

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

37  
2013

*урология и  
нефрология №4*

## Актуальное интервью

**Профессор А.Г. АЛЯЕВ об инновациях в области диагностики и лечения урологических заболеваний**

## Лекции для врачей

**Возможности антимикробной терапии инфекций, ассоциированных с образованием биопленок**

## Клинические исследования

**Новые данные по эффективности применения сунитиниба у больных метастатическим раком почки**

**Иммуномодуляторы в комбинированной терапии цистита, пиелонефрита, хронического простатита**

## Медицинский форум

**Варденафил в форме орально диспергируемых таблеток: фармакокинетические преимущества и удобство использования**

**VIII Всероссийская  
научно-практическая конференция**

# «Рациональная фармакотерапия в УРОЛОГИИ – 2014»

**13–14 февраля 2014 года**

**Москва, гостиница «Холидей Инн Москва Сокольники», ул. Русаковская, 24**

## В программе конференции:

### 13 февраля, четверг

- Симпозиум Европейского общества инфекций в урологии (Truls Erik Bjerklund Johansen, Kurt Naber, Florian Wagenlehner, Magnus Grabe)
- Обсуждение изменений в Европейском руководстве по урогенитальным инфекциям 2014 г.
- Обсуждение Российских национальных рекомендаций «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» 2014 г.
- Уросепсис и уретральный катетер, стент, нефростомы
- Острый пиелонефрит или синдром системной воспалительной реакции?
- Биофильм-инфекции в урологии
- Антимикробная резистентность уропатогенов, угроза не только для урологов!
- Принципы антимикробной политики в стационаре
- Принципы разработки формуляра лекарственных средств для урологических заболеваний
- Концепция выбора антимикробных препаратов в амбулаторной практике, учитывая теорию «сопутствующего ущерба»
- Альтернативные методы лечения инфекции мочевых путей
- Принципы антимикробной профилактики урологических заболеваний
- Дозирование антимикробных препаратов в условиях полирезистентных

возбудителей урогенитальной инфекции. Различия в дозировании внутри одной группы антибиотиков

- Рецидивирующая инфекция мочевых путей – вакцины и/или антибиотики?
- Роль врожденного иммунного ответа слизистых при рецидивирующей инфекции мочевых путей. Роль вакцинотерапии и вакцинопрофилактики
- Роль инфекций, передаваемых половым путем, для урологической инфекции

### 14 февраля, пятница

- Симпозиум по синдрому хронической тазовой боли
- Фитотерапия в урологии
- Камнеизгоняющая терапия
- Метафилактика мочекаменной болезни
- Фармакоэкономика лекарственной терапии урологических заболеваний
- Фармакотерапия эректильной дисфункции и преждевременной эякуляции
- Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа на сперматогенез
- Расстройства мочеиспускания, возможности фармакотерапии
- Андрогендефицитные состояния
- Антисептики, дезинфектанты и внутрибольничная инфекция
- Нежелательные побочные действия лекарственных препаратов
- Оригинальные лекарственные средства и генерики

## В работе конференции примут участие зарубежные профессора:

председатель Европейского общества инфекции в урологии (ESIU) профессор **Truls Erik Bjerklund Johansen**, председатель комиссии по урологической инфекции Международного общества по химиотерапии и инфекции (ISC) профессор **Florian Wagenlehner**, члены Правления ESIU профессор **Magnus Grabe** и профессор **Kurt Naber**.

## Организаторы конференции:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Научно-исследовательский институт урологии» МЗ РФ
- Российское общество урологов

## Оргкомитет:

ФГБУ «НИИ урологии», 105425, Москва,  
3-я Парковая ул., д. 51  
Тел.: **(499) 367-17-17; 367-75-87**

**Размещение тезисов.** Прием тезисов до 2 декабря 2014 года по адресу: medforum2008@mail.ru.

Информация об условиях публикации тезисов на сайте НИИ урологии [www.uro.ru](http://www.uro.ru)

**Условия участия.** Участие для врачей бесплатное. Регистрация участников конференции на сайте [www.uro.ru](http://www.uro.ru).  
Окончание online-регистрации – 10 февраля 2014 г.

По вопросам участия в выставочной экспозиции и спонсорской поддержки обращаться в компанию «Медфорум».  
Телефон: **(495) 234-07-34**, доб. **119**, e-mail: [interconf@webmed.ru](mailto:interconf@webmed.ru)

## Генеральный информационный спонсор:



## Информационные спонсоры:



## Организатор выставочной экспозиции:



Эффективная  
фармакотерапия. 37/2013.  
Урология и нефрология. № 4

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:

докт. мед. наук, проф. В.В. АЛЕКСЕЕВ

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

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. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Урология и нефрология»:

О.И. АПОЛИХИН,

В.В. БОРИСОВ, А.З. ВИНАРОВ,

С.П. ДАРЕНКОВ, Т.И. ДЕРЕВЯНКО,

А.А. КАМАЛОВ, В.А. КОВАЛЕВ,

М.И. КОГАН, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО,

Р.С. КОЗЛОВ, Б.К. КОМЯКОВ,

К.Л. ЛОКШИН, Н.А. ЛОПАТКИН,

О.Б. ЛОРАН, А.М. МИЛЛЕР,

А.Г. МАРТОВ, Т.С. ПЕРЕПАНОВА,

С.Б. ПЕТРОВ, Д.Ю. ПУШКАРЬ,

В.В. РАФАЛЬСКИЙ, И.В. ЧЕРНЫШЕВ

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Урология и нефрология»

Т. ФАЛЕЕВА (med1@webmed.ru)

Шеф-редактор О. ПАРПАРА

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Журналист А. ЛОЗОВСКАЯ

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер А. ВАСЮК

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж: 8500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

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.efjtj.ru](http://www.efjtj.ru).

# Содержание

## Люди. События. Даты

Профессор Ю.Г. АЛЯЕВ: «Инновации в области лечения и диагностики урологических заболеваний – главная тема предстоящего конгресса Российского общества урологов» 4

Международная конференция «Урогенитальные инфекции и туберкулез»  
Мочеполовой туберкулез: великий мистификатор не сдает позиций 8

## Клиническая практика

Е.В. КУЛЬЧАВЕНЯ, В.Т. ХОМЯКОВ, Е.В. БРИЖАТЮК, А.В. ОСАДЧИЙ,  
О.П. ШВЕЦОВА  
Случай свищевой формы туберкулеза предстательной железы 12  
Рекомендации на основании данных НИИ уронефрологии  
и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.  
Медикаментозная терапия больных аденомой предстательной железы 16

## Лекции для врачей

Т.С. ПЕРЕПАНОВА  
Значение инфекций, обусловленных образованием биопленок,  
в урологической практике 18  
Е.А. СУЛТАНОВА, Е.В. ШПОТЬ  
Применение препарата Полиоксидоний в лечении урологических заболеваний 28

## Клинические исследования

А.А. КЛИМЕНКО, С.А. ИВАНОВ  
Анализ осложнений, возникающих при лечении распространенного  
рака почки сунитинибом, и их коррекция 36  
Я.Д. КАН  
Применение препарата Галавит в лечении больных доброкачественной  
гиперплазией простаты и хроническим простатитом 42  
А.Ю. ЦУКАНОВ  
Эффективность и безопасность приема дженерика толтеролина (Уротол)  
в лечении пациентов с гиперактивным мочевым пузырем 50

## Медицинский форум

IX конгресс «Мужское здоровье»  
Сателлитный симпозиум компании «Байер»  
Формула успешного секса для современного мужчины 56  
Научно-практическая конференция «Современная стратегия ведения  
пациентов с инфекциями нижних мочевыводящих путей»  
Актуальные вопросы диагностики и антибактериальной терапии инфекций  
мочевых путей 64

