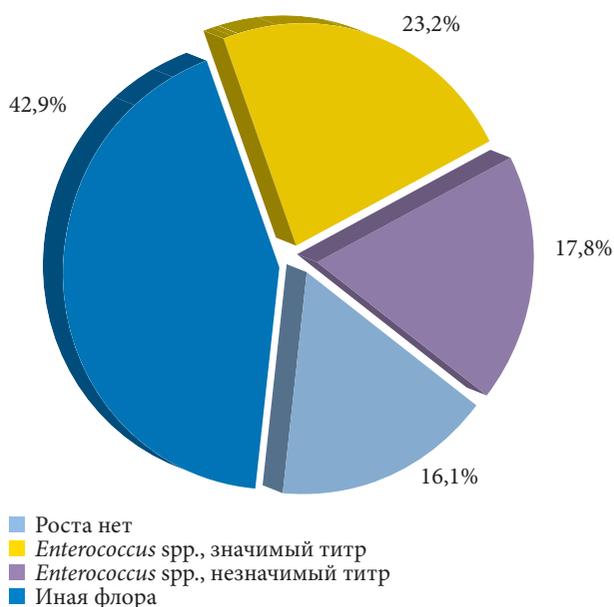


Рис. 1. Результат лечения препаратом Витапрост® форте

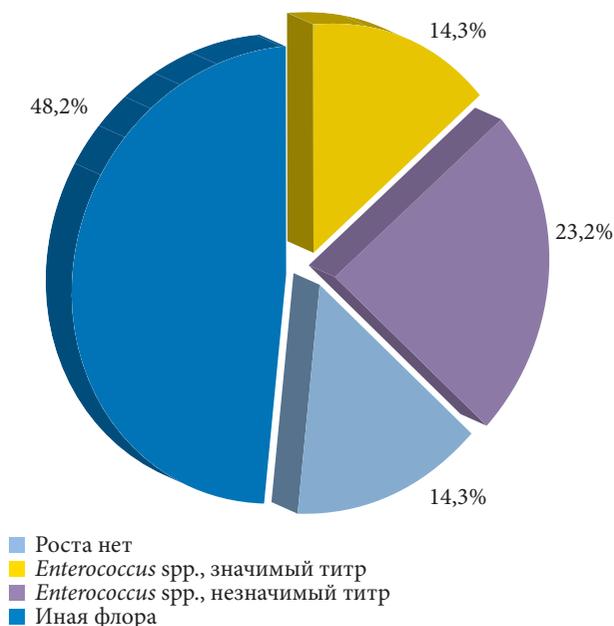


Рис. 2. Результат лечения фторхинолонами

Материал и методы

Проведено инициативное рандомизированное проспективное исследование, в котором приняли участие 112 пациентов с асимптоматической бактериоспермией (хроническим бессимптомным простатитом, категория IV), обратившихся в урологическую

клинику Ивановской государственной медицинской академии в период 2010–2016 гг. Среди причин обращения – бесплодие или планирование зачатия, визит после биопсии простаты, неспецифические инфекции мочеполовой системы у супруги.

По возрасту и титру бактериоспермии в первичных бактериологических посевах эякулята мужчины рандомизированы на две равные группы. Средний возраст пациентов первой группы составил 34 ± 7 года, второй группы – 33 ± 9 года. Пациенты первой группы ($n = 56$) прошли курс монотерапии Витапрост® форте по одной свече один раз в день на ночь в течение одного месяца, второй группы ($n = 56$) – принимали фторхинолоны в течение трех недель. Антибиотики назначались по результатам антибиотикограммы первичного посева в соответствии с максимальной чувствительностью.

Критериями включения в исследование были отсутствие характерной для простатита клинической симптоматики в виде дискомфорта и болевого синдрома в зоне половых органов и таза, ирритативных симптомов нижних мочевых путей, наличие выявленных изолятов *Enterococcus* spp. в значимом титре (1000 КОЕ/мл и более) по результатам бактериологического анализа эякулята. Все мужчины за последние два месяца не получали antimicrobных препаратов и пользовались барьерной контрацепцией.

Диагноз хронического простатита был подтвержден трансректальным ультразвуковым исследованием предстательной железы и наличием лейкоцитов в поле зрения по результатам микроскопии секрета предстательной железы более 10 и/или 1 млн/мл и более по результатам спермограммы. Эякулят выбран в качестве материала для бактериологического анализа, потому что большая часть пациентов обратилась по поводу планирования зачатия или бесплодия.

Всем пациентам проводился бактериологический анализ спермы до и после лечения, оценивалось количество лейкоцитов в спермограмме и/или секрете простаты, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы с определением остаточной мочи. Методом ПЦР или ПЦР-РВ исключались инфекции, передаваемые половым путем.

Забор эякулята проводился до назначения лекарственной терапии в стерильные пробирки с транспортной средой, которые доставлялись в лабораторию в течение одного-двух часов от момента забора. Бактериологический анализ спермы и определение чувствительности к антибиотикам выполнялись на базе бактериологической лаборатории Противотуберкулезного диспансера им. М.Б. Стоюнина (Иваново). Бактериологический анализ эякулята осуществляли методом секторных посевов по Голду – Родману на чашках Петри с кровяным агаром, а также средами Эндо и Сабуро. По капле материал помещали в селенитовую или магниевую среду в соотношении 1:9 для накопления энтеропатогенных бактерий. Посевы оставляли в термостате на 18–24 часа при температуре 35–37°. По окончании инкубации проводили количественный учет, идентификацию и определение концентрации микроорганизмов. Значимой бактериоспермией признавали титр 1000 КОЕ/мл и более, незначимой – менее 1000 КОЕ/мл.

После проведенного лечения всем мужчинам выполнялись контрольный бактериологический анализ спермы (обязательное условие – барьерная контрацепция в ходе исследования) и спермограмма по показаниям на анализаторе спермы SQA-V (Израиль) в Ивановском научно-исследовательском институте материнства и детства им. В.Н. Городкова. Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10.0.



Результаты

По окончании лечения бактериологический посев в первой группе был стерилен у 13 (23,2%) пациентов, во второй группе – у восьми (14,3%) (различия статистически не значимы, $p=0,31$).

В бактериологических посевах первой группы, принимавшей Витапрост® форте, *Enterococcus* spp. выявлен у 19 (33,9%) мужчин, при этом в значимом титре у десяти (17,8%), а незначимом – у девяти (16,1%). Во второй группе, получавшей фторхинолоны, *Enterococcus* spp. в посевах спермы обнаружен у 21 (37,5%) мужчины, при этом у 13 (23,2%) в значимом титре и у восьми (14,3%) – в незначимом (рис. 1 и 2) (разница статистически не достоверна, $p=0,46$). У остальных 24 (42,9%) пациентов первой группы и 27 (48,2%) мужчин второй группы идентифицирована иная флора, спектр штаммов микроорганизмов представлен на рис. 3 и 4 соответственно. У четырех (7,1%) мужчин в первой и десяти (17,9%) во второй группе в контрольных бактериологических посевах выявлены ассоциации микроорганизмов.

После проведенного лечения общепризнанные патогенные грамотрицательные микроорганизмы обнаружены в посевах у 12,5% пациентов первой и 21,4% пациентов второй группы, но в связи с недостаточно большой выборкой различия не достоверны ($p=0,17$).

При анализе спермограмм не выявлено статистически достоверных различий в основных показателях, но имелась тенденция ухудшения морфологии сперматозоидов у мужчин, принимавших фторхинолоны. Вместе с тем в группе пациентов, получавших Витапрост® форте, наблюдалось повышение подвижности сперматозоидов категории А + В. Статистически достоверное различие в показателях лейкоспермии в обеих группах отсутствовало ($p=0,48$).

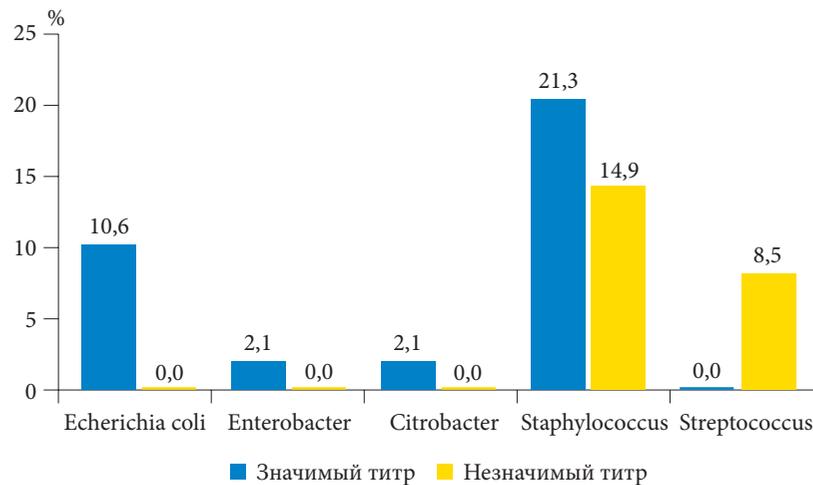


Рис. 3. Микроорганизмы, выявленные после лечения препаратом Витапрост® форте (47 штаммов)

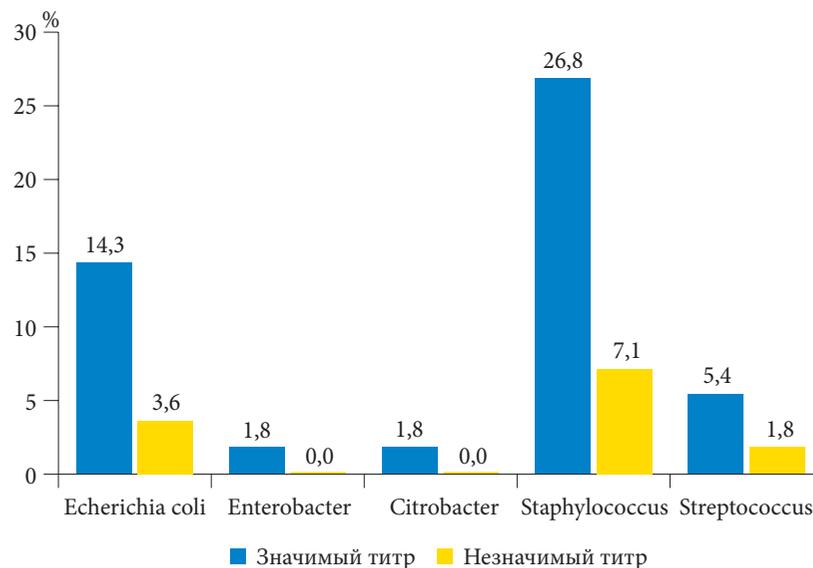


Рис. 4. Микроорганизмы, выявленные после курса фторхинолонов (56 штаммов)

На протяжении всего курса лечения препаратом Витапрост® форте не отмечено ни одного случая развития аллергических реакций или побочных проявлений, ни один пациент не прервал курса терапии. По мнению большинства пациентов, получавших Витапрост® форте, у них улучшилась эрекция и повысилось либидо. Двое пациентов отметили зуд в перианальной области, но не прекратили использовать препарат до конца рекомендованного курса лечения.

Обсуждение

У пациентов с хроническим бессимптомным простатитом (категория IV), обусловленным *Enterococcus* spp., эффективность применения фторхинолонов и препарата Витапрост® форте оказалась сопоставимой.

После проведенного лечения у мужчин в обеих группах кардинально изменился микробиом эякулята, вероятно, вследствие дренирования ацинусов предстательной железы, которые находились в состоянии обструк-

Урология



ции. Следовательно, можно предположить, что Витапрост® форте ликвидирует дефицит белковых соединений, входящих в нормальный состав секрета простаты, обеспечивая антибактериальное действие лучше, чем фторхинолоны.

У пациентов первой группы (Витапрост® форте) со стерильными бактериологическими посевами и исчезновением лейкоспермии явно улучшились как количественные, так и качественные показатели спермограммы, что не отмечалось во второй группе (фторхинолоны). Отсутствие статистически значимых изменений в спермограммах можно объяснить недостаточным интервалом лечения и наблюдения, а также появлением в эякуляте патогенных грамотрицатель-

ных бактерий, которые негативно влияют на основные количественные и качественные показатели спермограммы. На наш взгляд, в алгоритм обследования пациентов необходимо включать более современные методы обнаружения микроорганизмов, такие как масс-спектрометрия и ПЦР-РВ.

Заключение

Вероятно, *Enterococcus* не всегда выступает в качестве этиологического агента, вызывающего хронический простатит, а часто экранирует истинную флору, которая не обнаруживается вследствие возможной обструкции ацинусов, вызванной длительным воспалительным процессом, как правило протекающим бессимптомно. В этой связи перед назначением антибактериальных препаратов

пациентам с хроническим бессимптомным простатитом (категория IV) и выявленным в ходе бактериологического анализа эякулята *Enterococcus* spp. предлагается проводить курс лечения простатопротекторами с целью дренирования ацинусов и обнаружения скрытой значимой патогенной флоры. Назначение антибактериальных препаратов, активных только в отношении первично выявленной грамположительной флоры, может негативно сказаться на дальнейшем лечении таких пациентов и способствовать появлению резистентных штаммов микроорганизмов. ☺

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. *Wenninger K., Heiman J.R., Rothman I. et al.* Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates // *J. Urol.* 1996. Vol. 155. № 3. P. 965–968.
2. Рациональная фармакотерапия в урологии. Руководство для практикующих врачей. 2-е изд., испр. и доп. / под общ. ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. М.: Литтера, 2012.
3. *Божедомов В.А.* Хронический простатит: новая парадигма лечения // *Урология.* 2016. № 3S. С. 78–90.
4. *Weidner W., Schiefer H.G., Krauss H. et al.* Chronic prostatitis a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients // *Infection.* 1991. Vol. 19. Suppl. 3. P. 119–125.
5. *Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Сезал А.С., Юдовский С.О.* Наше понимание проблемы хронического простатита // *Фарматека.* 2002. № 10. С. 69–75.
6. *Nickel J.C., Stephens A., Landis J.R. et al.* Search for microorganisms in men with urologic chronic pelvic pain syndrome: a culture-independent analysis in the MAPP Research Network // *J. Urol.* 2015. Vol. 194. № 1. P. 127–135.
7. *Коган М.И., Ибишев Х.С., Набока Ю.Л.* Этиологическая структура и антибиотикочувствительность микроорганизмов, выделенных при хроническом бактериальном простатите // *Consilium Medicum.* 2010. Т. 12. № 7. С. 5–7.
8. *Почерников Д.Г., Галкина И.С., Постовойтенко Н.Т., Герасимов А.М.* Сравнительный анализ биотопа эякулята и цервикального канала методом ПЦР-РВ с тестами «Андрофлор» и «Фемофлор» в супружеских парах // *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2017. № 2. С. 37–41.
9. *Петричко Е.Г., Петричко М.И., Боровской А.Н.* Диагностика и лечение обструктивных форм хронического простатита // *Материалы конференции «Современные аспекты диагностики и лечения хронического простатита».* Курск, 2000. С. 118–119.
10. *Гуськов А.Р.* Истоки хронического простатита. М.: Медика, 2008.
11. *Назаров Т.Н., Ризоев Х.Х.* Этиопатогенез, диагностика и лечение хронического обструктивного простатита // *Материалы Международного конгресса по андрологии / Седьмого конгресса ПААР.* Россия, Сочи, 23–26 мая 2012. С. 68.
12. *Гуськов А.Р.* Технология дренирования предстательной железы при обструктивном хроническом простатите посредством ректального пневмомассажера ПВМ-Р-01 // *Урология.* 1999. № 4. С. 32–36.
13. *Feliciano Jr. A.E., Hennenfent B.R., Nickel J.C.* Repetitive prostatic massage combined with specific antibiotic therapy: a new approach to the treatment of chronic prostatitis // *J. Urol.* 1997. Vol. 157. Suppl. P. 239A.
14. *Канто А.А.* Изменения лейкоцитов в секрете простаты в процессе лечения хронического простатита // *Сборник тезисов 11-го Конгресса Профессиональной ассоциации андрологов России.* 25–28 мая 2016, Сочи, Дагомыс. С. 66–67.
15. *Ризоев Х.Х., Шамсиев Дж.А., Шаханов А.Ш.* Способ лечения хронического обструктивного простатита. Патент № ТЖ 208 от 21 января 2009 г.
16. *Чалый Е.М., Ахвледиани Н.Д., Харчилава Р.Р.* Мужское бесплодие // *Урология.* 2016. № 1S. С. 2–15.
17. *Nickel J.C.* Chronic prostatitis: an infectious disease? // www.medscape.com/viewarticle/410204_1.
18. *Локшин К.А.* Актуальные вопросы антибиотикотерапии простатитов // *Урология.* 2014. № 1. С. 55–61.

18
лет

Витапрост®
ЭКСПЕРТ
в лечении простаты

STADA



**Универсальный¹
инструмент**
в лечении заболеваний
простаты

Витапрост®

простаты экстракт

Таблетки

Наиболее удобная для пациента лекарственная форма. Оптимальна на втором этапе терапии ХП и ДГПЖ, а также для ежегодных профилактических курсов.

РУ № 002487 от 18.05.2012

Суппозитории

Классическая форма – более 10 лет самый назначаемый урологами лекарственный препарат от хронического простатита²

РУ № Р N001136/01
от 10.05.2007

Плюс

Лекарственный препарат, разработанный специально для лечения бактериального простатита. Содержит суточную дозировку антибиотика – фторхинолона ломефлоксацина гидрохлорида (400 мг)

РУ №ЛСР-002821/07
от 20.09.2007

Форте

Лекарственное средство с удвоенной дозировкой³ для лечения ДГПЖ, без отрицательного влияния на половую функцию. Оптимален для реабилитации пациентов после биопсий простаты.

РУ №ЛСР-002488/07
от 16.03.2012



АО «НИЖФАРМ», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, Бокс-459, ул. Салганская, д. 7. Дата выпуска рекламы: февраль 2017
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Показания к применению линейки препаратов Витапрост составляют более 90% от всех заболеваний простаты - доля простатита и ДГПЖ по отношению ко всем заболеваниям простаты составляет до 95,74% [Аполихин О.И., Севрюков Ф.А., Сорокин Д.А., Карпухин И.В., Пучкин А.Б., Семёнычев Д.В., Кочкин А.Д. Динамика и прогнозы заболеваемости доброкачественной гиперплазией предстательной железы в Нижегородской области / Экспериментальная и клиническая урология, Номер №3, 2013: <http://ecuro.ru/node/2907>]
2. По данным PnIndex Ipsos Comcon 2006–2016
3. Содержание простаты экстракта в препарате Витапрост суппозитории – 50 мг, в пересчете на водорастворимые пептиды – 10 мг. Содержание простаты экстракта в препарате Витапрост Форте – 100 мг, в пересчете на водорастворимые пептиды – 20 мг.



19. Studies on men's health and fertility / ed. by A. Agarwal, R.J. Aitken, J.G. Alvarez. New York: Human Press, LLC, 2012. P. 564–566.
20. Nickel J.C. Prostatitis // Can. Urol. Assoc. J. 2011. Vol. 5. № 5. P. 306–315.
21. Lin H.P., Lu H.X. Analysis of detection and antimicrobial resistance of pathogens in prostatic secretion from 1186 infertile men with chronic prostatitis // Zhonghua Nan Ke Xue. 2007. Vol. 13. № 7. P. 628–631.
22. Почерников Д.Г., Стрельников А.И., Винокуров Е.Ю., Черкасова М.Ю. Микробиологические особенности спермы больных хроническим простатитом // Вестник Ивановской государственной медицинской академии. 2009. Т. 14. С. 72.
23. Чеснокова М.Г., Новиков А.И., Новиков Ю.А и др. Особенности микробиологической диагностики хронического бактериального простатита // Урология. 2010. № 6. С. 47–50.
24. Тер-Аванесов Г.В., Анкирская А.С., Голубева Е.Л. Урегенитальные инфекции и фертильность мужчин // Генитальные инфекции и патология шейки матки: материалы Первого Российского конгресса. М., 2004. С. 35–36.
25. Ткачук В.Н., Ткачук И.Н. Эффективность Витапроста у больных хроническим простатитом // Урология. 2012. № 4. С. 88–91.
26. Клинические рекомендации. Андрология. 2-е изд., доп. и перераб. / под ред. П.А. Щеплева. М.: ИД МЕД-ПРАКТИКА-М, 2012.
27. Жуков О.Б., Евдокимов В.В., Брагина Е.Е. Улучшение качества жизни и морфофункциональных характеристик сперматозоидов у мужчин с хроническим абактериальным простатитом и программы прегравидарной подготовки к отцовству // Андрология и генитальная хирургия. 2017. Т. 18. № 1. С. 102–108.
28. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Давыдов А.В. и др. Применение препарата Витапрост у пациентов с хроническим простатитом, сопровождающимся нарушениями сперматогенеза // Урология. 2014. № 4. С. 56–59.
29. Зиганишин О.Р., Безпалько Ю.В., Ковалев Ю.Н. Эффективность применения препарата Витапрост у пациентов с бесплодием, развившимся на фоне хронического простатита // Урология. 2010. № 6. С. 50–54.

Comparative Evaluation of the Effectiveness of Treatment of Asymptomatic Inflammatory Prostatitis (Category IV) due to *Enterococcus* spp.

D.G. Pochernnikov, N.T. Postovoytenko, A.I. Strelnikov

Ivanovo State Medical Academy

Contact person: Denis Gennadyevich Pochernnikov, urologkmn@mail.ru

Relevance. Asymptomatic inflammatory prostatitis (category IV) is the least studied one of all forms of prostatitis. The role of *Enterococcus* spp. in the onset and maintenance of chronic prostatitis is debatable. The growing problem of multiresistance to antibiotics and low efficiency of chronic prostatitis treatment dictates the search for alternative methods of treatment.

Purpose. Comparative evaluation of the effectiveness of treatment of bacteriospermia caused by *Enterococcus* spp. using the drugs of the fluoroquinolone group and drug Vitaprost® forte in men with chronic prostatitis.

Materials and Methods. In the initiative randomized prospective study there were included 112 patients with absence of clinical symptoms and observed isolates of *Enterococcus* spp., titer of 1000 CFU/ml or more. Patients were randomized into two equal groups: the first underwent a course of monotherapy with the drug Vitaprost® forte, the second one received therapy with fluoroquinolones.

Results and Discussion. After a month of treatment with the drug Vitaprost® forte bacteriological culture was sterile in 13 patients (23.2%), *Enterococcus* spp. was found in 19 (33.9%) of men. After three weeks of fluoroquinolone therapy in eight men (14.3%) the samples were sterile, *Enterococcus* spp. was found in 21 men (37.5%). In 24 (42.9%) patients of the first group and 27 (48.2%) patients of the second group other flora was identified. There were no found statistically significant differences in the number of sterile samples, as well as in the bacteriological analyses with found *Enterococcus* spp.