**Editor-in-chief**

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

**Executive editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.V. ALEKSEYEV, MD, DMSci, Prof.

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

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

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

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

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

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

**Editorial Council**

O.I. APOLIKHIN, V.V. BORISOV,

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

T.I. DEREVYANKO,

A.A. KAMALOV, V.A. KOVALEV,

M.I. KOGAN, S.Yu. KALINCHENKO,

R.S. KOZLOV, B.K. KOMYAKOV,

K.L. LOKSHIN, N.A. LOPATKIN,

O.B. LORAN, A.M. MILLER,

A.G. MARTOV, T.S. PEREPANOVA,

S.B. PETROV, D.Yu. PUSHKAR,

V.V. RAFALSKY, A.Z. VINAROV

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

**General manager**

A. SINICHKIN

**Advertising manager**

T. FALEYEVA

med1@webmed.ru

**Managing editor**

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

# Contents

## People. The events. Date

Professor Yu.G. ALYAYEV: 'Innovative methods of diagnosis and treatment of urological diseases is a main topic of forthcoming Congress of Russian Society of Urology' 4

International Conference 'Urogenital infections and tuberculosis'  
Urogenital tuberculosis: great mystifier stands his ground 8

## Clinical practice

Ye.V. KULCHAVENYA, V.T. KHOMYAKOV, Ye.V. BRIZHATYUK,  
A.V. OSADCHY, O.P. SHVETSOVA  
Tuberculous prostatic fistula: a case report 12

Guidelines based on the data of the Research Institute of Uronephrology  
and Human Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State  
Medical University. Drug therapy for prostatic hyperplasia 16

## Clinical lecture

T.S. PEREPANOVA  
The value of infections with the formation of biofilms in urology 18

Ye.A. SULTANOVA, Ye.V. SHPOT  
Polyoxidonium in the treatment of urological diseases 28

## Clinical trials

A.A. KLIMENKO, S.A. IVANOV  
Analysis of complications arising from treatment of advanced kidney  
cancer sunitinib and their correction 36

Ya.D. KAN  
Use of Galavit in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia  
and chronic prostatitis 42

A.Yu. TSUKANOV  
The efficacy and safety of generic tolterodine (Urotol) in the treatment  
of patients with overactive bladder 50

## Medical forum

*IX Congress Men's Health*  
*Satellite Symposium sponsored by Bayer*  
Successful sex formula for contemporary man 56

*Research-to-practice conference 'Current approach to management of patients  
with lower urinary tract infections'*  
Actual issues of diagnosis and antibacterial therapy of urinary tract infections 64



# VIII конференция Российского диализного общества

**20–24 ноября 2013 года**

**Место проведения:**

20–21 ноября: гостиница «Холидей Инн Сокольники», Москва, ул. Русаковская, д. 24.

22–24 ноября: Центральный дом ученых, Москва, ул. Пречистенка, д. 16.

Начало конференции – 9:00.

В рамках конференции состоится XII международная школа-семинар постоянного медицинского образования (СМЕ) и рабочие встречи «Meet expert» при поддержке ISN GO и ERA-EDTA с участием выдающихся мировых нефрологов: Т. Вашараджани (США), А. Левин (Канада), А. Растегар (США), П. Ронко (Франция), Р. Сервера (Испания), Г. Спасовски (Македония), М. Тонелли (Канада), Дж. Фили (Великобритания).

По завершении конференции состоится обучающий курс по интервенционной нефрологии (проводит Т. Вашараджани, США) в рамках программы «Нефрологические посольства» ISN GO.

**В программе конференции:**

вопросы патофизиологии, клиники и лечения гломерулярных болезней, паранеопластические нефропатии, катастрофический антифосфолипидный синдром и АФС-нефропатия, эпидемиология и факторы риска ХБП, проблемы сердечно-сосудистой патологии, анемии и костно-минеральных нарушений при ХБП, современные аспекты гемодиализа и перитонеального диализа и интервенционной нефрологии, новые стратегии иммуносупрессии у реципиентов почечного трансплантата, проблемы применения генерических препаратов.

Предварительная регистрация участников  
на сайте **[www.nephro.ru](http://www.nephro.ru)** в рубрике «Конференции».  
**e-mail: [rosdialysis@mail.ru](mailto:rosdialysis@mail.ru)**



# Профессор Ю.Г. АЛЯЕВ: «Инновации в области лечения и диагностики урологических заболеваний – главная тема предстоящего конгресса Российского общества урологов»



*XIII конгресс Российского общества урологов пройдет в Москве с 6 по 8 ноября и соберет более 1000 специалистов из России, ближнего и дальнего зарубежья. По какому принципу формировалась научная программа конгресса? Что нового появилось в последнее время в диагностике и лечении урологических заболеваний? Как реализуются основные направления деятельности Российского общества урологов? Об этом – в беседе с председателем Российского общества урологов, заведующим кафедрой урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, членом-корреспондентом РАМН, профессором, доктором медицинских наук Юрием Геннадьевичем АЛЯЕВЫМ.*

**– Год назад Вы стали председателем Российского общества урологов. Что удалось сделать за это время?**

– Мы начали перерегистрацию членов общества, запустили сайт Российского общества урологов, стали развивать дистанционное образование. Современные методы обучения через Интернет в последнее время приобретают все большую популярность, поскольку, к сожалению, не у всех

специалистов есть возможность посещать курсы повышения квалификации. Первый специальный образовательный модуль по гематурии, созданный при участии Российского общества урологов, уже доступен всем желающим.

Еще одно направление нашей деятельности – регулярное проведение в регионах научно-практических конференций. Так, в июне в 20 городах России почти одновременно прошла конференция по вопросам



## Актуальное интервью

ведения пациентов с инфекциями нижних мочевыводящих путей. В планах у нас организация подобного мероприятия для терапевтов. Дело в том, что наши пациенты, как правило, сначала обращаются к врачам первичного звена. И не всегда терапевты могут своевременно определить, что высокая температура, например, вызвана острым обструктивным пиелонефритом, неправильное лечение которого чревато тяжелыми осложнениями. Во избежание таких ситуаций мы стараемся активно сотрудничать с терапевтами и врачами общей практики.

**– В настоящее время все больше говорят о необходимости оказания больным комплексной междисциплинарной помощи...**

– Действительно, очень часто при диагностике и определении стратегии ведения больных возникают ситуации, когда врачам разных специальностей необходимо действовать сообща. Это побудило нас создать руководство «Интегративная урология», предназначенное как раз для урологов и врачей смежных специальностей – хирургов, нефрологов, акушеров-гинекологов, неврологов, эндокринологов, онкологов, дерматовенерологов. В книге сделан акцент именно на междисциплинарных аспектах эпидемиологии, этиологии, патогенеза, клинических проявлений и основных методов лечения наиболее социально значимых заболеваний в урологии. За последнее время под эгидой Российского общества урологов была подготовлена еще одна книга – иллюстрированное пособие, которое призвано в наглядной форме ознакомить наших коллег с современными подходами к диагностике и лечению урологических заболеваний. Мы надеемся, что все члены Российского общества урологов смогут бесплатно получить эти издания на предстоящем конгрессе.

**– Можно сказать, что конгресс подытожит работу Российского общества урологов за этот год. Какие нововведения ждут участников мероприятия?**

– Раньше конгрессы и пленумы Российского общества урологов были в большей степени ориентированы на обсуждение проблем, касающихся диагностики и лечения конкретных заболеваний. Конечно, в этом году мы также планируем обсуждать практические вопросы, связанные с ведением пациентов с мочекаменной болезнью, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, раком предстательной железы, почки и мочевого пузыря и др. Однако значительное внимание в научной программе конгресса будет уделено достижениям фундаментальной науки. Кроме того, будут рассмотрены образовательные и правовые аспекты урологии в России, такие как организация непрерывного образования врачей, проблемы аттестации специалистов, преимущества дистанционного об-

разования, критерии оценки научной деятельности и т.д. В рамках конгресса также состоится встреча членов Европейской ассоциации урологов (ЕАУ), на которой мы обсудим наиболее актуальные вопросы сотрудничества между нашими организациями. Недавно было принято решение о том, что конгресс ЕАУ в 2015 г. впервые пройдет в России.