Conclusions. The study demonstrated comparable effectiveness of treatment with fluoroquinolones and the drug Vitaprost® forte. Before prescribing antimicrobial drugs to patients with asymptomatic inflammatory prostatitis and identified *Enterococcus* spp. according to the results of the bacteriological analysis of the ejaculate is proposed to take a course of treatment prostate protectors with the purpose of draining the acini and reveal hidden important pathogens. Use of drugs active only against initially revealed gram-positive flora may be detrimental to the effectiveness of further treatment and stimulate the emergence of resistant strains microorganisms.

Key words: asymptomatic inflammatory prostatitis (category IV), bacteriological analysis of the ejaculate, bacteriospermia due to *Enterococcus*, Vitaprost® forte, prostate protectors

XII междисциплинарная
научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ»

(инфекции, доброкачественные
и злокачественные новообразования,
мочекаменная болезнь и др.)



1 декабря 2017 г.

с 9.00 до 17.30

Место проведения: Санкт-Петербург, СокоС отель
(ст.м. "Технологический институт", Батайский пер., д.3А)

круглый стол

практикум
амбулаторного
уролога и гинеколога

- Дискуссионные вопросы репродуктологии
- Профилактика, лечение и метафилактика мочекаменной болезни
- Особенности ведения пациента с доброкачественной гиперплазией предстательной железы
- Современные подходы к гормональной контрацепции

!!! Оргкомитет конференции:

ООО «ДискавериМед»
Издательский Дом «Терра Медика»
тел./ф. (812) 274-08-62, 327-76-22
e-mail: expo@terramedica.spb.ru
<http://www.discoverymed.ru>





¹ Ярославский
государственный
медицинский
университет

² Клиника профессора
Калинченко, Москва

Роль невропатического компонента и современные возможности его патогенетической фармакологической коррекции при синдроме хронической тазовой боли IIIВ категории у мужчин

И.И. Можаяев¹, И.А. Тюзиков², И.С. Шорманов¹

Адрес для переписки: Игорь Игоревич Можаяев, kafuro@mail.ru

Цель исследования: изучить частоту и особенности невропатического компонента болевого синдрома, а также оценить клиническую эффективность, переносимость и безопасность

его коррекции в рамках оптимизированной комплексной фармакотерапии у мужчин с синдромом хронической тазовой боли (СХТБ) IIIВ категории в рутинной урологической практике.

Материал и методы. В исследование включено 90 мужчин с диагнозом СХТБ IIIВ категории в возрасте 22–48 лет (средний возраст $40,6 \pm 4,6$ года) (основная группа) и 30 клинически здоровых мужчин (средний возраст $35,2 \pm 2,6$ года) (контрольная группа). Для оценки индекса боли использовали Шкалу оценки симптомов хронического простатита и качества жизни мужчин по версии Национального института здоровья США (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index – Quality of Life – NIH-CPSI-QL).

Для выявления невропатического компонента хронической боли применяли диагностический опросник невропатической боли DN4. В ходе исследования сравнивались переносимость и клиническая эффективность фармакотерапии в двух подгруппах. Подгруппа 1 ($n = 45$) получала базовую терапию (нестероидный противовоспалительный препарат + веноotonический препарат + альфа-1-адреноблокатор) в течение 30 дней. Подгруппа 2 ($n = 45$) предварительно получала альфа-липоевую кислоту парентерально, а затем 30-дневную базовую терапию (нестероидный противовоспалительный препарат + веноotonический препарат + альфа-1-адреноблокатор) с дополнительным приемом альфа-липоевой кислоты перорально.

Результаты и их обсуждение. У 100% пациентов с СХТБ IIIВ категории присутствовал хронический болевой синдром с преимущественной (в 61,1% случаев) локализацией в области малого таза/предстательной железы, который негативно сказывался на их качестве жизни. Невропатический компонент болевого синдрома диагностирован у 35,5% больных с обострением СХТБ IIIВ категории, в то время как только у 13,3% мужчин контрольной группы выявлялись признаки, соответствующие аналогам невропатической боли ($p < 0,05$). Таким образом, общая частота невропатической боли при СХТБ IIIВ категории оказалась в 2,7 раза выше, чем в популяции асимптоматических мужчин ($p < 0,05$). Стандартная фармакотерапия не оказывала патогенетического влияния на невропатический компонент, частота которого к концу лечения увеличилась до 37,8% ($p < 0,05$). Дополнительное назначение альфа-липоевой кислоты снизило частоту невропатической боли на 11%, общий индекс боли – на 21,1%, побочные эффекты фармакотерапии – на 80% ($p < 0,05$).

Выводы. У каждого третьего пациента с СХТБ IIIВ категории при использовании простого, но валидного опросника DN4 выявляются признаки невропатической боли, коррекция которой в рамках стандартного консервативного лечения практически невозможна. Патогенетически оправданной и эффективной фармакотерапевтической опцией для данной категории пациентов может считаться дополнительное назначение альфа-липоевой кислоты, которое позволяет достоверно и безопасно улучшить клинические результаты лечения СХТБ IIIВ, сочетающегося с невропатической болью.

Ключевые слова: синдром хронической тазовой боли IIIВ категории, невропатическая боль, диагностика, фармакотерапия, альфа-липоевая кислота



Введение

Синдром хронической тазовой боли (СХТБ) IIIВ категории, или хронический невоспалительный абактериальный простатит, до сих пор привлекает внимание клиницистов и исследователей, поскольку многие аспекты его патогенеза изучены не до конца [1, 2]. К настоящему времени сформулировано большое количество теорий этиопатогенеза, что, скорее всего, объясняется отсутствием четкого единого понимания патогенетической сущности этой самой распространенной формы хронического простатита. Именно СХТБ IIIВ категории сейчас представляет собой наиболее сложную и поэтому весьма актуальную проблему урологии с точки зрения методологических и диагностических дефиниций, предопределяющих возможность эффективной патогенетической фармакотерапии, результаты которой, согласно данным последнего метаанализа по данной проблематике, остаются малоутешительными [3].

Разнообразие теорий патогенеза СХТБ IIIВ категории свидетельствует о его безусловном многофакторном патогенезе. Один из пионеров современного учения о хроническом простатите J.C. Nickel (2000) весьма удачно охарактеризовал его как «мультифакторный взаимосвязанный каскад» патологических превращений, которые инициируются тем или иным агентом (событием или процессом) и приводят к возникновению симптомов и локального болевого синдрома [4]. Вот почему большинство исследователей и клиницистов сегодня все чаще рассматривают СХТБ IIIВ категории как многофакторное заболевание, а диагностика и лечение СХТБ IIIВ категории должны непременно осуществляться на междисциплинарной основе.

В основе заболевания лежит тесное патогенетическое взаимодействие разнообразных системных и локальных нарушений, сопровождающихся метаболическим дисбалансом в предста-

тельной железе, нарушением всех ее физиологических функций, что приводит к развитию и персистенции ключевого клинического симптома – хронического тазового/простатического болевого синдрома [5, 6]. Именно персистирующий или часто обостряющийся болевой урогенитальный синдром, нередко резистентный к стандартной рекомендованной терапии, оказывает наиболее выраженное негативное влияние на качество жизни мужчин с любой формой хронического простатита. Полноценная этиологическая диагностика причин хронического тазового/простатического болевого синдрома у больных СХТБ IIIВ категории имеет ключевое прогностическое значение для эффективности планируемой фармакотерапии. Вместе с тем урологам хорошо известны сложности, которые могут возникнуть с этиологической диагностикой механизмов болевого урогенитального синдрома при хронических простатитах. Особенно это касается СХТБ IIIВ категории, когда все анализы в норме, а мужчина жалуется на стойкую или рецидивирующую тазово-простатическую боль. Практика показывает, что, как правило, хронический болевой синдром при хронических абактериальных простатитах представлен известными урологам компонентами. Во-первых, локальной неинфекционной асептической или воспалительной болью, различными вариантами локальной неинфекционной и невоспалительной боли: васкулогенной (ишемической, вено-конгестивной и смешанной), фасциально-миогенной болью. Во-вторых, локальными болями с системными механизмами: психогенной и особенно невропатической. Последняя входит в число этиологических лидеров хронического болевого синдрома любой локализации, включая хронические тазово-простатические болевые синдромы. Урологи с ней почти не знакомы, не умеют ее выявлять и корректировать [7–9].

Любая невропатия, а в данном случае речь идет о метаболической невропатии, практически всегда обусловлена двумя основными патологическими механизмами: нарушением энергетического обмена в нейротелии и окислительным стрессом нервной ткани, которая первой реагирует на любой избыток свободных радикалов кислорода и/или недостаток антиоксидантов в организме [10]. Системные гормонально-метаболические факторы патогенеза метаболической невропатии и хронических простатитов, как ни парадоксально это звучит, во многом одинаковы. Одним из основных механизмов реализации их негативного влияния на метаболизм и функции предстательной железы как раз и является локальная метаболическая невропатия, известная как урогенитальная невропатия. Некоторые симптомы урогенитальной невропатии (тазовая/простатическая боль, нарушения эякуляции, ощущение холода в головке полового члена или промежности) могут напоминать симптомы хронического простатита, но вместе с тем урологи не обнаруживают существенной патологии со стороны предстательной железы. Следовательно, урогенитальная невропатия нередко становится новой клинической маской неинфекционной и невоспалительной боли при СХТБ IIIВ категории. Это важно с практической точки зрения, поскольку последствия недиагностированной и, соответственно, некорректированной урогенитальной невропатии для предстательной железы весьма неблагоприятные. Среди них – утяжеление клинической симптоматики независимо от природы (бактериальный или абактериальный простатит), длительная персистенция стойкого хронического болевого синдрома, резистентного к стандартной терапии и нередко сопровождающегося тяжелыми психосоматическими осложнениями (тревожностью, депрессией и т.д.). Все это в ряде случаев резко затрудняет или делает вовсе невозможным оказание

урология



пациенту эффективной патогенетической помощи в рамках урологических стандартов [11, 12].

В настоящее время понятна роль метаболической невропатии в патогенезе СХТБ ПШВ категории у мужчин. Урологам необходимо научиться выявлять и патогенетически корректировать урогенитальную метаболическую невропатию. Патогенетически ликвидировать невропатию и вызванную ей невропатическую тазовую/простатическую боль не способны ни антибиотики, ни нестероидные противовоспалительные препараты, ни какие-либо другие препараты, рутинно применяющиеся в урологической практике, за исключением нейротропов-антиоксидантов. Последние уменьшают выраженность окислительного стресса в нервной ткани и способствуют регенерации и восстановлению нервных клеток. Это еще раз подчеркивает междисциплинарный и многофакторный характер патогенеза хронического простатита, который ежегодно отмечают в рекомендациях эксперты Европейской ассоциации урологов. В этих рекомендациях можно найти еще один важный момент: «синдром хронической тазовой боли/простатический болевой синдром/хронический простатит (СХТБ/ПБС/ХП) не являются моноэтиологическими состояниями. При СХТБ/ПБС/ХП в патологический процесс вовлекаются механизмы нейропластичности и невропатической боли, поэтому зачастую СХТБ/ПБС/ХП – симптом других патологических состояний. И сегодня требуется индивидуальный фенотипический подход к объему диагностики и терапии каждому пациенту с СХТБ/ПБС/ХП» [13]. Однако, несмотря на то что невропатическая хроническая боль – один из наиболее частых механизмов неинфекционной боли при хронических простатитах, патогенетические препараты для коррекции невропатии и невропатической боли (нейропротекторы-антиоксиданты) в урологической практике до сих пор не востребо-

ваны. Между тем на российском рынке уже много десятилетий доступен один из наиболее активных препаратов данной группы, давно использующийся в различных отраслях клинической медицины, – тиоктовая (альфа-липоевая) кислота (АЛК).

АЛК обладает уникальными свойствами, благодаря которым ее можно применять для лечения и профилактики широкого спектра заболеваний, связанных в первую очередь с периферическими нервами и мозговой тканью, поскольку нервная ткань крайне чувствительна к токсическому воздействию свободных радикалов. Она самый эффективный из всех известных антиоксидантов, но ее терапевтическая ценность в этом качестве явно недооценена, а показания к назначению в медицине необоснованно сужены [14]. АЛК способна фармакологически «перекрывать» ключевой фактор патогенеза невропатии и невропатической боли, корректируя и ликвидируя различные проявления избыточного (патологического) окислительного стресса: уменьшать выраженность системного субклинического хронического воспаления, повышать антиоксидантную активность плазмы крови, улучшать детоксикационную функцию митохондрий клеток (антигипоксанта) и гепатоцитов (гепатопротектор), защищать нервную ткань от свободных радикалов и улучшать ее регенеративные способности [15, 16]. Принимая во внимание универсальные метаболические эффекты АЛК, можно утверждать, что АЛК не только является универсальным антиоксидантом, антигипоксантом, нейротропом, гепато- и геронтопротектором, но и существенно повышает эффективность любой другой метаболической терапии [17].

Несмотря на актуальность изложенных лечебно-диагностических проблем, связанных с СХТБ ПШВ категории, в отечественной урологической литературе имеется недостаток клинических исследований, посвященных этиопа-

тогенетической диагностике невропатической хронической боли при данной форме хронического простатита с использованием простых, но валидных и не требующих много времени тестов. Кроме того, практически не изучены вопросы патогенетической целесообразности и возможной эффективности препаратов АЛК в комплексной фармакотерапии СХТБ ПШВ категории, протекающего с невропатическим компонентом хронической боли. Все это послужило поводом для настоящего исследования.

Цель исследования

Изучить частоту и особенности невропатического компонента болевого синдрома, а также оценить клиническую эффективность, переносимость и безопасность его коррекции в рамках оптимизированной комплексной фармакотерапии у мужчин с СХТБ ПШВ категории в рутинной урологической практике.

Материал и методы

В клиническое проспективное исследование включено 90 мужчин с диагнозом СХТБ ПШВ категории (основная группа) и 30 практически здоровых мужчин без патологии предстательной железы (контрольная группа). Диагноз СХТБ ПШВ категории устанавливался на основании клинической картины заболевания (персистирующий хронический тазово-простатический болевой синдром в течение не менее трех месяцев подряд) в сочетании с нормальными цитологическими и микробиологическими показателями секрета предстательной железы при исключении патологии соседних тазовых органов [13].

Средний возраст пациентов с СХТБ ПШВ категории ($n = 90$) составил $40,6 \pm 4,6$ года (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 22–48), контрольной группы ($n = 30$) – $35,2 \pm 2,6$ года (95% ДИ 20–40). Длительность течения основного заболевания у 28,1% пациентов составила менее пяти лет, у 38,9% пациентов – от пяти до десяти лет, у 33,0% пациентов – более десяти



лет. Минимальная длительность – два года, максимальная – 16 лет (средний период длительности течения – $10,2 \pm 2,6$ года). У всех пациентов проводился сбор жалоб и анамнеза по общепринятым методикам, после чего выполнялись соответствующие объективные исследования.

Для характеристики болевого синдрома при СХТБ IIIВ категории использовали специальный валидный опросник – Шкалу оценки симптомов хронического простатита и качества жизни мужчин по версии Национального института здоровья США (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index – Quality of Life – NIH-CPSI-QL). По NIH-CPSI-QL определялись индекс боли по шкале от 1 до 10 и индекс качества жизни по шкале от 1 до 6 [18]. Для выявления невропатического компонента хронической боли применяли диагностический опросник невропатической боли (DN4), который был специально разработан для широкого использования врачами любых специальностей и не требует специального неврологического образования (табл. 1) [19]. Опросник состоит из двух блоков: первый блок из семи вопросов заполняется на основании ответов пациента, второй блок из трех вопросов – на основании клинического осмотра. Первый блок дает возможность оценить позитивные сенсорные симптомы: спонтанную боль (ощущение жжения, болезненное ощущение холода, ощущение как от ударов током), парестезии и дизестезии (ощущение ползания мурашек, покалывание, онемение, зуд). Второй блок позволяет врачу выявить аллодинию (извращенную реакцию на боль) и негативные сенсорные симптомы. При сумме баллов выше 4 вероятность наличия у пациента невропатической боли или невропатического компонента смешанной боли составляет 86%. Опросник DN4 переведен на большинство европейских языков, в том числе на русский. Русскоязычная версия опросника прошла лингвистическую валида-

Таблица 1. Шкала оценки невропатической боли DN4*

| Параметр | Да | Нет |
|---|----|-----|
| Собеседование с пациентом | | |
| Часть 1. Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений? | | |
| 1. Ощущение жжения | | |
| 2. Болезненное ощущение холода | | |
| 3. Ощущение как от ударов током | | |
| Часть 2. Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации? | | |
| 4. Пощипывание, ощущение ползания мурашек | | |
| 5. Покалывание | | |
| 6. Онемение | | |
| 7. Зуд | | |
| Осмотр пациента | | |
| Часть 3. Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома? | | |
| 8. Пониженная чувствительность к прикосновению | | |
| 9. Пониженная чувствительность к покалыванию | | |
| Часть 4. Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации... | | |
| 10. Проведя в этой области кисточкой | | |

* Пожалуйста, заполните этот опросник, отметив галочкой один ответ для каждого пункта в приведенных вопросах.

цию с соблюдением всех международных требований и официально принята к использованию в России.

Результаты обследования здоровых мужчин контрольной группы ($n = 30$) принимали за референсные показатели условной нормы, с которыми сравнивались аналогичные результаты обследования пациентов с СХТБ IIIВ категории. Для изучения и сравнения между собой клинической эффективности различных режимов фармакотерапии СХТБ IIIВ категории все пациенты ($n = 90$) были разделены на две подгруппы ($n = 45$), отличавшихся видом и объемом лекарственного обеспечения. Пациенты подгруппы 1 получали стандартную базовую терапию (нестероидный противовоспалительный препарат, венотонический препарат, альфа-1-адреноблокатор) в течение 30 дней. Лечение пациентов подгруппы 2 ($n = 45$) начиналось с монотерапии альфа-липоевой кислотой по 600 мг внутривенно на 200 мл физиологического раствора медленно капельно раз в сутки (всего пять процедур еже-

дневно). Затем они переводились на базовую 30-дневную терапию, в состав которой, кроме нестероидного противовоспалительного препарата, венотонического препарата и альфа-1-адреноблокатора, входил также препарат альфа-липоевой кислоты, но уже перорально по 600 мг/сут ежедневно утром натощак.

Статистическая обработка выполнялась в программах Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.0. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применялся t -критерий Стьюдента. Для исследования взаимосвязи количественных признаков определялся коэффициент корреляции Спирмена (r). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых межгрупповых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05 [20].

Результаты и их обсуждение

Частота и структура клинических симптомов, наблюдавшихся у пациентов с СХТБ IIIВ категории,

Урология



Таблица 2. Частота и структура клинических симптомов СХТБ ШВ категории в основной группе (n = 90)

| Клинический симптом | Абс. | % |
|--|------|-------|
| Перманентный болевой синдром: | 90 | 100,0 |
| ■ в области малого таза/предстательной железы (типичный); | 55 | 61,1 |
| ■ надлонной области и/или мошонке (атипичный); | 25 | 27,8 |
| ■ поясничной области (атипичный) | 10 | 11,1 |
| Психоэмоциональные расстройства (раздражительность, тревожность, психоэмоциональная лабильность, астенодепрессивные состояния) | 76 | 84,4 |
| Признаки дисфункции вегетативной нервной системы (гипергидроз, снижение стрессоустойчивости, нарушения сна) | 68 | 75,5 |
| Сексуальные расстройства | 35 | 38,9 |
| Симптомы нижних мочевых путей/ноктурия | 20 | 22,2 |

Таблица 3. Результаты оценки индекса боли и индекса качества жизни по шкале NIH-CPSI-QL в основной (n = 90) и контрольной (n = 30) группах

| Критерий | Контрольная группа (n = 30) ¹ | Основная группа (n = 90) ¹ |
|------------------------------|--|---------------------------------------|
| Индекс боли, баллы | 0,9 ± 0,2 (0–2) ² | 10,9 ± 1,2 (6–14) ² |
| Индекс качества жизни, баллы | 1,2 ± 0,6 (0–3) ² | 3,6 ± 0,3 (1–6) ² |

¹ Данные представлены в виде: M ± m (95%-ный доверительный интервал).

² Различие статистически достоверно при сравнении показателей обеих групп (p < 0,05).

Таблица 4. Результаты оценки хронической боли по шкале невропатической боли DN4 исходно в основной (n = 90) и контрольной (n = 30) группах

| Критерий | Контрольная группа (n = 30), абс. (%) | Основная группа (n = 90), абс. (%) |
|---|---------------------------------------|------------------------------------|
| Суммарный балл 0–3 (отсутствие невропатической боли или невропатического компонента смешанной боли) | 26 (86,7) ¹ | 58 (64,5) ¹ |
| Суммарный балл 4–10 (наличие невропатической боли или невропатического компонента смешанной боли) | 4 (13,3) ¹ | 32 (35,5) ¹ |

¹ Различие статистически достоверно при сравнении показателей обеих групп (p < 0,05).

Таблица 5. Влияние изучаемых режимов фармакотерапии на количественные и качественные характеристики хронической боли в основной (n = 90) и контрольной (n = 30) группах

| Показатель | Контрольная группа (n = 30) | Основная группа до лечения (n = 90) | Основная группа после лечения | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------------|--|--|--|
| | | | подгруппа 1 (n = 45) | подгруппа 2 (n = 45) | в целом (n = 90) |
| Индекс боли по шкале NIH-CPSI-QL, баллы, M ± m (p < 0,05) | 0,9 ± 0,2 | 10,9 ± 1,2 ¹ | 3,9 ± 0,7 ^{1,2} -64,2% от исходного | 1,6 ± 0,5 ^{1,2} -85,3% от исходного | 3,25 ± 0,45 ¹ -70,2% от исходного |
| Суммарный балл 0–3 по шкале DN4 (отсутствие невропатической боли или невропатического компонента смешанной боли), абс. (%) | 26 (86,7) | 58 (64,5) ¹ | 28 (62,2) | 34 (75,5) ¹ | 62 (68,9) |
| Суммарный балл 4–10 по шкале DN4 (наличие невропатической боли или невропатического компонента смешанной боли), абс. (%) | 4 (13,3) | 32 (35,5) ¹ | 17 (37,8) | 11 (24,5) ¹ | 28 (31,1) |

¹ Различие статистически достоверно по сравнению с исходными показателями до лечения (p < 0,05).

² Различие статистически достоверно при сравнении показателей подгрупп 1 и 2 после лечения (p < 0,05).

представлены в табл. 2. У всех 90 (100%) пациентов с СХТБ ШВ категории присутствовал хронический болевой синдром, который в 61,1% случаев преимущественно локализовался в области малого таза/предстательной железы. Степень выраженности боли в основной группе достоверно отличалась от аналогичной характеристики группы контроля, что предопределило достоверное ухудшение качества жизни пациентов с СХТБ ШВ категории (табл. 3).