**– Первый день конгресса будет посвящен современным достижениям в области лечения урологических заболеваний. Какие из инноваций являются наиболее перспективными?**

– Для пленарного заседания мы определили непростую, но интересную тему – «Тканевая инженерия и регенеративная медицина». Зарубежные и отечественные специалисты представят доклады

Несмотря на трудоемкость, уникальная методика компьютерного моделирования патологических процессов высокоинформативна, поскольку предоставляет данные не только об анатомии органа, но и о функциональном состоянии различных его отделов.

о последних разработках тканевой инженерии, которые открывают блестящие перспективы. Многие инновационные методики уже в скором времени войдут в рутинную урологическую практику. Например, сегодня операции по восстановлению проходимости мочеиспускательного канала часто обречены на неудачу. Приходится оперировать повторно, иногда по 3–5 раз. В месте разреза в результате процессов регенерации нормальный эпителий уретры чаще всего замещается рубцовой соединительной тканью, которая сужает просвет уретры. Если стриктуры протяженные, восстановить поврежденный участок с помощью традиционных методик крайне сложно. В этой связи многообещающим представляется замещение недостающей части уретры искусственно выращенным участком мочевого тракта. О результатах эксперимента на животных по искусственному выращиванию тканей мочевого тракта расскажут профессор А.З. Винаров и ассистент Д.В. Бутнару. Ученым удалось не только вырастить часть уретры, но и пересадить ее, сформировав функционирующий мочеиспускательный канал. Аналогичные операции на людях в клиническую практику планируется ввести уже совсем скоро.

Использование клеточных технологий имеет большие перспективы и в детской урологии, например,

Урология



## Актуальное интервью

Надеюсь, что инновационные разработки в скорейшем времени будут внедрены в отечественную клиническую практику, что даст возможность улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с урологическими заболеваниями.

для коррекции врожденных аномалий – неправильной локализации наружного отверстия мочеиспускательного канала и т.д. Этой теме посвящен доклад детского уролога А.К. Файзулина.

На пленарном заседании также пойдет речь о возможностях клеточной терапии нефрита и хронической почечной недостаточности, применении стволовых клеток в функциональной урологии, использовании коллагеновых матриц в урогинекологии и урологии. Ожидается интересное выступление профессора М.И. Когана о перспективах использования в клинической практике наноструктурного мочеточникового стента, который, в отличие от обычных стентов, не подвержен обызвествлению.

**– Будут ли обсуждаться на конгрессе новые методы диагностики?**

– На конгрессе будет представлена уникальная методика компьютерного моделирования патологических процессов, которая используется в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Первоначально навигационная компьютерная программа для создания объемных моделей органов отлично зарекомендовала себя в нейрохирургии, поскольку позволяет максимально четко определять локализацию опухоли в головном мозге. Теперь эта технология используется и в урологии – в частности, мы запатентовали применение компьютерного моделирования в планировании органосохраняющих операций по поводу опухоли почки.

Главный недостаток рентгеновских методов заключается в получаемом одномерном изображении, компьютерное моделирование в свою очередь позволяет построить трехмерную картину. Конечно, этот метод связан с высокими затратами, поскольку в создании моделей принимают участие как минимум три специалиста. Это хирург, который указывает, какие именно участки пораженного органа и в какой проекции необходимо визуализировать, рентгенолог, делающий высококачественные томограммы, и технический специалист, совмещающий отдельные снимки в 3D-модель органа.

**– Какие возможности открываются перед хирургами в связи с появлением этой технологии?**

– Несмотря на трудоемкость, методика компьютерной визуализации чрезвычайно информативна, поскольку предоставляет данные не только об анатомии органа, но и о функциональном состоянии различных его отделов. Например, можно увидеть не только почку и находящуюся в ней опухоль, но и мочевые пути, кровеносные сосуды, лоханку и паренхиму. Примерно у 20% людей наблюдаются те или иные отличия в строении почечных сосудов – и это без учета тех изменений, которые болезнь вносит в нормальную анатомию. Строение почки может быть изменено не только опухолью, но и коралловидными камнями, полностью заполняющими почечную лоханку, что также осложняет планирование операций и разработку оптимальной тактики хирургического вмешательства. Использование компьютерного моделирования позволяет определить, какой метод проведения операции наилучшим образом подойдет в каждом конкретном случае. Это минимизирует риск развития опасных ситуаций во время операции, которые нередко приводят к смерти пациента или к удалению единственной почки. Можно сказать, что планирование операций с использованием трехмерных моделей приближает нас к персонализированной медицине.

На сегодняшний день в нашем институте накоплен солидный опыт компьютерного моделирования патологических процессов: через эту процедуру прошло около 300 пациентов, 200 из них были сделаны операции по поводу рака почки или мочекаменной болезни (коралловидных камней). Кроме того, сейчас ведется работа над монографией «Компьютерное моделирование патологического процесса, виртуальные и реальные операции», в которой мы обобщим опыт и преимущества такого метода визуализации.

**– Конгресс Российского общества урологов пользуется большой популярностью у специалистов. Почему мероприятие столь востребовано?**

– Конгресс знакомит врачей с самыми современными медицинскими технологиями диагностики и лечения урологических заболеваний, результатами последних клинических исследований, новинками фармрынка. Программа составлена таким образом, чтобы участники получили объективную и всестороннюю информацию. Как я уже говорил, в мероприятии примут участие зарубежные эксперты, это позволит нам обменяться опытом и укрепить связи между российскими и европейскими специалистами. Надеюсь, что инновационные разработки в скорейшем времени будут внедрены в клиническую практику, что даст возможность улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с урологическими заболеваниями. 🌐

# DISCOVERYMED

VIII Междисциплинарная научно-практическая  
КОНФЕРЕНЦИЯ

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ

с сателлитными симпозиумами  
по онкоурологии и онкогинекологии



**27 ноября 2013 г.** с 9.00 до 17.30

Место проведения: Санкт-Петербург, ПетроКонгресс  
(ст. м. «Чкаловская», Лодейнопольская ул., д. 5)

Тезисы и заявки на доклады  
принимаются до 1 ноября 2013 г.

Тезисы направляются в Оргкомитет конференции по электронной почте [uryn@yandex.ru](mailto:uryn@yandex.ru) вложенными файлами (название файла должно соответствовать названию статьи или тезисов).  
Требования к оформлению тезисов: редактор MS Word, шрифт Times New Roman, размер 12, интервал 1,5. Обязательно указать название работы, инициалы и фамилию автора(ов), город, учреждение, контактный телефон. Объем тезисов не должен превышать 2 страниц. Редакционная коллегия оставляет за собой право корректировать и рецензировать тезисы и статьи. Публикация тезисов осуществляется бесплатно.

**!!!**  
Оргкомитет конференции:

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





# Мочеполовой туберкулез: великий мистификатор не сдает позиций

Такая форма внелегочного туберкулеза, как туберкулез органов мочевой системы, является одним из распространенных урологических заболеваний. Однако не все врачи знают особенности клинического течения заболевания и могут правильно интерпретировать симптомы, результаты лабораторных, рентгенологических и других исследований. Все это в совокупности приводит к позднему выявлению заболевания, тяжелым осложнениям и социальным последствиям. Проблемы диагностики, консервативного и хирургического лечения, а также вопросы диспансерного наблюдения больных мочеполовым туберкулезом будут обсуждаться в рамках международной конференции «Урогенитальные инфекции и туберкулез», которая состоится 24–26 октября 2013 г. в Новосибирске. Более подробно о предстоящей конференции – в анонсе организатора мероприятия д.м.н., профессора Екатерины Валерьевны КУЛЬЧАВЕНИ.

В 2012 г. на ежегодном конгрессе Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) было принято решение о проведении в 2013 г. в Новосибирске международной конференции по проблеме мочеполового туберкулеза. Новосибирск был выбран не случайно: работы сотрудников Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза и кафедры туберкулеза Новосибирского государственного медицинского университета широко известны за рубежом. Идею организации конференции поддержали Российское общество урологов, Российская национальная ассоциация фтизиатров, секция урогенитальных инфекций Европейской ассоциации урологов (EAU Section of Infections in Urology, ESIU), Международное общество по химиотерапии (International

Society of Chemotherapy, ISC) и Международное общество урологов (Societe Internationale d'Urologie, SIU). Ожидается, что в мероприятии примут участие около 600 специалистов со всего мира.

Туберкулез мочеполовой системы остается актуальной медико-социальной проблемой. Длительное время туберкулез мочеполовой системы был второй по частоте локализацией туберкулеза после туберкулеза легких в эпидемически неблагоприятных регионах (в развитых странах с низкой заболеваемостью туберкулезом преобладал лимфожелезистый), только в 2010 г. на второе место вышел костно-суставный туберкулез.

Напомним, что туберкулез – это системное заболевание всего организма, вызываемое *Mycobacterium tuberculosis* или *Mycobacterium bovis* (в африканских странах

выявляется еще один патоген – *Mycobacterium africanum*). Туберкулез в основном передается воздушно-капельным путем (до 90%), однако имеют место также алиментарный (преимущественно через молоко больных коров или при заглатывании инфицированной мокроты), контактный (в том числе половой), ятрогенный (при инстилляциях взвеси вакцины БЦЖ больным раком мочевого пузыря) пути передачи. Независимо от пути попадания микобактерия распространяется гематогенно и лимфогенно по всему организму, оседает первоначально в лимфатических узлах, а затем, при вторичной диссеминации, в различных органах.

В 1975 г. известный отечественный фтизиоуролог профессор В.Д. Грунд назвал туберкулез мочеполовой системы «великим мистификатором», поскольку это



## «Урогенитальные инфекции и туберкулез»

заболевание не имеет ни одного патогномичного клинического симптома, скрывается под маской других заболеваний или протекает бессимптомно. Однако отсутствие жалоб у пациента отнюдь не подразумевает благоприятный исход заболевания – напротив, организм «закрывает глаза» на инфекцию до тех пор, пока не произойдет срыв адаптивных возможностей. Это означает, что процесс перешел в необратимую фазу, неизлечимую консервативными методами.

Поздняя диагностика мочевого туберкулеза обусловлена как субъективными, так и объективными причинами. На примере статистических данных по выявлению туберкулеза в Новосибирской области видно, что практически в равной степени диагностируются как «малые формы» туберкулеза почек (туберкулез паренхимы почек и папиллит), так и распространенный, кавернозный и поликавернозный нефротуберкулез (рис. 1). Во многом поздняя диагностика объясняется тем, что больные с «малыми формами» долгое время наблюдаются с другими ошибочными диагнозами, пока у них не сформируются каверны в почках, отчетливо визуализируемые при рентгенологическом обследовании (рис. 2). Заболеваемость также зависит от половозрастных характеристик. Пик заболеваемости туберкулезом гениталий у женщин приходится на 25–34 года, снижаясь до спорадических случаев в постменопаузальном возрасте. Уротуберкулез, напротив, выявляется начиная с младенческого возраста как у мужчин, так и у женщин, при этом пик заболеваемости наблюдается в среднем возрасте (45–54 года).

В 2007 г. съезд Российского общества урологов принял специальную резолюцию, согласно которой любой случай активного воспаления органов мочеполовой системы должен рассматриваться как воспаление потенциально

туберкулезной этиологии. Для уточнения диагноза прежде всего необходимо проведение исследований осадка мочи, секрета простаты и эякулята на микобактерию туберкулеза. До получения результатов рекомендуется воздерживаться от назначения антибактериальных препаратов, влияющих на рост микобактерии туберкулеза (в первую очередь рифампицин, амикацин, фторхинолоны).

В настоящее время не существует единой классификации туберкулеза мочеполовой системы, фтизиологи используют классификацию, рекомендованную приказом № 109 Минздравсоцразвития от 2003 г., кодируя заболевание по МКБ-10. К сожалению, официальная классификация недостаточно структурирована, не отражает некоторые виды осложнений нефротуберкулеза, а также не обязывает указывать сторону поражения. Кроме того, нецелесообразно объединены в одно понятие туберкулез мочевой системы, туберкулез мужских половых органов и туберкулез женских половых органов. На предстоящей конференции будет обсуждаться классификация туберкулеза мочеполовой системы, согласно которой предлагается выделять:

- туберкулез паренхимы почек (I стадия);
- туберкулезный папиллит (II стадия);
- кавернозный нефротуберкулез (III стадия);
- поликавернозный нефротуберкулез (IV стадия);
- туберкулез мочевыводящих путей (лоханки, мочеточника, мочевого пузыря, уретры), который всегда вторичен по отношению к туберкулезу почек.

**Туберкулез паренхимы почек.** Это минимальная, начальная бездеструктивная форма нефротуберкулеза (I стадия), когда возможно не только клиническое, но и анатомическое излечение. При туберкулезе паренхимы почек на

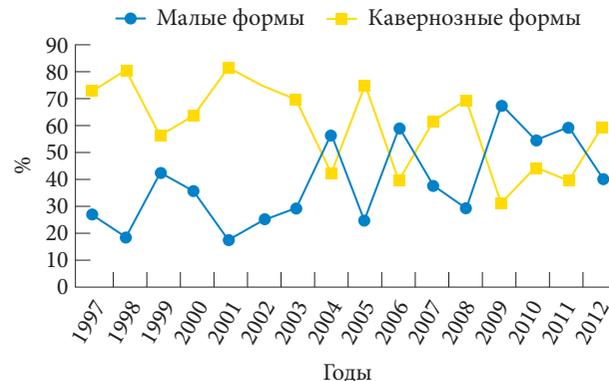


Рис. 1. Соотношение выявляемых малых и кавернозных форм нефротуберкулеза в Новосибирской области

урограммах строение чашечно-лоханочной системы обычное, ни деструкция, ни ретенция не определяются. В анализах мочи у детей патологических изменений может не быть, хотя у взрослых, как правило, обнаруживают умеренную лейкоцитурию. Микобактериурия при здоровых почках, даже во время первичной или вторичной бактериемии, невозможна, поскольку возбудитель туберкулеза не фильтруется через здоровые клубочки. В этой связи обнаружение микобактерии туберкулеза в моче всегда является признаком заболевания. Обязательна бактериологическая верификация туберкулеза паренхимы почек любым методом – положительный результат посева мочи, обнаружение микобактерии туберкулеза методом люминесцентной микроскопии или выделение ДНК микобактерии методом полимеразной цепной реакции. Определить сторону поражения при туберкулезе паренхимы почек невозможно, поэтому это заболевание всегда считается двусторонним. Осложнения развиваются крайне редко. Прогноз благоприятный.