Согласно данным, полученным при обследовании пациентов по шкале невропатической боли DN4, только у трех (13,3%) здоровых мужчин были признаки, соответствующие аналогам и критериям невропатической боли, в то время как четкие критерии невропатической боли обнаружены у 32 (35,5%) больных с обострением СХТБ ШВ категории (p < 0,05) (табл. 4). Значит, примерно у каждого третьего пациента с хроническим невоспалительным абактериальным простатитом хроническая боль имеет невропатическую природу, что обнаруживается при целенаправленном обследовании с использованием простого валидного специализированного опросника DN4, а общая частота выявления невропатической боли при СХТБ ШВ категории оказалась в 2,7 раза выше, чем в популяции здоровых мужчин (p < 0,05).

После проведенных курсов фармакотерапии у подавляющего большинства пациентов основной группы произошло резкое снижение выраженности болевого синдрома, при этом в подгруппе 1 он был полностью клинически ликвидирован у 18 (40%) больных, а в подгруппе 2 – у 28 (62,2%) (p < 0,05).

Согласно данным табл. 5, достоверное уменьшение выраженности боли (оценка по индексу боли) отмечалось в обеих подгруппах по сравнению с исходным уровнем, в большей степени оно было выражено у больных подгруппы 2 (-85,3% от исходного значе-



ния по сравнению с -64,2% в подгруппе 1) ($p < 0,05$). В средней степени регресса значения индекса боли в обеих подгруппах после лечения составила 70,2% от исходного уровня, что свидетельствовало о 70%-ной эффективности консервативной фармакотерапии болевого синдрома. Однако клиническая эффективность в подгруппе 2, дополнительно получавшей препарат альфа-липоевой кислоты, была на 21,1% выше, чем в подгруппе 1, получавшей только стандартную терапию (рис. 1).

Причина таких различий эффективности стала понятнее после того, как был проведен анализ динамики выявления признаков невропатической боли по шкале DN4 до и после терапии (табл. 5). На фоне лечения в обеих подгруппах происходило неравномерное перераспределение больных с наличием и отсутствием признаков невропатической боли. Если перед началом терапии в целом в обеих подгруппах ($n = 90$) признаки невропатической боли имели место у 35,5% больных, то после курса лечения – у 31,1%, то есть произошло уменьшение на 4,4% (результаты статистически не значимы, $p < 0,1$). Однако нельзя не заметить достоверную тенденцию, отмеченную в подгруппе 2: по сравнению с подгруппой 1 количество пациентов, у которых отсутствовали признаки невропатической боли после терапии, в данной группе увеличилось в среднем на 13,3%, а количество пациентов, у которых исходно до лечения обнаруживалась невропатическая боль, соответственно уменьшилось на 11,0% ($p < 0,05$). Очевидно, из-за этого в подгруппе 2 болевой синдром купировался достоверно лучше, чем в подгруппе 1, поскольку только в подгруппе 1 к окончанию курса фармакотерапии индекс боли максимально приблизился к значениям здоровых мужчин контрольной группы (рис. 2).

Установленная динамика невропатической боли свидетельствовала о том, что стандартная фармакотерапия патогенетически почти не влияет на невропатический компонент боли из-за от-

сутствия нейротропных эффектов у препаратов, традиционно входящих в схему такой терапии. Предположительно, именно по этой причине у больных подгруппы 1 в ходе стандартной терапии количество пациентов с невропатическим характером боли по шкале DN4 не только не уменьшалось, но и несколько увеличилось с 35,5 до 37,8% ($p < 0,05$), что свидетельствовало о продолжающемся прогрессировании недиагностированной невропатической боли и в определенной степени предопределило худшие результаты коррекции боли в целом в подгруппе 1 по сравнению с подгруппой 2, дополнительно получавшей препарат альфа-липоевой кислоты.

В ходе исследования была также выявлена хорошая переносимость препарата альфа-липоевой кислоты, частота побочных эффектов на фоне терапии с дополнительным назначением препарата альфа-липоевой кислоты оказалась в 1,8 раза меньше, чем на фоне

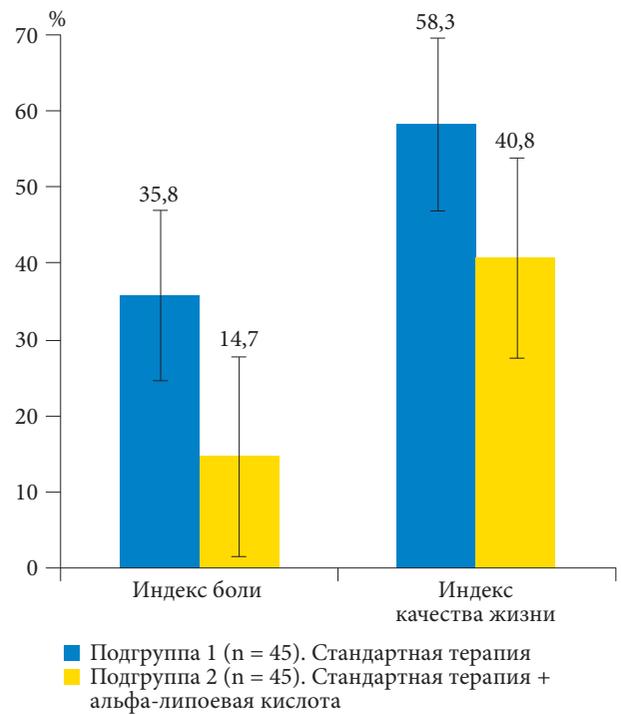


Рис. 1. Сравнительная характеристика динамики клинических показателей боли и качества жизни на фоне различных режимов фармакотерапии (в сравнении со значениями до лечения) ($n = 90$)

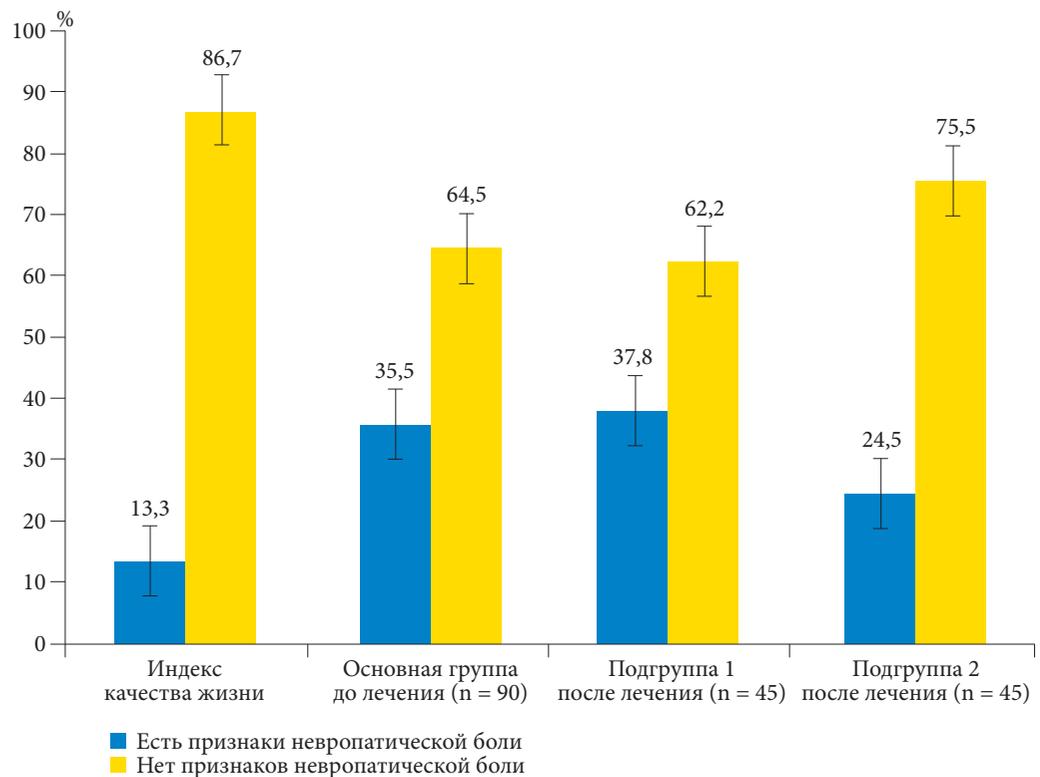


Рис. 2. Перераспределение больных СХТБ III-V категории по признакам наличия невропатической боли в ходе различных режимов фармакотерапии ($n = 90$)



Таблица 6. Частота и структура побочных эффектов различных режимов фармакотерапии (n = 90)

| Побочный эффект | Подгруппа 1 (n = 45). Стандартная терапия | | Подгруппа 2 (n = 45). Стандартная терапия + альфа-липовая кислота | |
|-----------------|--|-------------|--|------------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Тошнота, рвота | 2 | 4,4 | 1 | 2,2 |
| Диспепсия | 3 | 6,7 | 2 | 4,4 |
| Боли в желудке | 2 | 4,4 | 1 | 2,2 |
| Всего | 7 | 15,5 | 4 | 8,8 |

стандартной терапии ($p < 0,05$), что можно объяснить имеющимся у альфа-липоевой кислоты антиоксидантным, гепатопротективным и детоксикационным эффектом (табл. 6).

Заключение

Ключевая клиническая проблема при ведении пациентов с СХТБ ПИВ категории – стойкий и рецидивирующий хронический урогенитальный болевой синдром, который по сравнению с другими клиническими проявлениями заболевания самым негативным образом сказывается на качестве жизни. С учетом не до конца изученного многофакторного патогенеза СХТБ ПИВ категории наиболее важная задача клинициста – максимально ранняя и эффективная коррекция болевых проявлений, существенно влияющих на клиническое течение

заболевания и формирование его порочного патогенетического круга, а также предопределяющих дальнейшую эффективность всего арсенала фармакотерапевтических мероприятий. Болевой синдром при СХТБ ПИВ категории, скорее всего, многокомпонентен, поэтому важную роль играет этиологическая диагностика потенциальных механизмов боли. У каждого третьего пациента с СХТБ ПИВ категории имеет место невропатический компонент болевого синдрома, который крайне плохо диагностируется в рутинной клинической практике в силу недостаточности информации об этом болевом механизме среди практикующих урологов. Вместе с тем быструю, точную, легко воспроизводимую и неинвазивную диагностику невропатической боли у больных СХТБ ПИВ категории способен обеспе-

чить опросник невропатической боли DN4, специально разработанный и адаптированный для применения врачами различных специальностей. Традиционная стандартная фармакотерапия СХТБ ПИВ категории патогенетически не влияет на урогенитальную невропатию, которая нередко является клинической маской и непосредственной причиной формирования невропатического компонента боли при данной патологии. Дополнительное назначение препаратов с нейротропным и антиоксидантным эффектом позволяет улучшить результаты комплексной терапии СХТБ ПИВ категории за счет патогенетического воздействия на невропатические механизмы боли. Препаратом выбора в таком случае может быть альфа-липоевая кислота, применение которой в рамках полимодальной фармакотерапии повышает клиническую эффективность лечения болевого синдрома в среднем на 21,1% и снижает частоту побочных эффектов на 80%. Для более эффективного фармакологического управления СХТБ ПИВ категории необходимы дальнейшие детальные исследования как общих его механизмов, так и механизмов хронического болевого синдрома. ☺

Литература

1. Delavierre D., Rigaud J., Sibert L. et al. Symptomatic approach to chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // Prog. Urol. 2010. Vol. 20. № 12. P. 940–953.
2. Stein A., Dekel Y. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome // Harefuah. 2012. Vol. 151. № 9. P. 541–555.
3. Cohen J.M., Fagin A.P., Hariton E. et al. Therapeutic intervention for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/PPS): a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 8. ID e41941.
4. Nickel J.C., Weidner W. Chronic prostatitis: current concepts and antimicrobial therapy // Infect. Urol. 2000. Vol. 13. P. S22–28.
5. Белоусов И.И. Диагностика и лечение невоспалительной формы хронического абактериального простатита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону, 2014.
6. Тюзиков И.А., Иванов А.П. Абактериальный синдром хронической тазовой боли у мужчин как мультидисциплинарная проблема // Фундаментальные исследования. 2012. № 1. С. 121–124.
7. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Нейропатия и хронический простатит – есть ли патогенетическая связь, как выявлять и надо ли лечить? // Московский уролог. 2015. № 1. С. 14–15.
8. Тюзиков И.А. Новые патогенетические подходы к диагностике заболеваний предстательной железы у мужчин с ожирением, андрогенным дефицитом и диабетической нейропатией // Андрология и генитальная хирургия. 2011. № 4. С. 34–39.
9. Тюзиков И.А. Хроническая тазовая боль у мужчин: оптимизация патогенетической фармакотерапии с позиций междисциплинарного подхода // РМЖ. 2016. Т. 24. № 23. С. 1535–1541.
10. Ворслов Л.О., Калинин С.Ю., Гадзиева И.В. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть первая: метаболическая невропатия, легко диагностировать, трудно лечить // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. 2013. № 1. С. 32–37.



11. Тюзиков И.А. Хроническая боль и андрологическое здоровье современных мужчин // Медицинский алфавит. Больница. 2013. Т. 3. № 18. С. 32–39.
12. Тюзиков И.А. Клинико-патофизиологические и фармакотерапевтические аспекты хронической боли в андрологической практике // Российский журнал боли. 2012. № 3–4. С. 39–45.
13. Engeler D., Baranowski A.P., Borovicka J. et al. Guidelines on chronic pelvic pain. EAU, 2016.
14. Gomes M.B., Negrato C.A. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases // Diabetol. Metab. Syndr. 2014. Vol. 6. № 1. ID 80.
15. Park S., Karunakaran U., Jeoung N.H. et al. Physiological effect and therapeutic application of alpha-lipoic acid // Curr. Med. Chem. 2014. Vol. 21. № 32. P. 3636–3645.
16. Snedecor S.J., Sudharshan L., Cappelleri J.C. et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy // Pain Pract. 2014. Vol. 14. № 2. P. 167–184.
17. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А. Окислительный стресс как причина системного старения. Роль препаратов альфа-липоевой кислоты (Эспа-Липон) в лечении и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний // Фарматека. 2014. № 6. С. 45–56.
18. Litwin M.S., McNaughton-Collins M., Fowler F.J. Jr. et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network // J. Urol. 1999. Vol. 162. № 2. P. 369–375.
19. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) // Pain. 2005. Vol. 114. № 1–2. P. 29–36.
20. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. М.: Практика, 1998.

Role of Neuropathic Component, and Modern Possibilities of Its Pathogenetic Pharmacological Correction of Category IIIB Chronic Pelvic Pain Syndrome in Men

I.I. Mozhayev¹, I.A. Tyuzikov², I.S. Shormanov¹

¹ Yaroslavl State Medical University

² Clinic of Professor Kalinchenko, Moscow

Contact person: Igor Igorevich Mozhayev, kafuro@mail.ru

Purpose. Research of the frequency and characteristics of the pain syndrome neuropathic component and to assess the clinical efficacy, tolerability and safety of its correction in the framework of the optimized complex pharmacotherapy in men with category IIIB chronic pelvic pain syndrome (CPPS) in routine urological practice.

Materials and Methods. The study involved 90 men with the diagnosis of category IIIB CPPS aged at 22–48 years (mean age 40.6 ± 4.6 years old) (study group) and 30 clinically healthy men of the same age (control group). For the assessment of pain index was used National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index – Quality of Life. To identify the neuropathic component of chronic pain the diagnostic questionnaire of neuropathic pain DN4 was used. In the study it was compared the tolerability and clinical efficacy of pharmacotherapy in two subgroups. Subgroup 1 ($n = 45$) received standard therapy (nonsteroidal anti-inflammatory drugs + venotonic drug + alpha-1-blocker) for 30 days. Subgroup 2 ($n = 45$) had previously received alpha-lipoic acid parenteral, and then transferred to 30-day standard therapy (nonsteroidal anti-inflammatory drugs + venotonic drug + alpha-1-blocker) with an additional intake of alpha-lipoic acid per oral.

Results and Discussion. 100% patients with category IIIB CPPS the chronic pain syndrome was observed with predominant localization (at 61.1%) in the pelvic area/prostate and the negative impact on the quality of life for all patients. Neuropathic component of the pain syndrome was diagnosed in 35.5% patients with exacerbation of category IIIB CPPS, while only for 13.3% of men in the control group there were detected the signs corresponding to the analogues of neuropathic pain ($p < 0.05$). Thus, the overall frequency of neuropathic pain in category IIIB CPPS were 2.7 times higher than in the population of asymptomatic men ($p < 0.05$). Standard pharmacotherapy had pathogenic effect on the neuropathic component, which frequency of increased to 37.8% ($p < 0.05$) by the end of treatment. Additional prescription of alpha-lipoic acid reduced the frequency of neuropathic pain by 11%, the total pain index – by 21.1%, side effects of pharmacotherapy – by 80% ($p < 0.05$).

Conclusions. By using a simple, but valid questionnaire DN4 it was determined that every third patient with category IIIB CPPS revealed signs of neuropathic pain, which correction of in the frameworks of the standard conservative treatment was almost impossible. Pathogenetically justified and effective pharmacotherapeutic option for these patients may be considered supplemental alpha-lipoic acid which can reliably and safely improve clinical results of treatment of category IIIB CPPS, combined with neuropathic pain.

Key words: category IIIB chronic pelvic pain syndrome, neuropathic pain, diagnosis, pharmacotherapy, alpha-lipoic acid

УРОЛОГИЯ



Факторы риска остеопороза при мочекаменной болезни

Ю.Л. Демидко, В.И. Руденко, В.А. Григорян,
Л.С. Демидко, М.Э. Еникеев, Ж.Ш. Иноятов

Адрес для переписки: Юрий Леонидович Демидко, demidko1@mail.ru

Актуальность. Существует множество факторов риска развития и рецидива мочекаменной болезни (МКБ), в частности остеопороз. Остеопороз чаще встречается у больных с камнями почек в анамнезе. Увеличение выделения кальция почками – один из важных факторов возникновения и рецидива МКБ. У пациентов с МКБ ниже минеральная плотность костной ткани (МПКТ) и выше риск остеопороза с возникновением переломов.

Цель исследования: уточнение факторов риска остеопороза и их связи с экскрецией кальция при МКБ.

Материал и методы. С осени 2016 г. 44 больных МКБ прошли анкетирование с целью выявления факторов риска остеопороза. 30 пациентам выполнена двухфотонная рентгеновская денситометрия для измерения плотности костной ткани. У всех пациентов определялась суточная экскреция кальция.

Результаты. По результатам анкетирования, факторы риска остеопороза МКБ имели 20 (45,5%) пациентов без значимых различий по частоте распределения у мужчин и женщин ($p = 0,2$). Более чем один фактор риска остеопороза достоверно чаще отмечался у мужчин ($p = 0,0382$). Сниженная МПКТ значимо чаще выявлялась у пациентов с МКБ в возрасте 45 лет и старше ($p = 0,0091$). С возрастом у пациентов с МКБ увеличивается суточная экскреция кальция. Это характерно как для пациентов, не имеющих факторов риска остеопороза ($p = 0,004$), так и для пациентов с факторами риска остеопороза ($p = 0,0123$).

Выводы. У больных МКБ вне зависимости от пола обнаруживаются факторы риска остеопороза, при этом у мужчин имеют место несколько факторов. Наличие факторов риска остеопороза, выявленных анкетированием, подтверждается данными денситометрии поясничного отдела позвоночника и бедренной кости. Возраст – главный фактор гиперкальциурии для популяции в целом и для больных МКБ и/или остеопорозом.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, рецидив камнеобразования, остеопороз, гиперкальциурия, метафилактика

Актуальность

Метафилактика мочекаменной болезни (МКБ) основана на этиопатогенезе и факторах риска камнеобразования. Ее основная цель – снизить частоту рецидива и связанных с МКБ осложнений. В настоящее время разработаны методы комплексного обследования пациентов, а также обоснованные и эффективные методы поведенческой и лекарственной терапии рецидива камнеобразования [1, 2]. Многочисленные метаболические нарушения при МКБ требуют применения различных методов лечения [3].

К факторам риска образования камней относят наследственность, повышение уровня паратормона, генетические причины, анатомические и уродинамические особенности. Ряд заболеваний, связанных с камнеобразованием (гиперпаратиреозидизм, заболевания желудочно-кишечного тракта), могут быть проявлением других патологических состояний, в частности остеопороза. Остеопороз широко распространен и признан социально значимой проблемой. Это прогрессирующее состояние, которое отражает нарушение обменных процессов в костной ткани и характеризуется снижением ее минеральной плотности (МПКТ) и архитектоники. Среди последствий остеопороза – увеличение частоты переломов и других патологий, связанных с состоянием скелета [4]. Прогрессирующее снижение МПКТ наблюдается преимущественно у лиц пожилого возраста, женщин



в постменопаузе. Данное состояние сопровождается снижением уровня кальция в сыворотке крови и его повышенным выведением [5]. Изменение уровня паратгормона и эстрогенов влияет на выведение кальция из организма. Результатом этих процессов становится образование кальциевых камней в почках [6–10]. Сниженная МПКТ у мужчин с нефролитиазом встречается чаще, чем у мужчин без него. Это подтверждает взаимосвязь нарушений костно-кальциевого обмена и развития нефролитиаза [11, 12]. Тем не менее патогенез и факторы риска, связанные со снижением МПКТ и образованием кальциевых камней в почках, остаются предметом исследования [13–15].

В настоящее время установлено, что и при МКБ, и при остеопорозе изменяется динамика кальциевого обмена. Остеопороз характеризуется увеличивающейся с возрастом потерей кальция, в то же время повышенное выделение кальция – одна из главных причин возникновения и рецидива МКБ. Повышенное выделение кальция с мочой (гиперкальциурия) типично и для МКБ, и для остеопороза. Следствием снижения плотности костной ткани также является гиперкальциурия, которая ведет к камнеобразованию. Кроме того, камни в почках можно считать независимым фактором риска переломов. Пациенты с камнями почек нуждаются в дополнительном наблюдении относительно риска переломов позвоночника [16]. Частота остеопороза выше у больных с камнями почек в анамнезе [17]. Повышение выведения кальция почками – один из важных факторов возникновения и рецидива МКБ. У пациентов с МКБ снижена МПКТ и повышен риск остеопороза с возникновением переломов [18].

У остеопороза нет характерных клинических симптомов, поэтому особенно важно установить факторы риска этого заболевания [19]. Кроме того, на наш взгляд, уточнение факторов риска остеопороза при МКБ позволит прогнозировать вероятность камнеобразования в почках.

Материал и методы

С осени 2016 г. анкетирование для установления факторов риска остеопороза прошли 44 больных МКБ: 24 (54,5%) мужчины, 20 (45,5%) женщин. Средний возраст – $47,6 \pm 14$ лет. МКБ впервые диагностирована у 15 (34,1%), а повторно – у 29 (65,9%) пациентов.

30 пациентам выполнена двухфотонная рентгеновская денситометрия с целью определения МПКТ. Денситометрия аксиального скелета в настоящее время – стандартный метод диагностики остеопороза, с доказанной во многих исследованиях эффективностью при оценке риска переломов [19].

Все пациенты прошли комплексное обследование, в том числе обязательно определялась суточная экскреция кальция (референсные значения 2,5–7,5 ммоль/сут).

Полученные данные обработаны с помощью методов описательной статистики. Показатели представлены в виде среднего и стандартного отклонения, минимального и максимального значений. Сравнение данных выполнено с использованием критерия хи-квадрат и критерия Краскела – Уоллиса. Различия признавались значимыми при уровне $p < 0,05$. Расчеты выполнены также с применением статистической программы MedCalc.

Результаты

По результатам анкетирования 24 (54,5%) пациента не имели факторов риска остеопороза. Факторы риска остеопороза выявлены у 20 (45,5%) больных МКБ: семи (15,9%) женщин и 13 (29,5%) мужчин, полученные результаты статистически не значимы ($p = 0,2$). Количество факторов риска остеопороза у мужчин и женщин с МКБ представлено на рис. 1. Более чем один фактор риска остеопороза достоверно чаще выявлялся у мужчин ($p = 0,0382$).

Была проанализирована зависимость факторов риска остеопороза от возраста. 19 (43,2%) пациентов были моложе 45 лет, 25 (56,8%) – в возрасте 45 лет и старше. Факторы риска остеопороза были выявлены у 14 пациентов в возрасте 45 лет и старше и только у шести пациен-

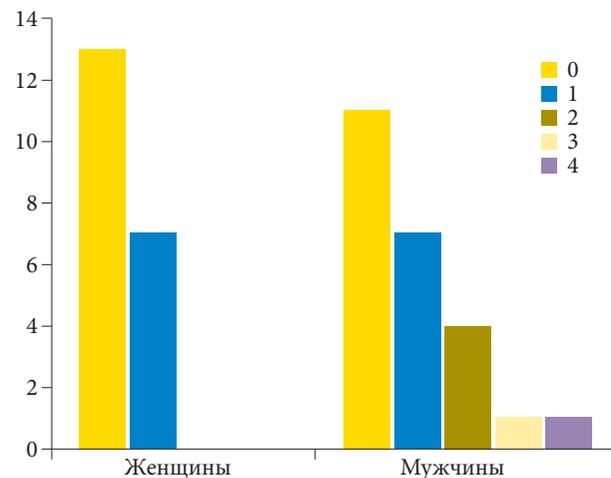


Рис. 1. Факторы риска остеопороза у мужчин и женщин с МКБ (n = 44)

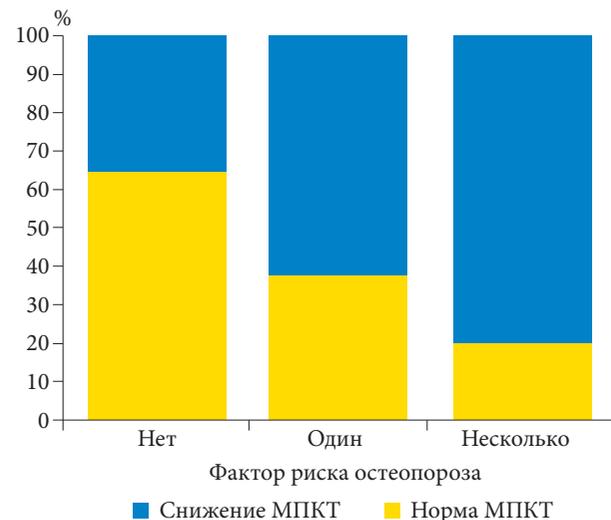


Рис. 2. Зависимость МПКТ от числа факторов риска остеопороза (n = 30)

тов в возрастной группе до 45 лет. Наличие и количество факторов риска в этих возрастных группах не имело статистически значимых различий ($p = 0,1112$ и $p = 0,1577$ соответственно).

30 пациентам выполнена рентгеновская двухфотонная денситометрия поясничного отдела и бедренной кости с целью уточнения плотности костной ткани (рис. 2). МПКТ последовательно снижалась с увеличением числа факторов риска остеопороза, результаты статистически не значимы ($p = 0,1518$). У мужчин соотношение количества факторов риска остеопороза и снижения МПКТ, по данным денситометрии, имело такую же тенденцию

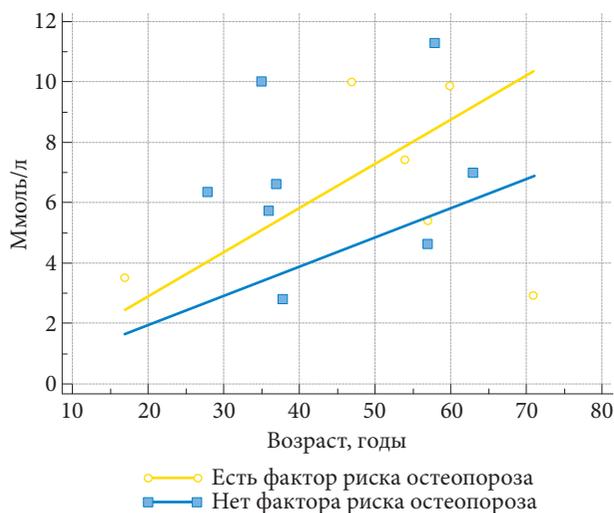


Рис. 3. Суточная экскреция кальция у больных МКБ разного возраста и факторы риска остеопороза (n = 14)

($p=0,1096$). У всех женщин с факторами риска остеопороза отмечалось снижение МПКТ.

По результатам денситометрии поясничного отдела и бедренной кости, снижение МПКТ чаще обнаруживалось у пациентов в возрасте 45 лет и старше по сравнению с больными в возрасте до 45 лет – 13 и двух человек соответственно (различие статистически значимо, $p=0,0091$).

Один из наиболее значимых факторов возникновения и рецидива МКБ – избыточное выделение кальция почками. При остеопорозе наблюдается отрицательный баланс кальция. Суточная экскреция кальция у мужчин составила 6,6 (2,8–10), а у женщин – 5,7 (1,1–11,2) ммоль/л, разница статистически не значима ($p=0,81$). Суточная экскреция кальция у пациентов до 45 лет составила 6,0 (2,8–10), а у пациентов в возрасте 45 лет и старше – 6,9 (1,14–11,2) ммоль/л, результаты статистически не значимы ($p=0,6373$). У пациентов, имевших факторы риска остеопороза, суточная экскреция кальция составила 5,4 (1,14–9,9) ммоль/л, у пациентов без факторов риска остеопороза – 6,4 (2,8–11,2) ммоль/л, результаты статистически не значимы ($p=0,48$), с одним фактором риска – 8,6 (3,5–9,9), а с несколькими – 2,9 (1,1–5,4) ммоль/л ($p=0,1169$). У пациентов с нормальными значениями МПКТ

суточная экскреция кальция составила 6,3 (2,8–11,2), а у пациентов со сниженной МПКТ – 6,9 (1,1–9,9) ммоль/л ($p=0,84$). С возрастом у пациентов увеличивались показатели суточной экскреции кальция. Это характерно как для пациентов без факторов риска остеопороза ($p=0,004$), так и для пациентов с установленными факторами риска ($p=0,0123$) (рис. 3).

Обсуждение

Существуют обоснованные предположения, что физиологические и патологические изменения обмена кальция могут оказывать влияние на возникновение и рецидив МКБ. Поскольку типичных клинических признаков остеопороза, кроме состоявшегося перелома, не существует, то основной метод диагностики остеопороза – выявление факторов риска. По результатам анкетирования, факторы риска остеопороза имели 20 (45,5%) пациентов без значимых различий по частоте распределения у мужчин и женщин, страдающих МКБ. Таким образом, независимо от пола у больных МКБ существуют условия, способствующие гиперкальциурии.

Факторы риска остеопороза определялись у пациентов с МКБ вне зависимости от возраста. При этом у мужчин количество факторов риска остеопороза было больше, чем у женщин. У мужчин чаще наблюдались факторы риска в разных комбинациях: переломы у родителей, у самих пациентов, прием кортикостероидов, злоупотребление алкоголем, диарея и эректильная дисфункция. Кроме того, сочетание факторов риска остеопороза обладает кумулятивным эффектом [19]. Результаты рентгеновской двухфотонной денситометрии поясничного отдела и бедренной кости подтвердили снижение МПКТ у пациентов с факторами риска остеопороза. Отсутствие значимых соотношений между данными анкетирования и результатами денситометрии могут объясняться длительным воздействием факторов риска и продолжительной реакцией костной ткани на данные воздействия. Таким образом, факторы риска

остеопороза и сниженная МПКТ были характерны как для мужчин, так и для женщин.

Отмечено значимое преобладание частоты сниженной МПКТ с возрастом у пациентов ($p=0,0091$). Так, снижение МПКТ выявлено только у двух пациентов в возрасте до 45 лет и у 13 пациентов в возрасте от 45 лет и старше.

Основной результат физиологических и патологических процессов в костной ткани, которые развиваются с возрастом, – изменение экскреции кальция почками. Это представляет не только теоретический, но и практический интерес с точки зрения диагностики предпосылок рецидива МКБ у больных, прошедших лечение.

Суточная экскреция кальция у пациентов с МКБ составила 6,3 (1,14–11,2) ммоль/сут. Статистически значимых различий показателя суточной экскреции кальция в зависимости от пола не выявлено ($p=0,81$). При сопоставлении показателей суточной экскреции кальция с возрастом отмечена положительная значимая корреляция как в отсутствие факторов риска остеопороза ($p=0,004$), так и при их наличии ($p=0,0123$).

Выводы

У больных МКБ вне зависимости от пола обнаруживаются факторы риска остеопороза, при этом у мужчин они встречаются чаще. Выявленные факторы риска остеопороза подтверждаются данными денситометрии поясничного отдела позвоночника и бедренной кости. Усиление экскреции кальция, характерное для остеопороза, обнаруживается и у пациентов с МКБ. Возраст – главный фактор гиперкальциурии и для популяции в целом, и для больных МКБ и/или остеопорозом.

По нашему мнению, выявление факторов риска остеопороза позволит своевременно диагностировать данное состояние, а лечение – замедлить развитие патологических изменений костной ткани, уменьшить потери кальция с мочой и потенциально предотвратить развитие и прогрессирование МКБ. ☺



Литература

1. Аляев Ю.Г., Руденко В.И. Современные аспекты медикаментозного лечения пациентов с мочекаменной болезнью // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 41. Урология и нефрология. № 5. С. 10–15.
2. Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Саенко В.С., Фролова Е.А. Возможности цитратной терапии в лечении пациентов с мочекаменной болезнью // Фарматека. 2016. S1. С. 40–43.
3. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Перекалина А.Н. и др. Растительные терпены в лечении больных мочекаменной болезнью // Урология. 2016. S2. С. 103–110.
4. Kanis J.A. Assessment of osteoporosis at primary health care level. WHO Scientific group technical report. Geneva: World Health Organization, 2007.
5. González-Mercado A., Sánchez-López J.Y., Ibarra B. Risk factors for osteoporosis in postmenopausal women from Guadalajara, Jalisco // Salud Publica Mex. 2013. Vol. 55. № 6. P. 627–630.
6. Milicevic S., Bijelic R., Jakovljevic B. Correlation of parathormone and the serum values of acidum uricum with calcium nephrolithiasis examined by three different methods of diagnostics // Acta Infom. Med. 2015. Vol. 23. № 3. P. 132–134.
7. Kim G., Oh K.W., Jang E.H. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone mineral density in elderly Koreans // J. Korean Med. Sci. 2012. Vol. 27. № 6. P. 636–643.
8. Mendosa-Romo M.A., Ramirez-Arriola M.C., Velasco-Chavez J.F. et al. Parity and menarche as risk factors for osteoporosis in postmenopausal women // Ginecol. Obstet. Mex. 2014. Vol. 82. № 2. P. 75–82.
9. Heller H.J. The role of calcium in the prevention of kidney stones // J. Am. Coll. Nutr. 1999. Vol. 18. № 5. Suppl. P. 373–378.
10. Kavanagh J.P., Laube N. Why does the Bonn Risk Index discriminate between calcium oxalate stone formers and healthy controls? // J. Urol. 2006. Vol. 175. № 2. P. 766–770.
11. Яровой С.К., Максудов Р.Р. Нефролитиаз и метаболические остеопатии на фоне соматических заболеваний // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. № 1. С. 108–115.
12. Глыбочко П.В., Шустер П.И. Этиопатогенетические корреляции между возрастным гипогонадизмом, остеопорозом и уролитиазом у мужчин // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5. № 4. С. 604–607.
13. Arrabal-Polo M.A., Arrabal-Martin M., de Haro-Munoz T. et al. Mineral density and bone remodeling markers in patients with calcium lithiasis // BJU Int. 2010. Vol. 108. № 11. P. 1903–1908.
14. Bergsland K.J., Kinder J.M., Asplin J.R. et al. Influence of gender and age on calcium oxalate crystal growth inhibition by urine from relatives of stone forming patients // J. Urol. 2002. Vol. 167. № 6. P. 2372–2376.
15. Laube N., Hergarten S., Hoppe B. et al. Determination of the calcium oxalate crystallization risk from urine samples: the BONN Risk Index in comparison to other risk formulas // J. Urol. 2004. Vol. 172. № 1. P. 355–359.
16. Ou S.M., Chen Y.T., Shih C.J., Tarnag D.C. Increased risk of bone fracture among patients with urinary calculi: a nationwide longitudinal population-based study // Osteoporos. Int. 2015. Vol. 26. № 4. P. 1261–1269.
17. Keller J.J., Lin C.C., Kang J.H., Lin H.C. Association between osteoporosis and urinary calculus: evidence from a population-based study // Osteoporos. Int. 2013. Vol. 24. № 2. P. 651–657.
18. Lucato P., Trevisan C., Stubbs B. et al. Nephrolithiasis, bone mineral density, osteoporosis, and fractures: a systematic review and comparative meta-analysis // Osteoporos. Int. 2016. Vol. 27. № 11. P. 3155–3164.
19. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.

Osteoporosis Risk Factors in Urolithiasis

Yu.L. Demidko, V.I. Rudenko, V.A. Grigoryan, L.S. Demidko, M.E. Enikeev, Zh.Sh. Inoyatov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

Contact person: Yury Leonidovich Demidko, demidko1@mail.ru

Relevance. There is a many of risk factors of development and a recurrence of urolithiasis. Osteoporosis can be risk factor of urolithiasis too. Patients with urolithiasis have an increase in frequency of osteoporosis. The increased selection of calcium in urine is a factor of emergence and a recurrence of urolithiasis. Patients with urolithiasis have a decrease in density of a bone tissue.

Purpose. Specification of risk factors of osteoporosis and selection of calcium in urine at patients with urolithiasis.

Materials and Methods. Beginning from the autumn of 2016, 44 patients with urolithiasis have undergone a survey to identify the risk factors of osteoporosis. 30 patients have undergone two-photon x-ray densitometry to measure bone density. The daily excretion of calcium has been determined for all patients.

Results. Risk factors of osteoporosis are revealed at 20 (45.5%) patients with urolithiasis at the test for osteoporosis. Men and women had an identical frequency of risk factors ($p = 0.2$). Men had often several risk factors of osteoporosis ($p = 0.0382$). Patients an age of 45 years and had the larger frequency of decrease in density of a bone more ($p = 0.0091$).

At increase in an age grows selections of calcium in urine at patients with urolithiasis irrespective of risk factors of osteoporosis.

Conclusions. Patients with urolithiasis have the high frequency of risk factors of osteoporosis. Men with urolithiasis often have several risk factors of osteoporosis. Patients with risk factors of osteoporosis had decrease in density of a bone tissue. The main factor of a hypercalcuria patients with urolithiasis have an age.

Key words: urolithiasis, lithogenesis recurrence, osteoporosis, hypercalcuria, metaphylaxis

Урология



¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы – филиал «Перинатальный центр»

Развитие острого повреждения почек у новорожденных детей различного гестационного возраста, перенесших гипоксию

О.Л. Чугунова¹, С.В. Думова¹, А.С. Фоктова², С.В. Черкасова¹

Адрес для переписки: Ольга Леонидовна Чугунова, ol_chugunova@mail.ru

В статье рассматривается проблема развития острого повреждения почек (ОПП) у новорожденных детей различного гестационного возраста, перенесших гипоксию. Гипоксия – один из факторов нарушения карнитинового обмена, которое способствует формированию и усугубляет течение ОПП у новорожденных детей. Нормализация уровней липокалина 2 и цистатина С в крови и моче у детей, получающих энерготропную терапию, демонстрирует положительное влияние L-карнитина на скорость процессов репарации почечной ткани и, возможно, предотвращает хронизацию процесса. Выявленное сохранение повышенных уровней маркеров ОПП (липокалина 2 и цистатина С) при отсутствии азотемии у некоторых детей через месяц после перенесенного ОПП свидетельствует о неполном восстановлении функции почек. При катамнестическом наблюдении за детьми, перенесшими ОПП в период новорожденности, рекомендуется определение уровней цистатина С и липокалина 2 в крови и моче как более чувствительный метод исследования.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенные дети, острое повреждение почек, гипоксия, нарушение карнитинового обмена, L-карнитин

Введение

Большинство заболеваний почек у детей старшего возраста и взрослых развиваются с периода новорожденности или еще до рождения. Различные патологические состояния перинатального периода ведут к повреждению в первую очередь органов элиминации, к которым относятся почки. Наиболее уязвимы почки у недоношенных детей, особенно с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела,

а также у новорожденных, родившихся с низкой массой тела из-за задержки внутриутробного развития. Современные научные исследования доказали, что масса тела при рождении коррелирует с количеством нефронов независимо от гестационного возраста. Если в среднем почка человека содержит 900 тыс. нефронов, то у детей с экстремально низкой массой тела – всего 200–300 тыс. нефронов [1, 2]. В 1988 г. В.М. Brenner и соавт. первыми выдвинули гипоте-

зу гиперфилтрации, которая в дальнейшем нашла подтверждение, предположив, что сниженное количество нефронов вследствие низкой массы тела повышает риск гипертензии, хронической почечной недостаточности и раннего гломерулосклероза [3]. Следовательно, у недоношенных новорожденных и детей, родившихся с низкой массой тела, достоверно чаще развиваются хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия и метаболический синдром [4]. Основными патогенетическими механизмами, воздействующими на новорожденного ребенка, являются гипоксия и инфекция. Частота развития острого повреждения почек (ОПП) у новорожденных различного гестационного возраста с перинатальной асфиксией высока и составляет 15,6–38% [5, 6], а у оперированных по поводу врожденных пороков сердца – 62–64% [7].

ОПП определяется как сложный полиэтиологический синдром, который клинически характеризуется быстрым нарастанием концентрации креатинина: от несколько повышенных значений до собственно острой почечной недостаточности [8]. Более точно ОПП определяется как резкое на протяжении менее 48 часов нарастание креатинина крови более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем или как повышение уровня креатинина крови на 0,3 мг/дл и более в течение 48 часов и/или объективно отмечен-



ная олигурия (снижение диуреза до значений менее 0,5 мл/кг/ч) за шесть часов [8, 9]. Данная патология часто обусловлена критическим состоянием ребенка, при котором одна или несколько жизненно важных функций организма существенно ограничены либо полностью выключены. Морфофункциональная незрелость, чаще у недоношенных детей, облегчает развитие поражений почек, особенно при obstructивных уропатиях, инфекциях, гипоксических состояниях и проведении реанимационных мероприятий [10, 11].

В 2004 г. рабочая группа «Инициативы по улучшению качества острого диализа» (Acute Dialysis Quality Initiative) предложила классифицировать ОПП по степени тяжести [12], взяв за основу степень повышения сывороточного креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации и диуреза. Было выделено пять стадий поражений почек: риск (risk), повреждение (injury), недостаточность (failure), полная потеря функции почек (loss) и терминальная почечная недостаточность (end-stage), по первым буквам которых классификация получила название RIFLE. В 2013 г. опубликованы критерии оценки тяжести ОПП у детей неонатального возраста – nRIFLE (табл. 1), основанные только на снижении диуреза безотносительно скорости клубочковой фильтрации. Такая модификация учитывала специфическую патофизиологию новорожденных пациентов, было предложено считать диурез нормальным, если он выше 1,5 мл/кг/ч [13].

В 2007 г. Группа по изучению острого повреждения почек (Acute Kidney Injury Network – AKIN), проводившая дальнейшую разработку проблемы ОПП, предложила систему стратификации тяжести ОПП, представляющую собой модификацию системы RIFLE для повышения ее чувствительности. Данная система, основанная на изменениях креатинина сыворотки крови и/или объема мочи, во многом близка к системе RIFLE, но все же отличается от нее по ряду признаков. Классы L и E по системе RIFLE выведены из данной классификации и рассматриваются как ис-

Таблица 1. Стратификация тяжести ОПП у детей неонатального периода в соответствии с критериями nRIFLE (2013)

| Стадия | Критерий диуреза |
|---|---|
| R Риск | < 1,5 мл/кг/ч на протяжении 24 часов |
| I Повреждение | < 1,0 мл/кг/ч на протяжении 24 часов |
| F Недостаточность | < 0,7 мл/кг/ч на протяжении 24 часов или анурия на протяжении 12 часов |
| L Потеря почечной функции | Персистирующая ОПП – полная потеря функции почек в течение более четырех недель |
| E Терминальная почечная недостаточность | Терминальная стадия болезни почек на протяжении более трех месяцев |

Таблица 2. Стадии ОПП у детей неонатального периода по AKIN (2011)

| Стадия* | Креатинин сыворотки |
|-------------|---|
| 0 Нулевая | Не изменен или повышен, но < 0,3 мг% |
| 1 Легкая | ≥ 0,3 мг% или 150–200% от предыдущего значения |
| 2 Умеренная | > 200–300% от предыдущего значения параметра |
| 3 Тяжелая | > 300% от предыдущего значения параметра, или ≥ 2,5 мг%, или диализ |

* Отсутствие серьезных врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей.

ходы ОПП. В то же время категория R в системе RIFLE по сути совпадает с критериями диагноза первой стадии ОПП в системе AKIN, а классы I и F по RIFLE соответствуют второй и третьей стадиям по AKIN. Для детей неонатального периода в 2011 г. была принята модифицированная шкала AKIN (табл. 2) [14]. Исторически ОПП рассматривалось как полностью обратимая патология, при этом подразумевалось, что функция почек после ОПП восстанавливается до исходного уровня. Однако современные данные, полученные как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях, указывают на то, что ОПП с высокой вероятностью приводят к необратимому повреждению почек [15, 16]. Результаты исследований последних лет позволяют утверждать, что ОПП не просто показатель тяжести заболевания у ребенка, оно напрямую связано с плохим прогнозом (смертностью, потребностью в искусственной вентиляции легких и продолжительностью пребывания в стационаре). Наблюдения в катмезе показали высокую частоту развития хронической болезни почек у выживших детей, перенесших ОПП в периоде новорожденности [4].