**Туберкулезный папиллит (II стадия, ограниченно-деструктивная форма).** Выделяют одно- и двусторонний, единичный и множественный туберкулезный папиллит. Микобактериурия определяется не всегда. Туберкулезный папиллит осложняется, как правило,



## Международная конференция «Урогенитальные инфекции и туберкулез»

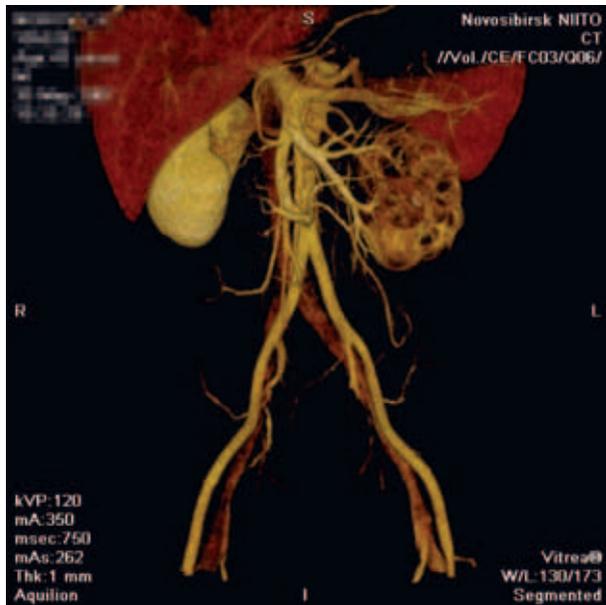


Рис. 2. Поликавернозный туберкулез почки

туберкулезом мочевых путей. Туберкулезный папиллит лечится консервативными методами. При неадекватной этиопатогенетической терапии могут сформироваться стриктуры мочеточника, что потребует оперативного вмешательства. Прогноз благоприятный.

**Кавернозный туберкулез почки (III стадия, деструктивная форма).** Патогенетически кавернозный туберкулез почки развивается двумя путями – из туберкулеза паренхимы или туберкулезного папиллита. В первом случае формируется субкортикальная каверна, не сообщающаяся с чашечно-лоханочной системой; клиническая картина аналогична таковой при карбункуле почки. Диагностируется такая каверна, как правило, патоморфологически после операции. Во втором случае каверна формируется за счет распространения, увеличения деструкции сосочка. Кавернозный нефротуберкулез может быть одно- и двусторонним. Возможна ситуация, когда в одной почке диагностируют туберкулезный папиллит, а в другой – каверну. Осложнения развиваются более чем у половины больных. Как

правило, кавернозный нефротуберкулез требует хирургического лечения. Полного выздоровления добиться невозможно, только применение методик комплексной этиопатогенетической терапии позволяет в некоторых случаях трансформировать каверну почки в санированную кисту. Обычный исход – формирование посттуберкулезного пиелонефрита.

**Поликавернозный туберкулез почки (IV стадия, распространенно-деструктивная форма).** Поликавернозный туберкулез почки предполагает наличие нескольких каверн, что ведет к резкому снижению функции органа и даже к пионефрозу с формированием свища. Вместе с тем возможно и самоизлечение, так называемая «аутоампутация почки» – имбибирование каверн солями кальция и полная облитерация мочеточника. Осложнения развиваются почти всегда, поэтому, несмотря на удаление пораженной почки, пациент продолжает страдать от посттуберкулезной цисталгии. Высока вероятность наличия туберкулезного очага в контрлатеральной почке. Для излечения требуется органосоносящая операция.

**Туберкулез мочеточника.** Обычно развивается в нижней трети, поражая везикоуретральное соустье. Однако возможно множественное поражение мочеточника с «четкообразной» деформацией, развитие стриктур, что приводит к быстрой гибели почки, даже в случае ограниченного нефротуберкулеза.

**Туберкулез мочевого пузыря.** В начальной стадии проявляется неспецифическими изменениями слизистой в области устья наиболее пораженной почки. Туберкулез мочевого пузыря – одно из самых тяжелых осложнений нефротуберкулеза, причиняющее пациенту наибольшие страдания, резко снижающее качество его жизни и плохо поддающееся терапии. Специфический процесс распространяется на

нижние мочевые пути у 10–45,6% больных туберкулезом мочеполовой системы, причем проведение целенаправленных диагностических мероприятий, включающих биопсию стенки мочевого пузыря, значительно повышает частоту выявления осложнения – до 80%. Выделяют следующие стадии туберкулеза мочевого пузыря:

- 1-я стадия – бугорково-инfiltrативная;
- 2-я стадия – эрозивно-язвенная;
- 3-я стадия – спастический цистит (ложный микроцистит), по сути гиперактивный мочевой пузырь;
- 4-я стадия – истинное сморщивание мочевого пузыря вплоть до полной облитерации;
- 5-я стадия – ятрогенный мочевой пузырь, развивающийся вследствие инстилляции взвеси вакцины БЦЖ больным поверхностным раком мочевого пузыря.

Заболевание может прогрессировать последовательно или переходя в более тяжелые формы, минуя промежуточные стадии. Если 1-я и 2-я стадии могут быть излечены консервативно, то 4-я требует хирургического вмешательства – создания искусственного мочевого пузыря. Спастический микроцистит (3-я стадия) является пограничным состоянием, которое обычно переходит в истинный микроцистит и приводит к инвалидизации пациента.

Помимо выработки единой классификации, в рамках конференции планируется обсудить вопросы диагностики, терапии, хирургического лечения и диспансерного наблюдения больных мочеполовым туберкулезом. Будут также рассмотрены проблемы латентных и осложненных урогенитальных инфекций, особенности терапии при сочетанном заболевании инфекции и опухоли мочеполовой системы и др. Более подробная информация доступна на официальном сайте конференции [www.urotub2013.ru](http://www.urotub2013.ru).

# «Урогенитальные инфекции и туберкулёз» «Urogenital Infections and Tuberculosis»

Новосибирск, Россия  
24-26 октября 2013 года международная конференция

**МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:**

г. Новосибирск, ДК «Прогресс», ул. Красный проспект, дом 167. (м. Заельцовская)



Статьи и заявки на доклады принимаются до 31 августа. Правила оформления статьи: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/site/auth/2.php>  
Оргвзнос для участников из России не предусмотрен. Справки по телефону: +7 (383) 20 37 989, 20 37 993; e-mail: [urotub2013@yandex.ru](mailto:urotub2013@yandex.ru)

**Официальный сайт конференции: [www.urotub2013.ru](http://www.urotub2013.ru)**

Информационные спонсоры: [www.UroWeb.ru](http://www.UroWeb.ru), [www.sibdoc.ru](http://www.sibdoc.ru), [www.evrika.ru](http://www.evrika.ru)

## Рекомендуемые гостиницы:

**Гостиница «Центральная»** (для делегатов конференции скидка 10% на размещение).

Ул. Ленина, 3. Менеджер продаж гостиницы «Центральная» Слюсаренко Максим: сот. 8-913-383-12-17, тел.: (383)222-17-17.

**E-mail:** [Hotel\\_nsk7@maria-ra.ru](mailto:Hotel_nsk7@maria-ra.ru), [Genofond1986@mail.ru](mailto:Genofond1986@mail.ru)

**Гостиница «Doubletree by Hilton»**

630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Каменская, д. 7/1, тел.: +7 (383) 223-01-00, (383) 362-21-05. [www.hhbc.ru](http://www.hhbc.ru)

**Гостиница «Конгресс-Отель Новосибирск»**

ул. Вокзальная магистраль, 1, тел. (383) 364-01-01 — служба бронирования, [www.hotel-novosibirsk.ru](http://www.hotel-novosibirsk.ru)  
[reservation@hotel-novosibirsk.ru](mailto:reservation@hotel-novosibirsk.ru)

**Гостиничный комплекс «Гостиный Двор»** [www.gostinydvorhotel.ru](http://www.gostinydvorhotel.ru)

(в пешей доступности от места проведения конференции) ул. Аэропорт, 56а, тел. (383) 243-10-75 — администратор гостиницы

**Отель «Сибирь AZIMUT»**

Россия, 630004, Новосибирск, ул. Ленина, 21. Служба бронирования: (383) 223-12-15, факс: 223-87-66, e-mail: [siberia@azimuthotels.com](mailto:siberia@azimuthotels.com)  
Единая справочная: (383) 217-69-70