На различных животных моделях ОПП показано также повреждение эндотелия в начальной фазе и повышение проницаемости стенок сосу-

дов. Сниженная плотность стенки сосудов приводит к тканевой гипоксии и активации индуцированных гипоксией механизмов, которые могут инициировать воспаление и фиброз [17, 18].

Гипоксия – один из наиболее общих по характеру повреждающего воздействия на систему энергообеспечения организма факторов. В большинстве случаев в условиях гипоксии анаэробные механизмы генерации макроэргических фосфатов (анаэробный гликолиз) не в полной мере компенсируют нарастающий дефицит их продукции в системе окислительного фосфорилирования [19]. В условиях гипоксии снижается приток к клетке и кислорода, и энергетических субстратов. Общая реакция организма при гипоксии сводится к поэтапному отключению ряда энергопотребляющих процессов с целью мобилизации имеющихся энергетических ресурсов на выполнение наиболее жизненно важных функций. Таким образом, энергетический обмен является центральным звеном в каскаде метаболических изменений при кислородной недостаточности [20].

Установлено, что при биоэнергетической гипоксии нарушения функционирования дыхательной цепи начинаются не на цитохромном, а на ее субстратном участке, то есть на уровне митохондриального фермен-



тативного комплекса, и приводят к нарушениям энергосинтезирующей функции митохондрий [21]. Все стадии биоэнергетической гипоксии коррелируют с изменениями в содержании аденозинтрифосфата (АТФ) и ведущих энергозависимых процессов в клетках. При гипоксической гипоксии и ишемии содержание АТФ и других макроэргических фосфатов значительно снижается. Следовательно, возможности образования митохондриальной АТФ – наиболее эффективной формы аккумуляции энергии и в физиологических условиях преобладающей над другими способами образования АТФ – при кислородной недостаточности ограничены. По мере снижения содержания АТФ в клетке наблюдается уменьшение АТФ-зависимых реакций, в том числе, например, синтеза ацилкарнитина, что нарушает доставку жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий [22].

Карнитин – низкомолекулярное соединение, производное аминокислоты, присутствует в тканях в виде L-стереоизомера. Эндогенное образование карнитина осуществляется клетками печени, почек и головного мозга путем трансформации аминокислот лизина и метионина. Карнитин полностью реабсорбируется в почечных канальцах. Он необходим для транспорта свободных жирных кислот из цитозоля в митохондрии, где происходит их окисление и образование кетонных тел. В цитозоле свободные жирные кислоты присоединяются к коферменту А и в таком виде транспортируются через наружную мембрану митохондрий. На внешней поверхности внутренней мембраны митохондрий жирные кислоты отщепляются от кофермента А, присоединяются к карнитину и проникают внутрь митохондрий. На внутренней поверхности внутренней мембраны жирные кислоты отщепляются от карнитина и поступают в митохондриальный матрикс. Реакции присоединения и отщепления жирных кислот катализируются карнитин-пальмитоил-трансферазами 1 и 2. В митохондриальном матриксе жирные кислоты подвергаются бета-окислению. В ре-

зультате образуется ацетил-кофермент А, который включается в цикл Кребса. Интенсивность внутриклеточного энергообмена оценивается по изменению активности митохондриальных ферментов и уровню свободного и связанного L-карнитина. В России разработан скрининг-метод выявления митохондриальных дисфункций по активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах крови. Проводится оценка активности фермента сукцинатдегидрогеназы как наиболее информативного показателя [23]. Изменения карнитинового обмена оцениваются по уровню общего, свободного карнитина (СК), связанного карнитина – ацилкарнитина (АК) и их соотношения АК/СК, определяемых методом хромато-масс-спектрометрии [24].

Значимый компонент цепи событий, ведущих к поражению клетки при гипоксии, – активизация процессов апоптоза, или программируемой гибели клетки. Убедительно доказано, что центральная роль в развитии апоптоза и некроза принадлежит митохондриям, изменению проницаемости их мембран в результате формирования специфического комплекса митохондриальных пор и инициированию митоптоза [25]. Следовательно, развивающаяся при гипоксии митохондриальная дисфункция способствует развитию у новорожденного, и особенно недоношенного, ребенка ОПП с возможной хронизацией процесса и развитием хронической болезни почек.

Цель исследования

Учитывая актуальность проблемы развития ОПП у детей неонатального периода и ее социальную значимость, целью работы стала ранняя диагностика ОПП у новорожденных детей различного гестационного возраста, перенесших гипоксию, и возможность коррекции нарушенный энергетического обмена.

Материал и методы

Обследовано 60 новорожденных детей, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии первого и второго этапа выхаживания Перинатального центра государственной клинической больни-

цы № 24 г. Москвы. У 83,3% (n=50) развилось ОПП (по критериям nRIFLE). Во всех случаях повреждение носило преренальный характер и было обусловлено развившейся гипоксией. Средний гестационный возраст составил $30,9 \pm 3,3$ недели, средняя масса тела при рождении – $1645,2 \pm 617,4$ г. Для диагностики энергетических нарушений, сформировавшихся в результате гипоксии, проводилось исследование общего карнитина, СК и АК методом хромато-масс-спектрометрии (Agilent 6410, США). Для дополнительной характеристики возможной недостаточности карнитина вычислялся коэффициент АК/СК. Показатели карнитинового обмена определялись на первой, четвертой и седьмой неделе жизни.

У всех новорожденных помимо биохимического исследования крови, проводимого на первые, третьи и 28-е сутки жизни, ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек и доплерографического исследования сосудов почек осуществлялось определение ранних маркеров ОПП: липокалина 2 – липокалина, ассоциированного с желатиной нейтрофилов (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin – NGAL), – в сыворотке (sNGAL) и моче (uNGAL) и цистатина С в моче (uCysC) методом иммуноферментного анализа.

Контрольную группу составили десять недоношенных детей, у которых не отмечалось признаков ОПП.

Результаты и их обсуждение

У всех детей с развившимся ОПП на фоне перенесенной гипоксии выявлено нарушение карнитинового обмена в виде увеличения соотношения АК/СК, которое превышало 0,7, что свидетельствовало о формирующемся дефиците карнитина на фоне его повышенного потребления. При анализе спектра карнитинов у детей с ОПП обнаружено, что у новорожденных с повышенными уровнями липокалина 2 и цистатина С уровень СК оставался в норме, а соотношение АК/СК было повышено (норма <0,7) (табл. 3).

На первые сутки жизни в группе детей, у которых в дальнейшем было



диагностировано ОПП, обнаружено статистически достоверное повышение uNGAL (173 ± 42 против $69,2 \pm 22,9$ нг/мл, $p = 0,008$), uCysC ($247,6 \pm 37,4$ против $125,8 \pm 40$ нг/мл, $p = 0,033$) по сравнению с группой без ОПП на фоне нормального уровня сывороточного креатинина и мочевины. На третьи сутки жизни между группой детей с ОПП и группой без ОПП были обнаружены различия по sNGAL ($218,8 \pm 58$ против $74,3 \pm 14,6$ нг/мл, $p = 0,009$), uCysC ($267,7 \pm 29,2$ против $168,2 \pm 38,8$ нг/мл, $p = 0,017$). К третьим суткам жизни также начало определяться повышение уровня креатинина ($p = 0,007$) и мочевины ($p = 0,006$). Однако корреляции с уровнем uNGAL на данном этапе установлено не было. При обследовании на 28-е сутки жизни у детей с ОПП были обнаружены статистически значимые различия по sNGAL ($157,9 \pm 30,8$ против $68 \pm 26,1$ нг/мл, $p = 0,024$), uNGAL ($154,6 \pm 39,8$ против $12,33 \pm 2,52$ нг/мл, $p = 0,0158$), uCysC ($315,7 \pm 41,4$ против $28,4 \pm 3,5$ нг/мл, $p = 0,0095$), в то время как уровни креатинина и мочевины практически снизились до нормальных значений (табл. 4).

Учитывая полученные данные, всем детям с ОПП, сопровождающимся коррекцией выявленного энергетического дефицита с помощью препаратов L-карнитина в дозе 100 мг/кг. В течение трех недель показатель АК/СК достиг нормы и достоверно отличался от такового у детей без лечения ($0,52 \pm 0,11$ против $1,03 \pm 0,29$, $p = 0,019$), а uNGAL и sNGAL на 28-е сутки жизни при этом были достоверно ниже таковых в группе детей без лечения с высоким АК/СК ($p = 0,031$ и $p = 0,01$) (табл. 5).

Следовательно, препарат L-карнитин целесообразно использовать для нормализации внутриклеточного энергообмена у детей с задержкой

Таблица 3. Показатели карнитинового обмена у недоношенных детей с развившимся ОПП

| Возраст, сутки | СК, мкмоль/л | | АК/СК | |
|----------------|------------------|-----------------|------------------|--------------|
| | контроль (n = 7) | ОПП (n = 30) | контроль (n = 7) | ОПП (n = 30) |
| Первые | $17,6 \pm 12$ | $19,2 \pm 13,1$ | 0,69 | 0,86 |
| 28-е | 32 ± 18 | 32 ± 18 | 0,58 | 0,95 |

Таблица 4. Уровень липокалина в сыворотке и моче, цистатина в моче у недоношенных детей с нарушением энергообмена и развившимся ОПП

| Возраст, сутки | Креатинин | | sNGAL, нг/мл | | uNGAL, нг/мл | | uCysC, нг/мл | |
|----------------|------------------|---------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | контроль (n = 7) | ОПП (n = 30) | контроль (n = 7) | ОПП (n = 30) | контроль (n = 7) | ОПП (n = 30) | контроль (n = 7) | ОПП (n = 30) |
| Первые | $84 \pm 15,3$ | $87 \pm 17,2$ | $72 \pm 15,1$ | 69 ± 13 | $69,2 \pm 22,9$ | 173 ± 43 | $125,8 \pm 40$ | $247,6 \pm 37,4$ |
| Третьи | $74 \pm 14,2$ | 128 ± 20 | $74,3 \pm 14,6$ | 218 ± 53 | $54 \pm 8,3$ | $162 \pm 42,3$ | $168,2 \pm 38,2$ | $267,7 \pm 29,2$ |
| 28-е | $78 \pm 13,4$ | $82 \pm 15,2$ | $68 \pm 26,1$ | $157,9 \pm 30,8$ | $12,3 \pm 2,57$ | $154,6 \pm 39,8$ | $28,4 \pm 3,5$ | $315,7 \pm 41,4$ |

Таблица 5. Изменение уровня маркеров ОПП на фоне лечения L-карнитином

| Возраст, сутки | | sNGAL, нг/мл | uNGAL, нг/мл | АК/СК |
|----------------|----------------------------|----------------|----------------|-----------------|
| 28-е | | 69 ± 13 | 173 ± 42 | 0,82 |
| 51-е | Без карнитина (n = 16) | $175 \pm 31,2$ | $198 \pm 32,4$ | $1,03 \pm 0,29$ |
| | Получали карнитин (n = 14) | $139 \pm 28,3$ | $168 \pm 29,3$ | $0,52 \pm 0,11$ |

внутриутробного развития, глубоко недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела, детей с ОПП, сопровождающимся развитием гипоксии.

Заключение

Гипоксия – один из факторов нарушения карнитинового обмена, которое способствует формированию и усугубляет течение ОПП у новорожденных и в первую очередь недоношенных детей.

Маркеры ОПП позволяют своевременно диагностировать развитие ОПП у новорожденных детей любого гестационного возраста. Повышение NGAL в сыворотке крови и моче связано с повреждением почечных канальцев. Уровни NGAL – диагностические и прогностические маркеры при ОПП: нарастают быстро, на один-два дня раньше, чем креатинин, и отражают остроту и тяжесть поражения почек. Уровень цистатина С в крови и моче

практически не зависит от мышечной массы, пола и возраста ребенка. Чем тяжелее почечная патология, тем хуже цистатин С фильтруется почками и тем выше его уровень в сыворотке крови [26].

Выявленное сохранение повышенных уровней маркеров ОПП (липокалина 2 и цистатина С) при отсутствии азотемии у некоторых детей через месяц после перенесенного ОПП свидетельствует о неполном восстановлении функции почек. При катамнестическом наблюдении за детьми, перенесшими ОПП в период новорожденности, рекомендуется определять уровни цистатина С и липокалина 2 в крови и моче. Нормализация уровней липокалина 2 и цистатина С в крови и моче у детей, получающих энерготропную терапию, демонстрирует положительное влияние L-карнитина на скорость процессов репарации почечной ткани и, возможно, предотвращает хронизацию процесса. ☺

Литература

- Rodríguez M.M., Gómez A.H., Abitbol C.L. et al. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants // *Pediatr. Dev. Pathol.* 2004. Vol. 7. № 1. P. 17–25.
- Schmidt I.M., Chellakooty M., Boisen K.A. et al. Impaired kidney growth in low-birth-weight children: distinct effects

of maturity and weight for gestational age // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. № 2. P. 731–740.

- Brenner B.M., Chertow G.M. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury // *Am. J. Kidney Dis.* 1994. Vol. 23. № 2. P. 171–175.
- Chaturvedi S., Ng K.H., Mammen Ch. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective // *J. Pediatr. Nephrol.* 2017. Vol. 32. № 2. P. 227–241.



5. Askenazi D.J., Koralkar R., Hundley H.E. et al. Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/ term neonate // J. Pediatr. Nephrol. 2013. Vol. 28. № 4. P. 661–666.
6. Selewski D.T., Jordan B.K., Askenazi D.J. et al. Acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia // J. Pediatr. 2013. Vol. 162. № 4. P. 725–729.
7. Alabbas A., Campbell A., Skippen P. et al. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates: a retrospective study // Pediatr. Nephrol. 2013. Vol. 28. № 7. P. 1127–1134.
8. Hoste E.A., Kellum J.A. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria // Curr. Opin. Crit. Care. 2006. Vol. 12. № 6. P. 531–537.
9. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury / Kidney DISEASE: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group // Kidney Inter. Suppl. 2012. Vol. 2. № 1. P. 1–138.
10. Сафина А.И., Даминова М.А. Острая почечная недостаточность у новорожденных // Практическая медицина. 2011. № 5. С. 43–50.
11. Чугунова О.Л., Эмирова Х.М., Макулова А.И., Зверев Д.В. Актуальные вопросы острого почечного повреждения и острой почечной недостаточности у детей // Клиническая и неотложная педиатрия: новости, мнения, обучение. 2015. № 2. С. 62–68.
12. Bellomo R., Ronco C., Kellum J. et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs, the Second Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // Crit. Care Med. 2004. Vol. 8. № 4. P. R204–212.
13. Ricci Z., Ronco C. Neonatal RIFLE // Nephrol. Dial. Transplant. 2013. Vol. 28. № 9. P. 2211–2214.
14. Koralkar R., Ambalavanan N., Levitan E.B. et al. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants // Pediatr. Res. 2011. Vol. 69. № 4. P. 354–358.
15. Chawla L.S., Eggers P.W., Star R.A., Kimmel P.L. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 1. P. 58–66.
16. Coca S.G., Singanamala S., Parikh C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // Kidney Int. 2012. Vol. 81. № 5. P. 442–448.
17. Venkatachalam M.A., Weinberg J.M., Kriz W., Bidani A.K. Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression // J. Am. Soc. Nephrol. 2015. Vol. 26. № 8. P. 1765–1776.
18. Rojas A., Chang F.C., Lin S.L., Duffield J.S. The role played by perivascular cells in kidney interstitial injury // Clin. Nephrol. 2012. Vol. 77. № 5. P. 400–408.
19. Иванов К.П. Основы энергетики организма. Т. 2. Биологическое окисление и его обеспечение кислородом. СПб.: Наука, 1993.
20. Дудченко А.М. Пути и возможности стабилизации энергетических функций клеток при гипоксии // Гипоксия. Механизмы, адаптация, коррекция: материалы Всероссийской конференции. М., 1997. С. 36–37.
21. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1997. Т. 124. № 9. С. 244–254.
22. Кулиненко О.С. Фармакологическая помощь спортсмену: коррекция факторов, лимитирующих спортивный результат. М.: Советский спорт, 2006.
23. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. В 2-х т. М.: Мир, 1993.
24. Ленинджер А. Митохондрия. Молекулярные основы структуры и функции. М.: Мир, 1966.
25. Голубев А.М., Москалева Е.Ю., Северин С.Е. и др. Апоптоз при критических состояниях // Общая реаниматология. 2006. № 2. № 5-6. С. 184–190.
26. Waikar S.S., Liu K.D., Chertow G.M. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 3. № 3. P. 844–861.

Development of Acute Kidney Injury in Newborns of Different Gestational Age Suffered of Hypoxia

O.L. Chugunova¹, S.V. Dumova¹, A.S. Foktova², S.V. Cherkasova¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² City Clinical Hospital № 24 of the Moscow Health Department – ‘Perinatal Center’ Branch

Contact person: Olga Leonidovna Chugunova, ol_chugunova@mail.ru

In the article the problem of acute kidney injury (AKI) development in newborns of different gestational age suffered of hypoxia is discussed. Hypoxia is one of the factors of carnitine metabolism disorders, contributing to and exacerbating the course of AKI in newborns. Normalization of lipocalin 2 and cystatin C levels in the blood and urine of children receiving energotropic therapy demonstrates a positive influence of L-carnitine on the rate of repair processes of renal tissue and possibly prevents chronic process. Observed preservation of elevated levels of AKI markers (lipocalin 2 and cystatin C) in the absence of azotemia in a number of children a month after AKI suffering, informs of incomplete recovery of renal function. During follow-up monitoring of children who have suffered AKI in the neonatal period, it is recommended to define levels of cystatin C and lipocalin 2 in the blood and urine as more sensitive methods of research.

Key words: newborns, premature infants, acute kidney injury, hypoxia, impaired carnitine metabolism, L-carnitine



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КАФЕДРА УРОЛОГИИ

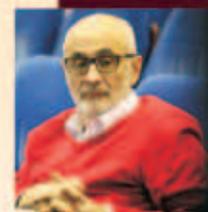


Дорогие коллеги!

ПРИВЕТСТВУЮ ВАС ОТ ИМЕНИ ОРГАНИЗАТОРОВ
ДЕСЯТОЙ ВСЕРОССИЙСКОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ
ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ
25-26 ЯНВАРЯ 2018 г.

Сегодня в России под эгидой различных профессиональных объединений урологов проводится множество научных форумов, посвященных различным аспектам урологии.

Мы видим своей основной задачей объединение урологов различных специализаций для открытого и беспристрастного обмена опытом, выработки единой позиции по наиболее важным вопросам науки и практики, ведь логическим завершением всякого научного исследования является успешно проведенное оперативное вмешательство и исцеление больного.



Формат конференции позволит участникам наглядно проследить ход операции, получить полное представление об анатомических ориентирах и демонстрируемой методике оперативного лечения. В непосредственном контакте с выдающимися урологами вы сможете не только увидеть, но и стать участником обсуждения всех технических приемов проведения операций, возможно критически взглянув на представленную точку зрения.

К участию в работе конференции приглашаются специалисты из всех регионов России, стран СНГ, зарубежные коллеги.

Обращаем ваше внимание, что в этом году в ходе конференции будет произведен отбор лучших фильмов для Всемирного видеуронологического конгресса, который состоится в Санкт-Петербурге в 2018 г.

Мы надеемся, что наша конференция стала еще одной славной традицией в истории отечественной урологии.

С нетерпением жду нашей встречи.

Искренне ваш,

Сергей Петрович Даренков



Для желающих выступить с докладами

необходимо на адрес: urovideo@yandex.ru

прислать Ф.И.О., ученое звание, место работы, название доклада, в ответ будут высланы логин и пароль для возможности загрузки материалов по протоколу FTR. На сайте конференции

www.urovideo.ru (См. информацию по закреплению видеофайлов в разделе Видеоматериалы - правила по предоставлению видеоматериалов).

20 декабря 2017 г. заканчивается прием видеофильмов, которые будут представлены в виде докладов на конференции и материалов конференции на DVD-диске.

Авторские права защищены обязательной ссылкой на сборник и автора фильма.

Материалы будут опубликованы после утверждения сборника на заседании членов организационного комитета конференции.



Технический организатор:

«ВИДЕОМЕД» sobilen@mail.ru, darenkov@list.ru

Информационная поддержка: журнал «Кремлёвская медицина»

Специальное издание для урологов "Урология сегодня"

Фонд "Вместе против рака"

UroWeb.ru



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский
Университет)

Роль средства ПростаДоз в предотвращении рака предстательной железы при простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени

Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко, Т.М. Ганжа

Адрес для переписки: Тимур Михайлович Ганжа, timurmed@hotmail.com

В статье представлены результаты исследования применения средства ПростаДоз у пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени (ПИНВС) – общепризнанным предраковым состоянием – с целью предотвращения развития рака простаты. В исследование, длившееся два года, было включено 237 пациентов, разделенных на основную группу (прием средства ПростаДоз) и группу контроля (наблюдение). Промежуточный скрининг проводился каждые три месяца, включал стандартный объем исследований при подозрении на рак предстательной железы. Критериями оценки эффективности были результаты повторной биопсии простаты. По итогам исследования рак предстательной железы выявлен у 10% пациентов основной группы и 15% группы наблюдения, исчезновение ПИНВС – у 20 и 9% соответственно ($p > 0,05$), что не позволило подтвердить гипотезу о предотвращении рака простаты. При сравнении результатов у пациентов с длительностью наблюдения полтора и два года выявляемость ПИНВС при повторной биопсии в группе А составила 22 и 17% соответственно, в группе В – 31 и 27% ($p < 0,05$). Таким образом, средство ПростаДоз позволило снизить распространенность ПИНВС, что свидетельствует о перспективности его клинического применения у этой группы пациентов.

Ключевые слова: простатическая интраэпителиальная неоплазия, рак предстательной железы, химиопреventивная терапия, ПростаДоз

Введение

Медицинское и научное сообщество уже в прошлом веке оценило проблему онкологических заболеваний как первостепенную. Совершенствование диагностики, разнообразие маркеров и доступность генетического анализа множат тревогу среди потенциальных пациентов.

Рак предстательной железы (РПЖ) – второе из наиболее распространен-

ных злокачественных заболеваний и пятая из ведущих причин мужской смертности от рака по всему миру [1]. В этой связи очевидна необходимость разработки эффективных средств предотвращения развития РПЖ на клеточном уровне, способных отсрочить или предотвратить хирургическое вмешательство или химиолучевую терапию, улучшить качество жизни и уменьшить час-

тоту инвазивных исследований при активном наблюдении.

Для простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени (ПИНВС) характерны атипичные выстилающие клетки секреторного эпителия в исходно имевшихся протоках и ацинусах железы [2]. В течение года с момента подтверждения ПИНВС по меньшей мере у 30% пациентов диагностируется РПЖ [3]. Поэтому именно пациентов с ПИНВС можно считать оптимальной группой для исследования эффективности превентивных средств защиты от РПЖ.

Канцерогенез РПЖ – сложный процесс, который стимулируют генетические и эпигенетические повреждения [3]. Основной вклад в развитие РПЖ вносят гормональный дисбаланс и факторы, связанные с образом жизни [4, 5]. Что касается гормонального дисбаланса, то 5-альфа-дигидротестостерон, андрогеновые рецепторы и эстрогены являются основными целями превентивной терапии РПЖ. 5-альфа-редуктаза катализирует производство дигидротестостерона, а затем с увеличением андрогенной активности дигидротестостерон активирует множество генов, вовлеченных в канцерогенез через андрогеновые рецепторы [6, 7]. Эстрогены способствуют развитию РПЖ через эстрогеновые рецепторы [8]. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы (дутастерид, финастерид), антагонисты андрогеновых рецепторов (флутамид, бикалутамид) и блокаторы



эстрогеновых рецепторов (торемифен) как химиопрепараты для предотвращения РПЖ исследованы в клинических испытаниях [9–13]. С расчетом на антиоксидительную и антипролиферативную активность природных пищевых соединений также были изучены селен, витамин Е, соевые продукты, томаты и зеленый чай и многие другие [14–16]. Большинство из этих пищевых агентов продемонстрировало незначительное влияние в отношении предотвращения РПЖ при ПИНВС, например селен и витамин Е в исследовании SELECT [17]. В другом исследовании пациенты с ПИНВС принимали в одном случае флутамид, а в другом – комбинацию ликопена, селена и катехинов, и на фоне комбинированного лечения отмечалась даже более высокая частота развития РПЖ [10, 18].

Нами уже проведен обзор широкого спектра средств, предотвращающих *in vitro* прогрессию РПЖ на клеточном уровне, а также изложены предварительные положительные результаты наблюдения пациентов с ПИНВС, принимавших ПростаДоз [19], что обусловило необходимость продолжения исследования. Кроме того, длительное наблюдение в большей степени соответствует продолжительности жизненного цикла клеток секреторного эпителия простаты, который составляет более двух лет [20].

Материал и методы

С февраля 2014 г. на базе клиники урологии Первого Московского государственного медицинского университета И.М. Сеченова проводится исследование возможности превентивной терапии РПЖ средством ПростаДоз. ПростаДоз фактически представляет собой квинтэссенцию компонентов, обладающих ожидаемым профилактическим эффектом в отношении развития РПЖ. Основной действующий элемент – экстракт зеленого чая TEAVIGO.

После получения предварительного согласия пациентов им выполнялась биопсия простаты по одной из доступных в клинике

методик: расширенной секстантной под ультразвуковым контролем (12 биоптатов), сагитационной трансперинеальной биопсии (24–56 биоптатов), трансректальной под ультразвуковым контролем с применением данных гистосканирования, магнитно-резонансной томографии (МРТ) (когнитивный FUSION). Перед вмешательством все пациенты проходили стандартное доклиническое обследование, при повторных биопсиях обязательно выполнялось гистосканирование и/или МРТ органов малого таза с динамическим контрастным усилением. Такое дополнительное обследование соответствует клиническим рекомендациям, позволяет повысить достоверность результатов биопсии или отложить ее выполнение, провести сравнительный анализ структуры органа с течением времени.

В период с апреля 2015 г. по апрель 2017 г. в исследование включено 237 пациентов, имевших по результатам гистологического исследования ПИНВС. Пациенты были рандомизированы на две группы: основную (прием средства ПростаДоз по две капсулы в день в течение от полугода до двух лет, группа А) и контроля (наблюдение, группа В). Каждые три месяца выполнялся скрининг простатического специфического антигена (ПСА), пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование, гистосканирование. Степень риска онкологической прогрессии была определяющим фактором выполнения повторной биопсии, которая или являлась контрольной точкой завершения исследования в случае обнаружения РПЖ, или позволяла оценить промежуточные результаты. По окончании терапии предполагалось определить гистологические изменения и выявить РПЖ при повторной биопсии, а также изменение уровня ПСА. Оценка проведена по группам как в целом, так и в зависимости от длительности наблюдения.

Критерием исключения пациентов при первичном наборе были прием ингибиторов 5-альфа-редуктазы, уровень ПСА выше 20 нг/мл.

Результаты

Возраст пациентов варьировался от 39 до 76 лет (медиана 63,4 года), уровень ПСА – от 2,7 до 18,4 нг/мл (медиана 6,3 нг/мл), объем предстательной железы – от 18 до 134 см³ (медиана 46,1 см³).

Средний возраст пациентов при полугодовом наблюдении составил в группе А 69,4 года (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 59,4–73,1), в группе В – 70,8 года (95% ДИ 61,2–75,3). При наблюдении в течение года средний возраст группы А составил 64,7 года (95% ДИ 51,2–72,1), группы В – 66,2 года (95% ДИ 53,3–70,6). Средний возраст пациентов при полуторагодовом наблюдении в группе А составил 63,2 года (95% ДИ 50,3–69,4), группе В – 62,1 года (95% ДИ 49,2–67,6). При наблюдении в течение двух лет средний возраст в группе А составил 57,2 года (95% ДИ 49,1–63,9), группе В – 65,1 года (95% ДИ 52,1–69,8).

В группе А (прием ПростаДоза) содержание ПСА в среднем снизилось на 0,87 нг/мл (95% ДИ -1,66; 0,24), в группе контроля отмечено незначительное колебание его уровня в сторону повышения на 0,11 нг/мл (95% ДИ 1,6; -1,32).

Отметку в полгода наблюдения преодолели 118 пациентов группы А и 119 пациентов группы В. Повторная биопсия выполнена 32 и 29 пациентам соответственно. Из дальнейшего наблюдения из-за выявления РПЖ исключены три пациента группы А и два пациента группы В. Отсутствие ПИНВС также послужило поводом для исключения двух пациентов группы А и трех пациентов группы В. Аналогично проводилась оценка в остальных временные промежутки, данные представлены в табл. 1. По итогам исследования РПЖ выявлен у 12 (10%) из 118 пациентов группы А и 8 (15%) из 119 пациентов группы В, исчезновение ПИНВС – у 23 (20%) и 11 (9%) соответственно.

Следует отметить, что доля пациентов с отсутствием ПИНВС и РПЖ при повторной биопсии после двухгодичного наблюдения в группе А составила 40% (10/25), в группе В – 11% (3/27). Для сравнения, при полугодовом наблюдении/приеме

урология



Таблица 1. Гистологическая картина в группах А и В в зависимости от длительности наблюдения

| Длительность наблюдения, мес. | Количество повторных биопсий | | ПИНВС | | РПЖ | | Отсутствие ПИНВС и РПЖ | |
|-------------------------------|------------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------------|-----------|
| | А | В | А | В | А | В | А | В |
| 6 | 32 | 29 | 27 | 24 | 3 | 2 | 2 | 3 |
| 12 | 28 | 32 | 21 | 24 | 4 | 5 | 3 | 3 |
| 18 | 33 | 31 | 22 | 24 | 3 | 5 | 8 | 2 |
| 24 | 25 | 27 | 13 | 18 | 2 | 6 | 10 | 3 |
| Итого | 118 | 119 | 83 | 90 | 12 | 18 | 23 | 11 |

Таблица 2. Количественная оценка биоптатов в группах А и В в зависимости от длительности наблюдения*

| Длительность наблюдения, мес. | Гиперплазия/воспаление | | ПИНВС | | РПЖ | |
|-------------------------------|------------------------|-------------|------------|------------|-----------|-----------|
| | А | В | А | В | А | В |
| 6 | 354 | 318 | 133 | 166 | 13 | 11 |
| 12 | 306 | 315 | 147 | 149 | 17 | 23 |
| 18 | 366 | 342 | 107 | 160 | 11 | 21 |
| 24 | 311 | 314 | 63 | 121 | 7 | 18 |
| Итого | 1337 | 1289 | 450 | 596 | 48 | 73 |

* Исходно при первичной биопсии в группах А и В выявлены 954 и 914 биоптатов с гиперплазией/воспалением, 462 и 514 биоптатов с ПИНВС, РПЖ не обнаружен.

комплекса ПростаДоз соотношение было 6% (2/32) и 10% (3/29) соответственно.

Количественный анализ биоптатов в основной (ПростаДоз) и контрольной группе в целом не выявил значимых различий. В группе А ПИНВС содержало исходно 33% (462/1416) биоптатов, по окончании исследования – 25% (450/1835). В группе В ПИНВС выявлена в 36% (514/1428) случаев исходно и 30% (596/1958) случаев после наблюдения. Однако различия оказались значимыми при сравнении результатов с длительностью исследования от полутора и двух лет: выявляемость ПИНВС при повторной биопсии в группе А составила 22% (107/484) и 17% (63/381) соответственно, тогда как в группе В – 31% (160/523) и 27% (121/453) соответственно. Подробные результаты представлены в табл. 2. Больше количество биоптатов при повторной биопсии связано с проведением исследований по показаниям, в том числе с использованием сатурационной методики.

Обсуждение

Поиск путей превентивного воздействия на носителей ПИНВС ведется уже давно, и никто не отрицает такой возможности. Однако в клинических исследованиях высокую (элиминирующую) эффективность показала только антиандрогенная терапия. Мировой опыт клинического применения микронутриентов и растительных экстрактов, тормозящих канцерогенез, не имеет четкой стандартизации и достаточного соответствия требованиям доказательной медицины. Более совершенный дизайн исследования был недостижим и в данной работе. В процессе наблюдения не удалось исключить факторы диеты и образа жизни, приема препаратов в связи с другой соматической патологией, не рассматривался фактор воспалительного процесса в простате и др. Тем не менее использование средства ПростаДоз, являющегося комбинацией экстракта плодов пальметто, селена, индол-3-карбинола, экстракта зеленого чая TEAVIGO, цинка и витамина Е,

у столь значительного числа пациентов с применением гистологического контроля проведено впервые.

Наилучший эффект был достигнут у пациентов, принимавших ПростаДоз в течение двух лет: при повторной биопсии у значительной доли пациентов не выявлено ПИНВС или РПЖ. Кроме того, у пациентов в основной группе реже, чем в контрольной, диагностировался РПЖ и был ниже уровень ПСА, однако различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

Исследование не преследовало цель установить достоверные различия по частоте обнаружения ПИНВС и РПЖ разными методами биопсии: расширенной секстантной под ультразвуковым контролем (12 биоптатов), сатурационной трансперинеальной биопсии (24–56 биоптатов), трансректальной под ультразвуковым контролем с применением данных гистосканирования, МРТ (когнитивный FUSION). Конечно, такая разнородность могла снизить точность сравнения, но выбор метода биопсии определялся целесообразностью достаточной точности в каждом конкретном случае во избежание ложноотрицательных результатов в диагностике РПЖ. Поэтому этот фактор не следует рассматривать как искажающий результаты исследования.

Полученные данные позволяют утверждать, что наибольшие перспективы имеет применение средства ПростаДоз при выявлении ПИНВС у пациентов среднего возраста с прогностически низким онкологическим риском. Гипотеза о предотвращении развития РПЖ при приеме этого средства не получила достоверного подтверждения, хотя выявляемость заболевания снизилась. Возможно, в дальнейшем целенаправленное исследование превентивных возможностей комплекса ПростаДоз у группы мужчин среднего (44–60 лет) или даже молодого (25–44 года) возраста позволит получить достоверные результаты. 🌐

Литература

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012 // CA Cancer J. Clin. 2015. Vol. 65. № 2. P. 87–108.
2. De Marzo A.M., Haffner M.C., Lotan T.L. et al. Premalignancy in prostate cancer: rethinking what we know // Cancer Prev. Res. 2016. Vol. 9. № 8. P. 648–656.
3. Paltsev M., Kiselev V., Drukh V. et al. First results of the double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial of DIM-based therapy designed as personal-

ПростаДоз®

ЗДОРОВЬЕ ПРОСТАТЫ
БЕЗ СКРЫТЫХ УГРОЗ

СИМПТОМЫ



ПОСЛЕДСТВИЯ



ПРОСТАТОПРОТЕКТОР
НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «НИЖФАРМ», РФ 603950, Нижний Новгород, ГСП-458, ул.Салганская, 7
Тел.: +7 831 278 8088, факс: +7 831 430 7213. СОГР RU.77.99.11.003.E.005050.06.14.
Имеются противопоказания. Реклама.

**ОНКОПРОТЕКТОРНОЕ
ДЕЙСТВИЕ
ДВУХ КОМПОНЕНТОВ**

- **ЭКСТРАКТ TEAVIGO™**
- **ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛ**

- Экстракт плодов *Serenoa Repens*
- Цинк • Селен • Витамин Е

STADA

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



- ized approach to reverse prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) // EPMA J. 2016. Vol. 7. ID 5.
4. Heinlein C.A., Chang C. Androgen receptor in prostate cancer // Endocr. Rev. 2004. Vol. 25. № 2. P. 276–308.
 5. Bettuzzi S., Brausi M., Rizzi F. et al. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study // Cancer Res. 2006. Vol. 66. № 2. P. 1234–1240.
 6. Farnsworth W.E. Roles of estrogen and SHBG in prostate physiology // Prostate. 1996. Vol. 28. № 1. P. 17–23.
 7. Kosaka T., Miyajima A., Oya M. Is DHT production by 5 α -reductase friend or foe in prostate cancer? // Front. Oncol. 2014. Vol. 4. ID 247.
 8. Lau K.M., To K.F. Importance of estrogenic signaling and its mediated receptors in prostate cancer // Int. J. Mol. Sci. 2016. Vol. 17. № 9. ID E1434.
 9. Milonas D., Auskalnis S., Skulcius G. et al. Dutasteride for the prevention of prostate cancer in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: results of a phase III randomized open-label 3-year trial // World J. Urol. 2017. Vol. 35. № 5. P. 721–728.
 10. Alberts S.R., Novotny P.J., Sloan J.A. et al. Flutamide in men with prostatic intraepithelial neoplasia: a randomized, placebo-controlled chemoprevention trial // Am. J. Ther. 2006. Vol. 13. № 4. P. 291–297.
 11. Taneja S.S., Morton R., Barnette G. et al. Prostate cancer diagnosis among men with isolated high-grade intraepithelial neoplasia enrolled onto a 3-year prospective phase III clinical trial of oral toremifene // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. № 5. P. 523–529.
 12. Zanardi S., Puntoni M., Maffezzini M. et al. Phase I-II trial of weekly bicalutamide in men with elevated prostate-specific antigen and negative prostate biopsies // Cancer Prev. Res. 2009. Vol. 2. № 4. P. 377–384.
 13. Thompson I.M., Lucia M.S., Redman M.W. et al. Finasteride decreases the risk of prostatic intraepithelial neoplasia // J. Urol. 2007. Vol. 178. № 1. P. 107–109.
 14. Kumar N.B., Pow-Sang J., Egan K.M. et al. Randomized, placebo-controlled trial of green tea catechins for prostate cancer prevention // Cancer Prev. Res. 2015. Vol. 8. № 10. P. 879–887.
 15. Gann P.H., Deaton R.J., Rueter E.E. et al. A phase II randomized trial of lycopene-rich tomato extract among men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia // Nutr. Cancer. 2015. Vol. 67. № 7. P. 1104–1112.
 16. Lippman S.M., Klein E.A., Goodman P.J. et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) // JAMA. 2009. Vol. 301. № 1. P. 39–51.
 17. Marshall J.R., Tangen C.M., Sakr W.A. et al. Phase III trial of selenium to prevent prostate cancer in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: SWOG S9917 // Cancer Prev. Res. 2011. Vol. 4. № 11. P. 1761–1769.
 18. Gontero P., Marra G., Soria F. et al. A randomized double-blind placebo controlled phase I-II study on clinical and molecular effects of dietary supplements in men with precancerous prostatic lesions. Chemoprevention or “chemopromotion”? // Prostate. 2015. Vol. 75. № 11. P. 1177–1186.
 19. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г. и др. Простадоз – возможность превентивной терапии рака простаты? // Урология. 2015. № 6. С. 58–67.
 20. Tunn S., Nass R., Ekkernkamp A. et al. Evaluation of average life span of epithelial and stromal cells of human prostate by superoxide dismutase activity // Prostate. 1989. Vol. 15. № 3. P. 263–271.

Role of ProstaDoz in the Prevention of Prostate Cancer in Case of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia

L.M. Rapoport, D.G. Tsarichenko, T.M. Ganzha

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

Contact person: Timur Mikhaylovich Ganzha, timurmed@hotmail.com

The article presents the results of a study of a drug ProstaDoz use in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN), a recognized precancerous condition, to prevent the development of prostate cancer. For two years 237 patients included in the study have been divided into groups for observation and treatment (receiving drug ProstaDoz). Intermediate screening was conducted every three months, included standard scope of studies for suspected prostate cancer. As effectiveness evaluation criterion was used the result of the second prostate biopsy. The study prostate cancer was diagnosed in 10% of treatment group patients and 15% of the observation group, the disappearance of HGPIN in 20% and 9%, respectively ($p > 0.05$), which did not allow to confirm the hypothesis on the prevention of prostate cancer. When comparing the results in the subgroups with the study duration from a half to two years, HGPIN detection at re-biopsy in group A were 22% and 17%, respectively, and in group B 31% and 27% ($p < 0.05$). Thus, the drug ProstaDoz allowed reduces the prevalence of HGPIN, making its clinical application promising in this group of patients.

Key words: prostatic intraepithelial neoplasia, prostate cancer, chemoprevention therapy, ProstaDoz



VIII

(XXV) ВСЕРОССИЙСКИЙ
ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС
С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ
«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ –
ПАНДЕМИЯ XXI ВЕКА»

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ: 28 февраля – 3 марта 2018 года

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, Ленинский проспект, дом 32 А,
Здание Президиума Российской академии наук

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ: до 29 января 2018 года

ПРИЁМ ТЕЗИСОВ: до 15 января 2018 года

ОРГАНИЗАТОРЫ: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Конгресс – это уникальная информационно-коммуникационная площадка для обсуждения новых перспективных научных проектов, ориентированных на фундаментальные исследования, и реализации мультимедицинского подхода в лечении пациентов с сахарным диабетом и его осложнениями.

Приоритетами при формировании научной программы Конгресса является персонализация диагностической и лечебной тактики, выбор оптимальных методов лечения на основе принципов доказательной медицины, с учетом актуальных потребностей современной клинической практики и междисциплинарного взаимодействия врачей разных специальностей, а также анализа данных об изменении качества жизни в процессе лечения. Особое внимание уделяется реализации научно-образовательных тематических мероприятий, основанных на предложениях и просьбах региональных специалистов.

В рамках Конгресса состоится заседание профильной комиссии по эндокринологии при Экспертном совете Министерства здравоохранения Российской Федерации, где будут рассмотрены вопросы организации диабетологической службы, подготовки кадров, рассмотрение проектов клинических рекомендаций и конкретных задач по улучшению ранней диагностики сахарного диабета и его осложнений, повышению эффективности лечения в целом и вопрос доступности оказания специализированной диабетологической помощи населению регионов Российской Федерации.

Формат организации включает проведение пленарных лекций, научных заседаний и симпозиумов, круглых столов, научно-практических школ с разбором клинических случаев и мастер - классов, ведущих отечественных и зарубежных экспертов, демонстрации новейших информационных технологий, вставку ведущих фирм, выпускающих продукцию медицинского назначения.

Конгресс представляет интерес для врачей в области эндокринологии и детской эндокринологии, кардиологии и терапии, бариатрии, генетики и геронтологии, педиатрии и репродуктологии, травматологии и ортопедии, ревматологии, нефрологии, хирургии.

Программа аккредитована в соответствии с требованиями НМО Минздрава России. Слушатели получат Свидетельство НМО установленного образца с указанием индивидуального кода подтверждения.

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ:

1. Эпидемиология и Федеральный Регистр сахарного диабета и его осложнений;
2. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений. Стандартные и инновационные методы контроля гликемии. Командный подход к лечению и профилактике острых и хронических осложнений сахарного диабета;
3. Сахарный диабет у детей и подростков;
4. Помповая инсулинотерапия и непрерывный мониторинг глюкозы. Помповая терапия у детей в РФ: возможности, достижения, проблемы, перспективы. Дистанционное наблюдение детей с сахарным диабетом 1 типа: региональный опыт;
5. Специализированная медицинская помощь детям и подросткам с сахарным диабетом в Российской Федерации. Структурированные программы обучения;
6. Сердечно-сосудистые риски: эффективность и безопасность сахароснижающей терапии у больных с сахарным диабетом. Эндovasкулярные технологии в диагностике и лечении сосудистых осложнений у больных с сахарным диабетом. Эндovasкулярные вмешательства на периферических артериях, принципы сахароснижающей и кардиотропной терапии у больных в периоперационном периоде, выбор тактики обследования и лечения больных;
7. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа и коморбидной патологией почек с сопутствующей соматической патологией;
8. Инновационные высокотехнологичные методы диагностики и лечения микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета;
9. Рассмотрение и обсуждение проектов национальных клинических рекомендаций;
10. Молекулярно-генетические технологии - как основа персонализированной диабетологии.
11. Фундаментальная диабетология: патогенез сахарного диабета и его осложнений, клеточные технологии в диабетологии;
12. Инновационные технологии диагностики и лечения хирургической инфекции у больных с сахарным диабетом в практическом здравоохранении. Оптимизация протоколов терапевтического ведения пациентов с сахарным диабетом и гнойно-некротическими поражениями;
13. Морфологические и иммунологические особенности течения раневого процесса у пациентов с сахарным диабетом. Персонализированный подход к выбору перевязочных материалов для лечения хронических ран у пациентов с сахарным диабетом;
14. Современные алгоритмы лечения сахарного диабета;
15. Вопросы диагностики и междисциплинарные подходы в лечении осложнений сахарного диабета:
 - диабетическая ретинопатия;
 - диабетическая нефропатия;
 - артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые осложнения;
 - диабетическая нейропатия и нейроостеоартропатия;
 - синдром диабетической стопы;
 - острые осложнения сахарного диабета;
16. Ожирение и метаболический синдром. Распространенность ожирения и сахарного диабета 2 типа в РФ и мире. Бариатрические методы в лечении сахарного диабета 2 типа и ожирения;
17. Профилактика сахарного диабета и его осложнений. Своевременное выявление, проблемы диагностики, лечения, профилактика осложнений. Компенсация и самоконтроль.
18. Иммунология и иммуногенетика сахарного диабета;
19. Ремиссия сахарного диабета: инкретиновые гормоны и их роль в развитии и ремиссии диабета и её зависимость от способа введения экзогенных гормонов;
20. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет;
21. Климактерий у больных с нарушением углеводного обмена и с сахарным диабетом. Сохранение качества жизни пациенток.
22. Программы обучения больных с сахарным диабетом. Проблемы гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом; Информационные технологии и мониторинг больных с сахарным диабетом; Трансляционные методы обучения самоконтролю и в контроле СД;
23. Сочетанная эндокринная и репродуктивная патология и особенности соматических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом;
24. Нарушения кальций-фосфорного обмена у больных с сахарным диабетом;
25. Сахарный диабет и онкология;
26. Редкие формы сахарного диабета, синдромальный (вторичный сахарный диабет);
27. Амбулаторно-поликлинический этап медицинской реабилитации в современной диабетологии и детской диабетологии.
28. Вопросы модернизации и оптимизации диабетологической службы в Российской Федерации. Пути повышения качества оказания специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом в рамках концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:

WWW.RAE-ORG.RU

Патогенетическая терапия доброкачественного объемного увеличения предстательной железы на фоне гиперплазии ее переходной зоны

А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков

Адрес для переписки: Дмитрий Валентинович Ергаков, dergakov@mail.ru

В статье приведены новые данные о монотерапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы и комбинированном лечении симптомов нижних мочевыводящих путей у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Выполнен критический анализ последних публикаций по вопросам консервативной терапии альфа-адреноблокаторами, ингибиторами 5-альфа-редуктазы, возможных комбинаций препаратов. Проанализирован профиль безопасности указанных препаратов.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевых путей, альфа-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, комбинированная терапия

Введение

Возрастное увеличение предстательной железы в размерах – один из признаков старения мужского организма. Однако гораздо чаще рост объема предстательной железы ассоциируется с различными болезнями предстательной железы и носит андрогензависимый характер [1]. Фермент 5-альфа-редуктаза (5-АР) отвечает за превращение тестостерона в дигидротестостерон – основной медиатор роста предстательной железы. Важная роль 5-АР была выявлена после обнаружения в 1974 г. синдрома недостаточности 5-АР 2-го типа в Доминиканской Республике и несколько позднее в США. Однако эпоха ингибиторов 5-АР (5-АРИ) началась после того, как Управление по санитарному надзору за качеством пищевых про-

дуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) одобрило финастерид в качестве препарата для терапии симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП), обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [2].