<sup>1</sup> Новосибирский  
НИИ туберкулеза  
Минздрава России

<sup>2</sup> Новосибирский  
государственный  
медицинский  
университет  
Минздрава России

# Случай свищевой формы туберкулеза предстательной железы

Е.В. Кульчавеня<sup>1,2</sup>, В.Т. Хомяков<sup>1</sup>, Е.В. Брижатюк<sup>1</sup>, А.В. Осадчий<sup>1</sup>,  
О.П. Швецова<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Екатерина Валерьевна Кульчавеня, urotub@yandex.ru

*Туберкулез предстательной железы является трудным для ранней диагностики заболеванием, что связано с отсутствием характерных клинических и лабораторных проявлений, а также невысокой частотой обнаружения микобактерий туберкулеза в секрете простаты и/или эякуляте. Кроме того, в последнее время получило распространение сочетание туберкулезного и неспецифического воспаления. В статье приводится клинический случай, в котором трудности диагностики и лечения туберкулеза предстательной железы были в значительной степени обусловлены присоединением вторичной микрофлоры, которая, вероятно в силу неоптимальной антибактериальной терапии, приобрела множественную устойчивость.*

**Ключевые слова:** туберкулез предстательной железы, функционирующий свищ мошонки, рокситромицин

## Введение

В 1993 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) провозгласили лозунг «Туберкулез – глобальная опасность», признав, что эта инфекция представляет собой не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему. По данным ВОЗ, распространенность туберкулеза в мире составляет 0,18%, около 30% населения инфицировано микобактериями туберкулеза, кроме того, отмечается увеличение заболеваемости туберкулезом среди лиц молодого возраста. Туберкулез занимает первое место в структуре причин смертности взрослого населения [1–5].

Туберкулез предстательной железы всегда считался заболеванием, необычайно трудным для ранней

диагностики в силу отсутствия характерных клинических и лабораторных проявлений, а также невысокой частоты обнаружения *Mycobacterium tuberculosis* (микобактерия туберкулеза, МБТ) в секрете простаты и/или эякуляте. Однако, по данным аутопсий, туберкулезное поражение предстательной железы встречается у 70% больных с распространенными формами туберкулеза легких, как правило, прижизненно не диагностированное. В этой связи туберкулез предстательной железы нельзя считать редкой формой заболевания [6].

При обращении к фтизиоурологу у половины больных выявляется дизурия; 40% мужчин предъявляют жалобы на боль в промежности; 59% жалуются также на боль в поясничной области.

Лабораторные исследования показывают повышенное содержание лейкоцитов в осадке мочи у 85% пациентов, а у 78% – в секрете простаты. Эритроциты присутствуют у 53% больных в моче и у 29% – в секрете простаты. МБТ обнаруживается лишь в 36% случаев. По нашему мнению, это объясняется длительными предшествующими курсами лечения антибиотиками, в том числе рифампицином, некоторыми препаратами группы аминогликозидов, которые бактерицидны по отношению к микобактерии туберкулеза, а также фторхинолонов, которые способствуют персистенции МБТ. Это предположение подтверждается различиями в частоте положительных посевов у городских (25%) и сельских (42%) жителей. Горожанам по ряду причин проще принимать современные антибиотики, они больше склонны к самолечению, что в последующем, естественно, затрудняет идентификацию МБТ в патологическом материале [7].

## Клинический случай

Больной С.А., 42 года, житель Новосибирска, по профессии столяр. Был госпитализирован в урогенитальную клинику Новосибирского НИИ туберкулеза Минздрава России 1 февраля 2013 г. с жалобами на функционирующий свищ мошонки.

**Анамнез заболевания.** Считает себя больным с июля 2012 г., были жалобы на увеличение мошонки, инфильтрат в ней, субфеб-



рильную температуру. Получал антибактериальную терапию без эффекта. В сентябре 2012 г. оперирован по поводу абсцедирования мясистой оболочки яичка слева в отделении гнойной хирургии общелечебного стационара; гистологическое и бактериологическое исследование операционного материала не проводилось. Через месяц свищ мошонки рецидивировал. В декабре 2012 г. выполнены некрэктомия, иссечение свища. Однако гистологическое и бактериологическое исследование операционного материала также не проводилось. Поскольку в январе 2013 г. свищ рецидивировал в третий раз, был заподозрен туберкулез, и пациент направлен в Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России.

**Анамнез жизни.** Контакт с туберкулезной инфекцией больной отрицает, до 2012 г. переносил редкие острые респираторные заболевания, операций, травм не было. Больной вел здоровый образ жизни. Диспансеризацию не проходил.

**При пальпации мошонки.** Яички обычных размеров и консистенции. Справа придаток не изменен, слева несколько уплотнен. На нижней поверхности мошонки точечный свищ со скудным отделяемым. Ткани мошонки по средней линии уплотнены. Пальпация умеренно болезненна.

**Пальцевое ректальное исследование.** Ампула свободна, простата несколько увеличена, негетерогенно уплотнена, срединная бороздка сглажена. Пальпация слабо болезненна.

**Результаты обследования.** Больному проведено комплексное обследование. 7 февраля 2013 г. в отделяемом свища обнаружен рост *Staphylococcus haemolyticus*  $10^3$  КОЕ/мл, устойчивого к пенициллину, оксациллину, ампициллину/сульбактаму, гентамицину, эритромицину, триметоприм/сульфаметоксазолу, тетрациклину, ципрофлоксацину. В моче роста микрофлоры отмечено не было, в эякуляте выявлены единичные колонии *Staphylococcus*

*haemolyticus*. Микобактерии туберкулеза в моче, секрете простаты, эякуляте и отделяемом свища методом люминесцентной микроскопии определены не были.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки очаговых, инфильтративных изменений в легких не выявлено. Корни частично перекрыты расширенной в обе стороны сердечной тенью. Синусы свободны. Купола диафрагмы четкие, ровные. С дифференциально-диагностической целью выполнена провокационная подкожная туберкулиновая проба Коха с 50 ТЕ, которая расценена как сомнительная в связи с выраженной уколочной реакцией и нарастанием пиоспермии.

Уретрография показала, что в проекции левой доли предстательной железы определяются множественные кальцинаты, контрастируются все отделы уретры и мочевого пузыря. Контуры передней уретры четкие, ровные, просвет не изменен; в простатической части уретры и предстательной железе выявляются деструктивные изменения (каверна простаты).

Была проведена томография брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с контрастным усилением. Почки расположены в типичном месте, имеют обычную форму и размеры. Контуры почек четкие, несколько неровные за счет мелких втяжений и фиброзных тяжей. Синусы не расширены. Контрастирование паренхимы почек своевременное, дифференцировка слоев сохранена. Толщина паренхимы не уменьшена. Участков измененной плотности в паренхиме почек не выявлено. Чашечно-лоханочная система с обеих сторон контрастируется своевременно, полностью, дифференцировка структур сохранена. Мочеточники имеют обычный ход и калибр. Мочевой пузырь имеет обычную форму и положение. Стенки мочевого пузыря четкие, ровные, содержимое гомогенное. Паравезикальная клетчатка не изменена. В предстательной железе выявляются множественные кальцинаты, со-

средоточенные преимущественно в парауретральной зоне. Таким образом, со стороны органов мочевой системы патологических изменений не обнаружено. Диагностированы множественные кальцинаты предстательной железы.

**Диагноз.** С учетом клинической картины, анамнеза, результатов пробы Коха II, рентгенологической картины выставлен диагноз: «Кавернозный туберкулез простаты, МБТ "?". Свищ мошонки».