5-альфа-редуктаза: роль в увеличении объема простаты

В настоящее время изучены три подтипа 5-АР [1]. Наиболее важным для рассматриваемой проблемы является 5-АР 2-го типа, который ингибируется финастеридом. 5-АР 2-го типа локализуется как в эпителии, так и в строме предстательной железы, волосяных фолликулах, молочной железе. 5-АР 1-го типа располагается в печени, коже волосистой части головы, головном мозге, а также присут-

ствует в предстательной железе, преимущественно в эпителиальных клетках. 5-АР 3-го типа продуцируется в основном опухолевыми клетками при развитии гормонрезистентного рака предстательной железы (РПЖ), но обнаруживается и в опухолевых клетках аденокарцином других локализаций, например в легких.

Экспрессия 5-АР при развитии доброкачественного (ДГПЖ) или злокачественного (РПЖ) объемного увеличения простаты хорошо изучена. F.K. Habib и соавт. выявили повышение концентрации 5-АР 2-го типа при ДГПЖ, в то время как уровень 5-АР 1-го типа оставался в нормальных пределах [3]. L.N. Thomas и соавт. отметили повышение активности 5-АР 1-го типа при развитии простатической интраэпителиальной неоплазии и РПЖ, а 5-АР 2-го типа – при ДГПЖ [4].

Все авторы фундаментальных исследований подчеркивают важность селективного влияния на 5-АР 2-го типа, при этом предпочтительно на локализирующиеся в ткани предстательной железы [1–4]. В настоящее время опубликованы работы, в которых сообщается о негативных последствиях подавления 5-АР 1-го типа в печени, таких как нарушение обмена липидов и углеводов [5, 6].

Уровень тестостерона и дигидротестостерона также изучался в фундаментальных исследовани-

ях, посвященных проблеме возрастного объемного увеличения простаты [2, 4]. Установлено, что внутриклеточный и внутритканевый уровень тестостерона и дигидротестостерона был в два раза выше такового в сыворотке крови. Выявлена положительная корреляция между объемом простаты и показателями обоих гормонов в тканях, но не в крови. Был сделан вывод о том, что повышение активности 5-АР 2-го типа играет решающую роль в развитии ДГПЖ, а потому патогенетическое лечение ДГПЖ должно быть направлено на подавление фермента именно данного типа [7, 8].

Монотерапия ингибиторами 5-альфа-редуктазы

Финастерид

После нескольких доклинических исследований на животных молекула МК-906, названная позднее финастеридом, была апробирована на 350 добровольцах в течение года [9]. У здоровых мужчин препарат снизил сывороточный уровень дигидротестостерона на 62%, не повлияв при этом на уровень тестостерона. Внутрипростатическое содержание дигидротестостерона уменьшилось на 93% у мужчин, которым предстояли операции на предстательной железе. В дозе 5 мг финастерид снизил выраженность симптомов по Международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS) на 2,7 балла, увеличил максимальную объемную скорость мочеиспускания на 0,8 мл/с, уменьшил объем простаты на 19% [9]. В течение четырехлетней открытой фазы 186 пациентов продолжили прием препарата, максимальное снижение объема простаты составило 24% от исходного [10].

В другом исследовании 3040 пациентов с ДГПЖ получали финастерид в дозе 5 мг или плацебо в течение четырех лет. Показательно, что даже у пациентов с исходным сравнительно небольшим объемом простаты (30 см³) размеры простаты в группе финастерида уменьши-

лись на 18%, а в группе плацебо увеличились на 14% [11]. Основным преимуществом длительной терапии финастеридом стало снижение риска острой задержки мочеиспускания на 57% и риска оперативного лечения на 55%.

Было показано, что эффект терапии финастеридом наступает позже, чем эффект терапии альфа-адреноблокаторами (альфа-АБ).

В метаанализе шести клинических исследований был сделан вывод о том, что ключевым предиктором эффективности лечения является исходный объем предстательной железы. Финастерид был наиболее эффективен у пациентов с объемом предстательной железы более 40 см³ [12].

Дутастерид

Основным отличием дутастерида от финастерида является способность ингибировать оба подтипа 5-АР [13]. Следует отметить, что исследования дутастерида проводились в то время, когда уже стало известно о преимущественной эффективности 5-АРИ у пациентов с большим объемом предстательной железы. В этой связи лучшие по сравнению с финастеридом результаты применения не свидетельствуют о его большей эффективности [14]. Более того, продолжают накапливаться разрозненные факты, подтверждающие избыточность блокады 5-АР 1-го типа в предстательной железе и других органах и системах (печени, головном мозге, костях) [5, 6].

4325 мужчин с ДГПЖ получали 0,5 мг дутастерида или плацебо в течение более чем двух лет. За это время сывороточный уровень дигидротестостерона снизился на 92%, размер простаты – на 25%, сумма баллов по шкале IPSS – на 4,5, скорость мочеиспускания возросла на 2,2 мл/с, риск развития задержки мочеиспускания уменьшился на 57%, а риск проведения оперативного вмешательства – на 48% [15]. В исследовании включались пациенты с объемом простаты более 30 см³, поэтому для дутастерида были получены данные о более быстром начале действия

у пациентов с исходно большим объемом простаты, что также послужило фундаментом для ошибочного вывода о большей эффективности дутастерида по сравнению с финастеридом [16].

Единственным прямым сравнительным исследованием эффективности обоих 5-АРИ стало исследование EPICS. 1630 пациентов с объемом простаты ≥ 30 см³ в течение года ежедневно получали дутастерид 0,5 мг или финастерид 5 мг. Достоверных различий в отношении объективных показателей (уменьшения объема простаты, снижения выраженности симптомов, частоты нежелательных явлений – НЯ) получено не было [16].

Нежелательные эффекты

Среди самых распространенных НЯ, которые возникали на фоне приема 5-АРИ и отмечались в различных клинических исследованиях, – эректильная дисфункция, снижение либидо, расстройства эякуляции и гинекомастия [17]. В большинстве исследований и метаанализов не было выявлено различий в частоте возникновения данных НЯ в случае с финастеридом и дутастеридом. Однако в ретроспективном анализе S. Kaplan и соавт. было показано, что финастерид в меньшей степени по сравнению с дутастеридом оказывает влияние на половую активность. Так, у 378 мужчин, принимавших 5-АРИ в течение пяти лет, частота эректильной дисфункции, нарушения эякуляции, нарушения либидо, послуживших причиной прекращения лечения, на фоне приема финастерида составила 2,1, 1,8 и 1,4% соответственно, а на фоне приема дутастерида – 5,1, 2,4 и 2,7% соответственно. Кроме того, как показал опрос пациентов, при применении дутастерида гинекомастия встречалась почти в три раза чаще (3,5 против 1,2%) [18].

Исследование EPICS, в котором сравнивались результаты терапии финастеридом и дутастеридом, не выявило столь серьезных отличий [16]. Эректильная дисфункция ре-

гистрировалась в 9 и 8% случаев соответственно, снижение либидо – в 6 и 5% случаев соответственно, расстройства эякуляции и гинекомастия – по 2 и 1% случаев в обеих группах лечения. НЯ, связанные с приемом 5-АРИ, были отмечены в целом у 3% пациентов, принимавших препараты в течение двух лет. Исследование PLESS показало, что пик НЯ в сексуальной сфере приходится на первый год приема финастерида [19]. Сходные тенденции были выявлены и для дутастерида. Несмотря на легкую степень тяжести НЯ в большинстве случаев, все авторы указывают на необходимость обсуждения с пациентом риска нарушений эректильной функции. Это привело к так называемому эффекту ноцебо – пациенты, начинающие прием препарата, и врачи, назначающие препарат, отмечают побочные эффекты, которые они ожидают. При использовании финастерида этого феномена отмечено не было, однако широкое клиническое применение дутастерида уже сопровождалось повышенной частотой выявления нарушений эректильной функции. Сексуальные нарушения могут тереoretически объясняться тем, что дутастерид подавляет оба подтипа 5-АР (это было отмечено в анализе S. Kaplan [18]), однако и эффект ноцебо также может иметь значение. Среди возможных мер профилактики развития сексуальных НЯ на фоне приема 5-АРИ у пациентов, которые заинтересованы в сохранении половой жизни, большинство авторов выделяют следующие [20]:

- 1) тщательно оценивать сексуальный статус до терапии;
- 2) определять уровень тестостерона;
- 3) у гипогонадных пациентов первые месяцы терапии 5-АРИ сочетать с заместительной терапией тестостероном;
- 4) нормогонадным пациентам в течение первых месяцев терапии 5-АРИ рекомендовать принимать ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) по потребности.

Вследствие хорошей переносимости и безопасности 5-АРИ расцени-

ваются как наиболее подходящий и безопасный класс препаратов, который можно назначать пожилым пациентам и больным с ограниченными возможностями в соответствии с классификацией FORTA (Fit FOr The Age). 5-АРИ не оказывают негативного влияния на плотность костной ткани, не влияют на сосудистый тонус, не повышают риск переломов костных тканей, поэтому безопасны у пожилых пациентов [21].

Другие показания к назначению

Одни из показаний к применению 5-АРИ – гематурия и гематоспермия, обусловленные ДГПЖ, однако на сегодняшний день данные литературы недостаточны [22, 23]. Кратковременное предоперационное использование (полтора-два месяца) 5-АРИ перед трансуретральной резекцией простаты широко описано в литературе, ранее нами опубликованы собственные исследования [24]. Как правило, 5-АРИ перед операцией назначаются пациентам с большим (более 80 см³) объемом простаты. Нельзя не отметить, что для открытой аденомэктомии или энуклеации простаты с помощью различных видов энергии предоперационная терапия 5-АРИ не несет вышеуказанных преимуществ. С одной стороны, на фоне применения 5-АРИ повышена вероятность развития фиброза предстательной железы, что будет затруднять выделение тканей, с другой, энуклеация простаты не сопровождается большой кровопотерей. По этим причинам 5-АРИ в подобных случаях рутинно не назначаются [25]. Среди показаний для использования 5-АРИ также описаны профилактика дальнейшего роста простаты (риск суправезикальной ретенции за счет сдавления устьев мочеточников на фоне цистостомического дренажа) на фоне заместительной гормональной терапии, после стентирования простаты и паллиативных малоинвазивных методов лечения для профилактики роста простаты (при объеме простаты после лечения более 40 см³) [26].

Согласно результатам проведенных исследований, в настоящее время недостаточно доказательств для использования 5-АРИ для профилактики ДГПЖ и рака простаты [27].

Влияние ингибиторов 5-альфа-редуктазы на риск развития рака простаты и уровень простатического специфического антигена

Благодаря влиянию на уровень простатического специфического антигена (ПСА) 5-АРИ могут затруднять скрининг РПЖ, поскольку факт приема 5-АРИ нередко не учитывается. При регулярном применении финастерида рекомендуется умножать показатель ПСА в два раза, а после семи лет терапии – в 2,5 раза.

Крупные исследования роли 5-АРИ в профилактике развития РПЖ (PCPT, REDUCE) показали, что длительная терапия 5-АРИ приводит к уменьшению частоты развития высокодифференцированного РПЖ. Например, рак простаты (5–6 баллов по шкале Глисона) был выявлен у 457 из 4368 пациентов, семь лет принимавших финастерид, и 776 из 4692 пациентов группы плацебо. Общее количество случаев РПЖ было также значимо меньше в группе финастерида (803 против 1147) [28, 29]. Небольшой рост случаев выявления РПЖ (8–10 баллов по шкале Глисона) – 90 пациентов в группе 5-АРИ против 53 пациентов в группе плацебо – стал основным препятствием для широкого использования 5-АРИ с целью профилактики РПЖ. Согласно самому распространенному объяснению полученных результатов, выполнение биопсии простаты в группе 5-АРИ у пациентов с меньшими размерами предстательной железы (за счет профилактического приема 5-АРИ) с большей вероятностью приводило к выявлению РПЖ, несмотря на то что у пациентов в группе плацебо объем простаты в среднем был больше. Однако эта гипотеза не объясняет, почему частота обнаружения высокодиф-

ференцированного РПЖ в группе 5-АРИ ниже, чем в группе плацебо. Вторая версия – в исследовании (REDUCE) менялся состав основной и контрольных групп. Так, из контрольной группы выбыло в два раза больше пациентов, чем из основной. Подобная неоднородность групп привела к тому, что к концу исследования в группе 5-АРИ чаще выявлялся низкодифференцированный РПЖ. Результаты исследований были перепроверены FDA, которое нашло оба довода несостоятельными и признало соотношение «польза – риск» недостаточным для использования 5-АРИ по данному показанию. С учетом выявленных фактов была изучена возможность применения 5-АРИ для профилактики высокодифференцированного РПЖ (REDEEM) [30].

С момента проведения перечисленных исследований прошло уже несколько лет, и к настоящему времени опубликованы ретроспективные (post hoc) анализы исходов выявленных РПЖ у пациентов на фоне терапии 5-АРИ. Было показано отсутствие влияния терапии 5-АРИ на пятилетние сроки выживаемости [31]. Сегодня рекомендуется следить за уровнем ПСА у пациентов, постоянно принимающих 5-АРИ, и в случае неоднократного повышения ПСА от наименьшего значения (за весь период терапии 5-АРИ) проводить биопсию простаты для исключения РПЖ [8].

Комбинированная терапия с использованием ингибиторов 5-альфа-редуктазы

...и альфа-адреноблокаторов

Благодаря быстрому началу действия, низкой цене, незначительно выраженным побочным эффектам альфа-АБ признаны препаратами первой линии для клинически значимых расстройств мочеиспускания (более 8 баллов по IPSS) у мужчин с ДГПЖ [7, 8]. Альфа-АБ начали использоваться с начала 1990-х гг. и произвели настоящую революцию в лечении СНМП вследствие ДГПЖ, значимо уменьшив количество оперативных вмешательств по поводу ДГПЖ.

Спустя семь – десять лет широко использования альфа-АБ урологи все чаще стали сталкиваться с двумя феноменами. Во-первых, пациенты с осложнениями заболевания (камнями мочевого пузыря, уретерогидронефрозом и т.д.) стали позже обращаться к врачам, так как качество жизни на фоне регулярного приема альфа-АБ было вполне удовлетворительным. Во-вторых, пациенты старческого возраста (от 80 лет) с большими (более 80 см³) размерами узлов гиперплазии, длительное время принимавшие альфа-АБ, чувствовали себя удовлетворительно. Оперативное лечение обеих категорий пациентов, с одной стороны, было небезопасным и сопровождалось развитием осложнений, а с другой, приводило к длительным госпитализациям, что не осталось без внимания страховых компаний и организаторов здравоохранения.

Одновременно с вышеописанными событиями FDA одобрило финастерид для практического использования. С учетом различных точек приложения финастерида и альфа-АБ, а также отсроченного терапевтического эффекта финастерида практически сразу началось изучение возможностей и преимуществ комбинированной терапии [32]. Высокая стоимость комбинированного лечения не стала камнем преткновения благодаря появлению качественных дженериков. Интересно, что в первых исследованиях по эффективности монотерапии альфа-АБ и 5-АРИ в сравнении с плацебо основными критериями были снижение выраженности симптоматики, определяемое по сумме баллов той или иной шкалы, улучшение качества жизни и различных уродинамических параметров (максимальной скорости потока мочи, давления детрузора). В дальнейших исследованиях в качестве основных критериев уже было выбрано уменьшение частоты хирургического лечения и развития острой задержки мочеиспускания, а также показатели объема простаты.

Таким образом, комбинированная терапия альфа-АБ и 5-АРИ широко

используется уже более 15 лет, а в последние годы стала рассматриваться в качестве первой линии терапии у пациентов с клинически значимыми СНМП вследствие ДГПЖ, объемом предстательной железы более 40 см³ и уровнем ПСА выше 1,5 нг/мл [15].

Первые исследования (VA-COOP, ALFIN, PREDICT) не показали лучшей кумулятивной эффективности комбинации альфа-АБ и 5-АРИ по сравнению как с монотерапией альфа-АБ в отношении симптоматического улучшения (снижения баллов по шкале симптомов, возрастания максимальной скорости потока мочи), так и с монотерапией 5-АРИ в отношении снижения рисков прогрессирования заболевания (уменьшения объемов простаты, частоты задержки мочеиспускания и хирургического лечения). Логично предположить, что причина полученных результатов – небольшая длительность (менее года) указанных исследований [33].

В дальнейшем явные преимущества комбинированной терапии показали два наиболее крупных рандомизированных клинических исследования по комбинированной терапии длительностью от четырех до шести лет (MTOPS, COMBAT) и относительно недавнее исследование (CONDUCT), в котором сравнивалась эффективность раннего начала комбинированной терапии и ее отсроченного назначения в случае прогрессирования заболевания [34]. Был сделан вывод о том, что все преимущества комбинированной терапии можно оценить только при ее продолжительности более года. Различия в среднем объеме простаты в первых двух исследованиях (MTOPS – 36 см³, COMBAT – 55 см³) объясняют разницу в количественных показателях обоих исследований и делают невозможным их прямое сравнение.

С учетом результатов исследований было введено понятие о критериях прогрессирования заболевания. Среди них – уровень симптоматики заболевания (IPSS более 8 баллов), уровень ПСА выше 1,5 нг/мл, объем простаты более 40 см³, скорость

потока мочи ниже 10,4 мл/с и возраст пациента старше 50 лет. При выявлении всех пяти критериев врач-уролог должен проинформировать пациента о повышенном риске развития осложнений [7, 8]. Многочисленные ретроспективные исследования когорт пациентов, которые входили в оба исследования, показали, что исходный объем простаты является наиболее важным критерием, влияющим на риск развития острой задержки мочеиспускания и частоты хирургического лечения [12, 14, 33, 34]. У пациентов с объемом простаты менее 42 см³ преимущества комбинированной терапии над монотерапией альфа-АБ в отношении уменьшения симптоматики по шкале IPSS становятся заметными к 21-му месяцу, у пациентов со средним объемом простаты (42–58 см³) – к шестому месяцу, а с большим (более 58 см³) – к третьему месяцу терапии [34].

В исследовании CONDUCT впервые оценивалась эффективность фиксированной комбинации альфа-АБ и 5-АРИ. Всего в исследовании приняли участие 742 мужчины с суммой баллов по IPSS от 8 до 19 и объемом простаты более 30 см³ [34]. Основная группа с самого начала исследования получала фиксированную комбинацию альфа-АБ и 5-АРИ. Пациенты группы контроля на начальном этапе находились под динамическим наблюдением и получили рекомендации по изменению образа жизни. В дальнейшем, если выраженность симптомов не менялась или ухудшалась, пациентам назначался тамсулозин. За два года исследования в контрольной группе 61% пациентов был переведен на тамсулозин, значит, итоговое сравнение проводилось не с группой монотерапии альфа-АБ, а с группой, которая на 39% состояла из пациентов, соблюдавших рекомендации по изменению образа жизни. Начиная с первого месяца исследования были выявлены статистически достоверные отличия между двумя группами. Это неудивительно, поскольку уже в первых исследованиях, проведенных в 1990-х годах в Японии, было показано, что тамсулозин характери-

зуется быстрым началом действия. Исследование выявило снижение относительного риска прогрессии заболевания на 43% на фоне приема фиксированной комбинации альфа-АБ и 5-АРИ по сравнению с динамическим наблюдением и последующим переводом пациента на монотерапию альфа-АБ.

НЯ в половой сфере обнаруживались в основной группе значительно чаще, чем в группе сравнения, но частота их не возрастала, а носила кумулятивный характер. В исследовании СОМВАТ серьезные НЯ наблюдались менее чем в 1% случаев в каждой группе. Спустя четыре года только 6% больных в группе комбинированной терапии и 4% в группе монотерапии альфа-АБ прекратили принимать препарат вследствие возникновения НЯ в сексуальной сфере [15].

Согласно последним метаанализам, частота эякуляторных расстройств при использовании альфа-АБ в три раза выше, чем на фоне приема 5-АРИ, а проблемы с эрекцией могут оставаться и после отмены 5-АРИ [33]. При комбинации альфа-АБ и 5-АРИ в одном препарате можно ожидать более выраженных нарушений в сексуальной сфере за счет сочетания НЯ, присущих препаратам по отдельности, что затрудняет дифференциальную диагностику [35]. Сложность истинной оценки данной проблемы состоит еще и в том, что в зависимости от сопутствующих заболеваний и возраста у пациентов с СНМП вследствие ДГПЖ возрастает вероятность развития сексуальных нарушений – отношение рисков варьируется от 1,39 до 2,67. В связи с чем в последние годы для правильной оценки вида сексуальных нарушений на фоне комбинированной терапии, а особенно при использовании фиксированной комбинации, рекомендуется разделять пациентов исходя из того или иного нарушения домена сексуальной функции [35]. Это легче сделать в случае раздельного приема альфа-АБ и 5-АРИ, когда есть возможность по очереди отменить препараты и проследить динамику в изменении того или иного компонента сек-

суальной жизни. Таким образом, при назначении комбинированной терапии альфа-АБ и 5-АРИ врачу необходимо обсудить с пациентом возможность развития НЯ в сексуальной сфере и в случае сомнений у пациента провести оценку его половой функции и назначить два отдельных препарата, а не фиксированную комбинацию.

...и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

Несмотря на эффективность 5-АРИ при увеличении простаты, вторичном по отношению к ДГПЖ, их широкое использование, особенно у пациентов, ведущих половую жизнь, в значительной мере ограничено [36]. Пациенты должны быть проинформированы о возможности возникновения эректильной дисфункции на фоне терапии 5-АРИ. Поэтому на начальном этапе целесообразно комбинировать 5-АРИ с препаратами выбора при эректильной дисфункции – ингибиторами ФДЭ-5 по потребности [35]. Использование двух классов препаратов оправдано у пациентов, которые опасаются возникновения НЯ в сексуальной сфере [8]. Тадалафил в дозировке 5 мг получил одобрение FDA и Европейского агентства лекарственных средств и благодаря успешным результатам клинических исследований был включен в качестве монотерапии в рекомендации Европейской ассоциации урологов по ведению пациентов с расстройствами мочеиспускания [8]. В этой связи комбинированное использование финастерид 5 мг и тадалафила 5 мг представляется альтернативой стандартной комбинированной терапии.

В крупном клиническом исследовании по ежедневному приему финастерид 5 мг и тадалафила 5 мг приняли участие 695 пациентов с показателем IPSS более 13 баллов и объемом простаты более 30 см³ [36]. В течение 26 недель пациенты получали комбинацию «плацебо + финастерид 5 мг» или «тадалафил 5 мг + финастерид 5 мг». В группе «плацебо + финастерид» сумма баллов по IPSS

снизилась на 4,5 балла, в группе комбинированного лечения – на 5,5 балла. Показатель МИЭФ не менялся в группе «плацебо + финастерид», что свидетельствует о безопасности препарата в отношении сексуальной сферы. В группе «тадалафил + финастерид» было выявлено значимое улучшение показателя МИЭФ. Исследователи пришли к выводу о том, что данная комбинация показана сексуально активным пациентам при наличии критериев прогрессирования заболевания.

Хотя бы одно НЯ отмечалось у 31% пациентов в группе «тадалафил + финастерид» и у 27% в группе «финастерид + плацебо», подавляющее большинство НЯ были либо легкой, либо средней степени тяжести. Небезынтересно, что частота отмены препаратов была выше в группе «финастерид + плацебо» (2,3 против 1,4%), но разница не достигла статистической достоверности.

Следует подчеркнуть, что комбинация 5-АРИ с ингибитором ФДЭ-5 имеет преимущество у мужчин с эректильной дисфункцией и ДГПЖ. Недостатком комбинации является ее цена. Кроме того, такую комбинацию нельзя рекомендовать в качестве стартовой терапии пациентам с выраженными расстройствами мочеиспускания, поскольку в таких случаях показаны альфа-АБ. Возможно, первичная комбинированная терапия (альфа-АБ + 5-АРИ) на протяжении шести – восьми месяцев может быть в последующем заменена на комбинацию «5-АРИ + ингибитор ФДЭ-5», либо к ней можно добавить любой препарат из группы ингибиторов ФДЭ-5 по потребности.

...и препаратов тестостерона

Общеизвестно, что ДГПЖ является андрогензависимым заболеванием, в основе которого лежит нарушение обмена тестостерона, а в особенности его метаболита дигидротестостерона, необходимого для нормального развития простаты. Как правило, у мужчин с нормальным уровнем тестостерона простата имеет небольшие размеры. По

результатам популяционных исследований, пониженный уровень тестостерона ассоциируется с возрастом. Распространенность ДГПЖ также увеличивается с возрастом, однако ошибочно считать, что эти состояния сопутствуют друг другу. Так, у пациентов с ДГПЖ может отмечаться нормальный уровень тестостерона и дигидротестостерона, и наоборот, у пациентов с возрастным андрогенным дефицитом может быть нормальный объем простаты. Популярная в последние годы заместительная терапия тестостероном у мужчин с возрастным андрогенным дефицитом приводит к росту простаты в размерах и увеличению уровня сывороточного ПСА. Для профилактики роста и прогрессирования ДГПЖ у мужчин, находящихся на заместительной терапии тестостероном, также используются 5-АРИ. Традиционно СНМП вследствие ДГПЖ считаются противопоказанием к заместительной терапии тестостероном, поэтому отсутствуют качественные исследования, посвященные изучению эффективности «простатопротективной» терапии 5-АРИ на фоне терапии тестостероном [37].

В 2004 г. J.K. Amory и соавт. определили влияние комбинации тестостерона и финастерида на плотность костной ткани, а заодно оценили безопасность такой терапии для предстательной железы [38]. В исследование были включены 70 мужчин в возрасте от 65 лет и старше с уровнем тестостерона менее 12,1 нмоль/л, которые были рандомизированы на получение одного из вариантов лечения в течение 36 месяцев. Одна группа получала инъекции тестостерона (200 мг раз в две недели) и плацебо перорально, вторая группа пациентов – инъекции тестостерона (200 мг раз в две недели) и 5 мг финастерида перорально, третья группа – инъекции плацебо и плацебо перорально. В течение всего времени исследования отслеживались общий уровень тестостерона, дигидротестостерона, ПСА и объем простаты. Спустя 36 месяцев уровень ПСА в группе заместительной терапии тестостероном вырос на 40%, в группе

заместительной терапии тестостероном и финастерида – только на 10%, что может объясняться естественным прогрессированием заболевания. Аналогичная тенденция отмечена и для объема простаты. Уровень тестостерона вернулся к нормальным показателям в обеих группах. Авторы сделали вывод о целесообразности комбинации 5-АРИ с заместительной терапией тестостероном у мужчин, которые имеют для нее показания. Использование 5-АРИ позволяет снизить риск увеличения объема простаты, роста ПСА и прогрессии СНМП вследствие ДГПЖ. Однако, несмотря на то что результаты исследования были получены более десяти лет назад, такая комбинация до сих пор не может быть официально рекомендована, хотя она применяется на практике.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов по лечению гипогонадизма (2016), сильно выраженные СНМП вследствие ДГПЖ остаются противопоказанием для заместительной терапии тестостероном. Вопрос о сравнительной эффективности финастерида и дутастерида в комбинации с тестостероном, как и множество других вопросов, остается открытым и требует проведения дополнительных исследований, которые станут возможными после того, как эксперты разрешат проводить заместительную терапию тестостероном при СНМП, обусловленных ДГПЖ.

Заключение

У мужчин с СНМП вследствие ДГПЖ постоянная терапия 5-АРИ уменьшает объем простаты на 25%, увеличивает максимальную скорость мочеиспускания на 1–3 мл/с, снижает показатель IPSS на два – пять баллов. Однако данная терапия оправдана только у пациентов с объемом простаты более 30–40 см³. Чем больше объем простаты, тем выраженнее эффект от приема 5-АРИ. В целом для получения клинически значимого эффекта длительность приема 5-АРИ должна составлять не менее года. Несмотря на большое

урология

количество публикаций об одинаковой клинической эффективности и безопасности финастериды и дутастерида, некоторые статьи свидетельствуют о нецелесообразности дополнительной блокады 5-АР 1-го типа, особенно вне предстательной железы. Несмотря на отсутствие результатов клинических исследований, врачи и пациенты должны быть информированы о потенциальной возможности нарушения обмена веществ в печени на фоне ингибирования 5-АР 1-го типа.

5-АРИ безопасны для приема в пожилом и старческом возрасте. Потенциальные значимые с клинической точки зрения НЯ связаны с нарушениями эрекции, эякуляции и потерей либидо. Фиксированная комбинация аль-

фа-АБ и 5-АРИ – самая небезопасная ввиду суммирования частоты НЯ, присущих обоим классам препаратов. В реальной клинической практике пациентам, которым важно сохранить половую функцию, можно рекомендовать комбинацию 5-АРИ с ингибиторами ФДЭ-5 по потребности или на постоянной основе.

Согласно результатам клинических исследований, постоянный прием 5-АРИ приводит к снижению частоты возникновения рака простаты на 25%. В то же время у отдельных пациентов возрастает риск обнаружения низкодифференцированного рака простаты, что в целом делает нецелесообразным популяционный прием 5-АРИ для химиопрофилактики рака простаты. Применение 5-АРИ

способствует уменьшению уровня ПСА, поэтому постоянный прием 5-АРИ должен сопровождаться мониторингом ПСА и при двукратно задокументированном росте ПСА от наименьшего за время терапии проводят биопсию простаты.

Комбинация 5-АРИ с альфа-АБ характеризуется быстрым началом действия и более эффективна по сравнению с любой монотерапией СНМП вследствие ДГПЖ. После восьми месяцев комбинированной терапии 5-АРИ и альфа-АБ относительное снижение риска оперативного лечения достигает 66%. При наличии критериев прогрессирования заболевания комбинированная терапия является методом выбора, но необходимо понимать, что она оправдана при постоянном применении.

Литература

1. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases // *Adv. Urol.* 2012. Vol. 2012. ID 530121.
2. Marks L.S. 5-alpha-reductase: history and clinical importance // *Rev. Urol.* 2004. № 6. Suppl. 9. P. S11–21.
3. Habib F.K., Ross M., Bayne C.W. et al. The localisation and expression of 5 alpha-reductase types I and II mRNAs in human hyperplastic prostate and in prostate primary cultures // *J. Endocrinol.* 1998. Vol. 156. № 3. P. 509–517.
4. Thomas L.N., Douglas R.C., Lazier C.B. et al. Type 1 and type 2 5-alpha reductase expression in the development and progression of prostate cancer // *Eur. Urol.* 2008. Vol. 53. № 2. P. 244–252.
5. Upreti R., Hughes K.A., Livingstone D.W. et al. 5alpha-reductase type 1 modulates insulin sensitivity in men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. № 8. P. E1397–E1406.
6. Hazlehurst J.M., Oprescu A.I., Nikolaou N. et al. Dual-5alpha-reductase inhibition promotes hepatic lipid accumulation in man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101. № 1. P. 103–113.
7. McVary K.T., Roehrborn C.G., Avins A.L. et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2011. Vol. 185. № 5. P. 1793–1803.
8. Oelke M., Bachmann A., Descalzeaud A. et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction // *Eur. Urol.* 2013. Vol. 64. № 1. P. 118–140.
9. Tacklind J., Fink H.A., Macdonald R. et al. Finasteride for benign prostatic hyperplasia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 10. CD006015.
10. Hudson P.B., Boake R., Trachtenberg J. et al. Efficacy of finasteride is maintained in patients with benign prostatic hyperplasia treated for 5 years. The North American Finasteride Study Group // *Urology.* 1999. Vol. 53. № 4. P. 690–695.
11. McConnell J.D., Bruskewitz R., Walsh P. et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. № 9. P. 557–563.
12. Boyle P., Gould A.L., Roehrborn C.G. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: metaanalysis of randomized clinical trials // *Urology.* 1996. Vol. 48. № 3. P. 398–405.
13. Roehrborn C.G., Marks L.S., Fenter T. et al. Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia // *Urology.* 2004. Vol. 63. № 4. P. 709–715.
14. Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J. et al. The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study // *Eur. Urol.* 2009. Vol. 55. № 2. P. 461–471.
15. Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J. et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study // *Eur. Urol.* 2010. Vol. 57. № 1. P. 123–131.
16. Nickel J.C., Gilling P., Tammela T.L. et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS) // *BJU Int.* 2011. Vol. 108. № 3. P. 388–394.
17. Traish A.M., Hassani J., Guay A.T. et al. Adverse side effects of 5alpha-reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients // *J. Sex. Med.* 2011. Vol. 8. № 3. P. 872–884.
18. Kaplan S.A., Chung D.E., Lee R.K. et al. A 5-year retrospective analysis of 5alpha-reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side

УРОЛОГ ЗНАЕТ, О ЧЕМ МОЛЧАТ МУЖЧИНЫ

10 ЛЕТ

ЗАБОТИМСЯ О МУЖСКОМ ЗДОРОВЬЕ¹



РУ ЛС-001633

РУ ЛС-000133

ВЕРНЫЙ КУРС
НА МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ^{2,3}

SANOFI

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФОКУСИН®

Регистрационный номер: ЛС-001633. Торговое название препарата: Фокусин®. Международное непатентованное название: тамсулозин. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением. Активное вещество: тамсулозина гидрохлорид 0,4 мг. Показания: лечение функциональных расстройств при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; ортостатическая гипотензия (в т.ч. в анамнезе); выраженная печеночная недостаточность; возраст до 18 лет. С осторожностью: хроническая почечная недостаточность (со снижением клиренса креатинина ниже 10 мл/мин); артериальная гипотензия (в т.ч. ортостатическая); запланированная операция по поводу катаракты; при совместном использовании с мощными или умеренно активными ингибиторами изофермента CYP3A4. Побочные действия: см. полную инструкцию по применению. Указаны часто и нечасто встречающиеся: головокружение, головная боль, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, ринит, кожная сыпь, зуд, крапивница, астенический синдром. 09.08.2017.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕНЕСТЕР®

Регистрационный номер: ЛС-000133. Торговое название препарата: Пенестер®. Международное непатентованное название: финастерид. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Активное вещество: финастерид 5 мг. Показания: лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и профилактика урологических осложнений с целью снижения риска острой задержки мочи, снижения риска необходимости проведения хирургических вмешательств, в том числе трансуретральной резекции простаты и простатэктомии. Лечение с целью уменьшения размеров увеличенной предстательной железы, улучшения мочеиспускания и уменьшения выраженности симптомов, связанных с ДГПЖ. В сочетании с доксазозином для снижения риска прогрессирования симптомов, связанных с ДГПЖ. Противопоказания: повышенная чувствительность к финастериду и/или другим компонентам препарата; возраст до 18 лет; беременность и применение препарата у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозы/галактозы. С осторожностью: пациентам с большим объемом остаточной мочи и/или существенно сниженной скоростью мочеиспускания; пациентам с печеночной недостаточностью; лицам пожилого возраста. Побочные действия: см. полную инструкцию по применению. Указаны часто и нечасто встречающиеся: снижение либидо, кожная сыпь, нарушение сексуальной функции, нарушение эякуляции, уменьшение объема эякулята, увеличение грудных желез, болезненность в области грудных желез. 09.08.2017.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению

1. Регистрационное удостоверение препарата Фокусин®: ЛС-001633 http://grfs.rosminzdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx?routingGuid=73a9d4ae-d580-472c-82cd-e4d5f4a958ee&t= (дата последнего обращения 30.03.2017).
2. Инструкция по применению лекарственного препарата Фокусин® для медицинского применения от 09.08.2017.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата Пенестер® для медицинского применения от 09.08.2017.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22, тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru

- effects and breast complications than dutasteride // *Int. J. Clin. Pract.* 2012. Vol. 66. № 11. P. 1052–1055.
19. *Wessells H., Roy J., Bannow J. et al.* Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia // *Urology*. 2003. Vol. 61. № 3. P. 579–584.
 20. *La Torre A., Giupponi G., Duffy D. et al.* Sexual dysfunction related to drugs: a critical review. Part V: α -blocker and 5-ARI drugs // *Pharmacopsychiatry*. 2016. Vol. 49. № 1. P. 3–13.
 21. *Oelke M., Becher K., Castro-Diaz D. et al.* Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014) // *Age Ageing*. 2015. Vol. 44. № 5. P. 745–755.
 22. *Foley S.J., Soloman L.Z., Wedderburn A.W. et al.* A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride // *J. Urol.* 2000. Vol. 163. № 2. P. 496–498.
 23. *Badawy A.A., Abdelhafez A.A., Abuzeid A.M.* Finasteride for treatment of refractory hemospermia: prospective placebo-controlled study // *Int. Urol. Nephrol.* 2012. Vol. 44. № 2. P. 371–375.
 24. *Мартов А.Г., Ергаков Д.В.* Использование дутастерида перед планируемой трансуретральной резекцией простаты больших размеров // *Урология*. 2008. № 4. С. 46–52.
 25. *Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Андронов А.С., Байков Н.А.* Трансуретральная электроэнуклеация доброкачественной гиперплазии простаты // *Урология*. 2014. № 5. С. 95–101.
 26. *Ергаков Д.В., Мартов А.Г.* Современный взгляд на консервативную терапию симптомов нижних мочевых путей у мужчин // *Урология*. 2015. № 5. С. 97–103.
 27. *Preston M.A., Wilson K.M., Markt S.C. et al.* 5 α -reductase inhibitors and risk of high-grade or lethal prostate cancer // *JAMA Intern. Med.* 2014. Vol. 174. № 8. P. 1301–1307.
 28. *Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. et al.* The influence of finasteride on the development of prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 3. P. 215–224.
 29. *Andriole G.L., Bostwick D.G., Brawley O.W. et al.* Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 13. P. 1192–1202.
 30. *Fleshner N.E., Lucia M.S., Egerdie B. et al.* Dutasteride in localized prostate cancer management: the REDEEM randomized, double-blind, placebocontrolled trial // *Lancet*. 2012. Vol. 379. № 9821. P. 1103–1111.
 31. *Unger J.M., Till C., Thompson I.M. Jr. et al.* Long-term consequences of finasteride vs placebo in the prostate cancer prevention trial // *J. Natl. Cancer Inst.* 2016. Vol. 108. № 12. ID djw168.
 32. *McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M. et al.* The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 25. P. 2387–2398.
 33. *Füllhase C., Chapple C., Cornu J.N. et al.* Systematic review of combination drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms // *Eur. Urol.* 2013. Vol. 64. № 2. P. 228–243.
 34. *Roehrborn C.G., Oyarzabal Perez I., Roos E.P. et al.* Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naïve men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results // *BJU Int.* 2015. Vol. 116. № 3. P. 450–459.
 35. *Gacci M., Ficarra V., Sebastianelli A. et al.* Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis // *J. Sex. Med.* 2014. Vol. 11. № 6. P. 1554–1566.
 36. *Glina S., Roehrborn C.G., Esen A. et al.* Sexual function in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia: results of a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tadalafil coadministered with finasteride // *J. Sex. Med.* 2015. Vol. 12. № 1. P. 129–138.
 37. *Nickel J.C., Carson C.C.* Testosterone supplementation in hypogonadal men on 5-ARI therapy // *Sex. Med. Rev.* 2014. Vol. 2. № 2. P. 75–78.
 38. *Amory J.K., Watts N.B., Easley K.A. et al.* Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 2. P. 503–510.

Pathogenic Therapy of Benign Volumetric Increase of the Prostate on the Background of Its Transition Zone Hyperplasia

A.G. Martov, D.V. Yergakov

City Clinical Hospital named after D.D. Pletnyov, Moscow

State Scientific Center of Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Moscow

Contact person: Dmitry Valentinovich Yergakov, dergakov@mail.ru

The article presents new data on monotherapy of 5-alpha-reductase inhibitors and combined treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. Provided critical analysis of recent publications on conservative therapy with alpha-blockers, inhibitors of 5-alpha-reductase, possible combinations of drugs. Analyzed data on these drugs safety profiles.

Key words: lower urinary tract symptoms, alpha-blockers, 5-alpha-reductase inhibitors, combined therapy

ВКЛЮЧИ ЗЕЛЕНЫЙ!



ДЛЯ БЫСТРОГО ОБЛЕГЧЕНИЯ ДИЗУРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ^{2,3}:

- Тамсулозин от Берлин-Хеми/А. Менарини
- Европейское качество по доступной цене!⁴
- Упаковки по 30 и 100 капсул = 30 или 100 дней непрерывной терапии
- 1 капсула в сутки²

1. Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р "Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи" 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Профлосин[®] от 13.10.2016

3. Akin Y et al. // International Urology and Nephrology, 2013 Vol. 45, Issue 1, pp 45-51.

4. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 27.09.2016) (Электронный ресурс) - URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения 27.09.2016)

Показания к применению. Лечение дизурических расстройств при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). **Способ применения и дозы.** Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки после завтрака или первого приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Капсулу нельзя делить на части или разламывать, так как это может повлиять на скорость высвобождения действующего вещества. Учитывая прогрессирующий характер заболевания, симптоматическая терапия может проводиться длительно. Длительность лечения определяет врач.

Побочное действие. Возможные побочные эффекты при применении препарата приведены ниже по нисходящей частоте возникновения: часто (<1/10, ≥1/100), нечасто (<1/1000, ≥1/10000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту не представляется возможным), включая отдельные сообщения. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение; нечасто – головная боль; редко – обморочные состояния. Нарушения со стороны органа зрения: частота неизвестна – нечеткость зрения, нарушения зрения. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – ощущение сердцебиения, ортостатическая гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и органов средостения: нечасто – ринит; частота неизвестна – эпистаксис (новое кровотечение). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – запор, диарея, тошнота, рвота; частота неизвестна – сухость во рту. Нарушения со стороны репродуктивной системы: часто – нарушения эякуляции, ретроградная эякуляция, очень редко – приапизм. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь, кожный зуд, крапивница; редко – ангионевротический отек; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона; частота неизвестна – многоформная эритема, эксфолиативный дерматит. Общие нарушения: нечасто – астения. В ходе пострегистрационных наблюдений были зарегистрированы случаи развития синдрома интраоперационной нестабильности радужной оболочки глаза (синдром узкого зрачка) при операции по поводу катаракты или глаукомы у пациентов, принимавших тамсулозин. Опыт постмаркетингового применения: в дополнение к перечисленным выше побочным эффектам на фоне применения тамсулозина были зарегистрированы отдельные случаи фибрилляции предсердий, нарушения ритма сердца, тахикардии и диспноэ. Поскольку данные спонтанные сообщения поступали после выхода препарата на рынок по всему миру, не представляется возможным с достаточной степенью надежности оценить частоту развития данных явлений и их связь с применением тамсулозина.

Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>
Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению от 13.10.2016. RU_PROF_02_2016_Print утверждено 31.10.2016



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Простамол® Уно

пальмы ползучей плодов экстракт

1

КАПСУЛА в день¹

2

ПОКАЗАНИЯ

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы¹
- хронический простатит^{1*}

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ
ТЕРАПИИ

НЕ ОГРАНИЧЕНА¹



Одобрено
Российским обществом
урологов²

**Патогенетическое
действие¹**

* Для устранения дизурических симптомов при хроническом простатите

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Простамол® Уно от 16.06.2014

2. Письмо Председателя РОУ Аляева Ю.Г. от 27.11.2015

Простамол® Уно; МНН Пальмы ползучей плодов экстракт; Лекарственная форма: капсулы; Показания к применению: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (I и II стадии); Устранение дизурических симптомов (расстройство мочеиспускания, ночная поллакиурия, болевой синдром и др.) при хроническом простатите. Противопоказания: Индивидуальная непереносимость компонентов препарата. Способ применения Препарат Простамол® Уно применяют по 1 капсуле (320 мг) 1 раз в сутки в одно и то же время, после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Длительность курса лечения не ограничена по времени. Рекомендуемая продолжительность курса терапии – не менее трех месяцев. Побочное действие: Возможны аллергические реакции на компоненты препарата. В редких случаях – дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, изжога (при приеме натощак). Условие отпуска из аптек: без рецепта.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению от 16.06.14. RU_PROS_07_2016_Print утверждено 31.10.2016



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