**Лечение.** Назначена комплексная противотуберкулезная терапия, на фоне которой 27 февраля 2013 г. проведено хирургическое вмешательство: ревизия органов мошонки, иссечение свища. Придатки и яички визуально не изменены, значительное количество жировой ткани в семенном канатике симулировало эпидидимит. Иссечена кожа мошонки со свищами, абсцесс как таковой не определяется, от свищевых отверстий к корню мошонки идет плотный тяж диаметром 1,5 см. Тяж иссечен при помощи электроножа, направлен на гистологическое исследование. Осуществлен контроль гемостаза. В рану установлены резиновые выпускники, рана ушита до дренажей. Шов обработан спиртовым раствором хлоргексидина, наложена асептическая повязка, суспензорий на мошонку.

**Послеоперационный период.** Послеоперационный период протекал без осложнений. 12 марта 2013 г. было проведено патоморфологическое исследование. В коже эпидермис неравномерно утолщен за счет участков паракератоза, акантоза. Под эпидермисом, в дерме (вероятно, стенка свища) и в мягких тканях определяется диффузный гнойный инфильтрат с наличием гранул инородных тел, с обилием эозинофилов и гемосидерофагов. Отмечаются некрозы стенок сосудов с выраженной периваскулярной инфильтрацией из эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток. В центре некоторых гранул определяются фрагменты паразитов (микропрепарат представлен на

Урология



Рисунок. На фоне выраженного воспаления – включение, подозрительное на глистную инвазию

рисунок). Поскольку пациент не выезжал в экзотические страны, не держит сельскохозяйственных животных, наличие гельминтов в отделяемом свища было сомнительным. Микропрепарат был рассмотрен ведущими паразитологами России, Японии и Кореи, и в результате консилиума было принято решение о том, что это реакция на инородное тело, учитывая профессию пациента, вероятнее всего на занозу.

В послеоперационном периоде, несмотря на комплексную этиопатогенетическую терапию (изониазид, левофлоксацин, рифампицин, пиразинамид, ПАСК, Селцинк Плюс, клемастин, токоферола ацетат, цефотаксим, локальная лазеротерапия) заживление раны проходило вяло, по-прежнему высевался полирезистентный *Staphylococcus haemolyticus* 10<sup>4</sup> КОЕ/мл. Пациенту был назначен рокситромицин по 300 мг/сут в течение 20 дней, после чего свищ полностью зажил вторичным натяжением, инфильтрат в мошонке значительно уменьшился. По завершении курса интенсивной химиотерапии пациент был переведен в санаторий для продолжения лечения.

#### Заключение

Туберкулез предстательной железы – сложное для диагностики заболевание. В доантибактериальную эру основным диагностическим критерием была асептическая пиурия, в последние годы сочета-

ние туберкулезного и неспецифического воспаления встречается у 75% пациентов [6]. В приведенном клиническом случае трудности как диагностики, так и лечения были в значительной степени обусловлены присоединением вторичной микрофлоры, которая, вероятно в силу неоптимальной антибактериальной терапии, приобрела множественную устойчивость. В данной ситуации было оправданно применение рокситромицина (Эспарокси, ЭСПАРМА ГмбХ). Эспарокси – полусинтетический антибиотик группы макролидов – принимается внутрь в один-два приема, что обеспечивает высокую приверженность пациентов данному методу лечения. Хорошо проникает в ткани, особенно в легкие (концентрация 5,6–3,7 мг/кг), небные миндалины (2,6–1,7 мг/кг) и предстательную железу (2,8–2,4 мг/кг), а также внутрь клеток, особенно в нейтрофильные лейкоциты и моноциты, стимулируя их фагоцитарную активность. ☺

#### Литература

1. Bates J.H., Stead W.W. The history of tuberculosis as a global epidemic // Med. Clin. North Am. 1993. Vol. 77. № 6. P. 1205–1217.
2. Rook G.A., Seah G., Ustanowski A. Tuberculosis: immunology and vaccination // Eur. Resp. J. 2001. Vol. 17. № 3. P. 537–557.
3. Owens B., Klaudt K. TB Advocacy: a practical guide. WHO Global Tuberculosis Programme, 1999. 42 p.
4. Tuberculosis: WHO Fact Sheet № 104. WHO, 2002 // www.who.int/mediacentre/factsheets/who104/en/print.html.
5. Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing. WHO Report 2005. World Health Organization, Geneva, 2005. 258 p.
6. Кульчавеня Е.В. Трудности диагностики туберкулеза мочеполовой системы. Новосибирск: Юпитер, 2004. 108 с.
7. Урология: национальное руководство / под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1022 с.

#### Tuberculous prostatic fistula: a case report

Ye.V. Kulchavenya<sup>1,2</sup>, V.T. Khomyakov<sup>1</sup>, Ye.V. Brizhatyuk<sup>1</sup>, A.V. Osadchy<sup>1</sup>, O.P. Shvetsova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk Tuberculosis Research Institute of the Ministry of Health of Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Yekaterina Valeryevna Kulchavenya, urotub@yandex.ru

*Prostatic tuberculosis is a difficult for early diagnosis condition due to lack of specific clinical and laboratory signs and low Mycobacterium tuberculosis detection rate in prostatic secretion or ejaculate. Currently, tuberculous and non-specific inflammation frequently coexists. In this case report, difficulties of prostatic tuberculosis diagnosis and treatment were to a large extent related to multi-resistant secondary pathogens induced by non-optimal antibacterial therapy.*

**Key words:** prostatic tuberculosis, active scrotal fistula, roxithromycin

# ЭСПАРОКСИ

НАСТОЯЩЕЕ  
НЕМЕЦКОЕ  
КАЧЕСТВО



## Антибиотик оптимального действия

- ✿ Широкий спектр действия
- ✿ Создание высоких и стабильных концентраций в крови и тканях
- ✿ Высокая комплаентность пациентов
- ✿ Очень хорошая переносимость взрослыми и детьми



БАКТЕРИО-  
СТАТИЧЕСКОЕ  
ДЕЙСТВИЕ

Применение  
при атипичной  
инфекции

Представительство Эспарма ГмБХ в России:  
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д.16, оф. 306.  
Тел.: 8 (499) 579-33-70; факс: 8 (499) 579-33-71. [www.esparma-gmbh.ru](http://www.esparma-gmbh.ru)





# Медикаментозная терапия больных аденомой предстательной железы

В последние годы медикаментозная терапия занимает весьма прочные позиции в лечении пациентов с симптомами нижних мочевых путей, обусловленных гиперплазией предстательной железы. В данной публикации в простой и наглядной форме представлены современные подходы к медикаментозной терапии гиперплазии предстательной железы. Инфографика основывается на опубликованных ранее статьях авторов из НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова – Ю.Г. Аляева, А.З. Винарова и др., в которых были представлены результаты проводимых в институте исследований<sup>1, 2</sup>. Данная информация будет полезна практикующему урологу в его повседневной практике, поможет ему принимать более обоснованные и взвешенные решения, а также иллюстрировать предлагаемый вариант лечения своим пациентам.

	Экстракты плодов пальмы ползучей ( <i>Serenoa repens</i> )	Альфа-1-адреноблокаторы	Ингибиторы 5-альфа-редуктазы	Активное наблюдение
Легкая симптоматика (0–7 баллов по шкале IPSS <sup>3</sup> )	✓	—	—	—
Умеренная симптоматика (8–19 баллов) и выраженная симптоматика (20–35 баллов)	✓	✓	✓	—

Комбинированная терапия
Комбинированная терапия

ГПЖ – гиперплазия предстательной железы, ХП – хронический простатит, ПСА – простатспецифический антиген.



## Рекомендации на основании данных НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ

	Экстракты плодов пальмы ползучей ( <i>Serenoa repens</i> )	Альфа-1-адреноблокаторы	Ингибиторы 5-альфа-редуктазы
Патогенетическое действие на прогрессию ГПЖ	✓		✓
Противовоспалительное действие на ХП	✓		
Симптоматическое действие на проявления ГПЖ		✓	
Нежелательные явления (эректильная дисфункция, снижение либидо, гинекомастия)			✓
Снижение ПСА			✓
Ожидаемое время наступления эффекта	Через 6–8 недель	Через 48 часов	Через 4–6 месяцев

<i>Serenoa repens</i>	=	Высокий профиль безопасности	+	Эффективное предотвращение прогрессирования ГПЖ (ввиду патогенетического воздействия на механизмы ее развития)		
Тамсулозин	=	Лучшее соотношение эффективности и переносимости	+	Назначение чаще других препаратов данной группы (чаще препаратов на основе альфузозина, доксазозина, теразозина)		
Комбинированная терапия	=	Более эффективное купирование дизурии (при ГПЖ и ХП)	+	Профилактика прогрессии симптомов ГПЖ и рецидивов ХП	+	Высокий профиль безопасности

Материал подготовлен Л.Г. Спиваком

<sup>1</sup> Спивак Л.Г., Винаров А.З., Евдокимов М.С. Медикаментозная терапия больных аденомой предстательной железы с расстройствами мочеиспускания // Урология. 2012. № 6. С. 96–99.

<sup>2</sup> Аляев Ю.Г., Винаров А.З. Лечение хронического простатита как профилактика возможного развития аденомы предстательной железы // Урология. 2012. № 2. С. 39–43.

<sup>3</sup> IPSS – International Prostate Symptom Score – Международная шкала оценки простатических симптомов.

Урология



# Значение инфекций, обусловленных образованием биопленок, в урологической практике

Т.С. Перепанова

Адрес для переписки: Тамара Сергеевна Перепанова, perepanova2003@mail.ru

*В статье обсуждается роль биопленок в развитии хронического бактериального простатита, рецидивирующего цистита, пиелонефрита. Рассматриваются методы профилактики формирования биопленок, в том числе путем модификации поверхности биоматериалов. Подчеркивается необходимость применения антимикробных препаратов с доказанной эффективностью в отношении бактериальных биопленок.*

**Ключевые слова:** *планктонные бактерии, биопленки, инфекции мочевых путей, импланты, катетеры, антимикробная терапия*

## Введение

Около 65% инфекций в настоящее время обусловлено биопленками (англ. biofilm – биофильм) – скоплением микроорганизмов и их внеклеточных продуктов, формирующих структурное сообщество на неживой или живой поверхности [1]. Широкое применение в урологической практике биоматериалов (катетеры, дренажи, стенты, сфинктеры, нити, сетки, протезы), на поверхности которых формируются биопленки,

повышает риск персистенции инфекции в организме. Этому же способствуют получившие распространение современные методы хирургического лечения. Широкое применение малоинвазивных, высокотехнологичных операций с дроблением камней вместо удаления камня целиком, а также послойное вскрытие инфицированных протоков предстательной железы во время трансуретральной резекции под давлением ирригационной жидкости увеличивает риск вы-

хода микроорганизмов из очагов-биопленок, локализующихся в камнях и простате. Это может привести к развитию синдрома системного воспалительного ответа (уросепсиса) и острого инфекционно-воспалительного заболевания.

Недавно были опубликованы результаты метаанализа работ, посвященных урологическим инфекциям, вызванным образованием биопленок [2]. Из 1350 идентифицированных по ключевым словам работ за период с 1985 по февраль 2011 г. пригодными были признаны 95. Для анализа были отобраны 34 публикации, которые были распределены в соответствии с уровнем доказательств Оксфордского центра доказательной медицины (Oxford Centre for Evidence-based Medicine) [3].

## Механизм формирования биопленок

Биопленка – это структурное сообщество микроорганизмов, инкапсулированных в самораз-

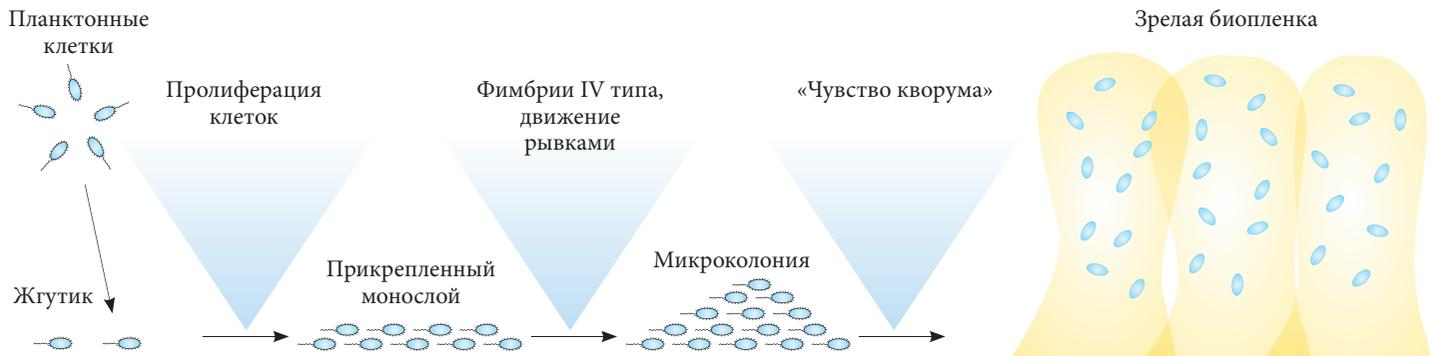


Рис. 1. Создание биопленки из планктонных клеток

витом полимерном матриксе, адгезированное к биотической или абиотической поверхности [4].

Начальным этапом формирования биопленки в мочевых путях является отложение мочевых компонентов на биоматериалах. На инородном теле еще до адгезии микробов начинают откладываться гликопротеины Tamm – Horsfall, ионы, полисахариды и т.д. Многие из этих молекул являются протеинами, которые облегчают адгезию, обеспечивая рецепторные места для бактериальных адгезинов. Таким образом создается условная пленка, которая меняет поверхностные характеристики инородных тел. Условная пленка играет важную роль в формировании биопленки, поскольку многие патогены не способны прикрепляться непосредственно к «голым» поверхностям имплантов. Кроме того, наличие условной пленки позволяет прикрепляться микробам даже к имплантам с модифицированными поверхностными характеристиками (покрытия, импрегнация) [2].

Следующий шаг – приближение и прикрепление микроорганизмов. Бактерии начинают реагировать с поверхностью, когда «чувствуют» ее «близость». Планктонные (плавающие) бактериальные клетки высвобождают протоны и сигнальные молекулы. Если плотно контакта с любой поверхностью не произошло, то они рассеиваются прочь от флолирующих клеток. В свою очередь плотный кон-

такт протонов с поверхностью приводит к высокой концентрации протонов и снижению диффузии. При этом бактериальные клетки «чувствуют», что они близко к поверхности, и вслед за этим начинается активный процесс адгезии. Начальная адгезия носит обратимый характер с вовлечением гидрофобных и электростатических сил, после чего идет необратимое прикрепление, обеспечивающееся бактериальными полисахаридами.

Финальная стадия – это формирование структуры биопленки. Развитая биопленка состоит из групп микроорганизмов, отделенных интерстициальными пространствами, которые заполнены окружающей жидкостью. Основной структурной единицей биопленки является микроколония, которая на 10–25% состоит из микробных клеток, а на 75–90% – из экзополисахаридного матрикса, в зависимости от вида вовлеченных микроорганизмов. Биопленка также содержит водные каналы, через которые поступают дополнительные питательные вещества и кислород, необходимые для роста клеток [5]. Развитая биопленка состоит из 3 слоев клеток (рис. 1):

- 1) соединительная, связывающая пленка, которая прикреплена к поверхности ткани или биоматериала;
- 2) основная пленка компактных микроорганизмов;
- 3) поверхностная (наружная) пленка, из которой планктонные микроорганизмы могут вы-

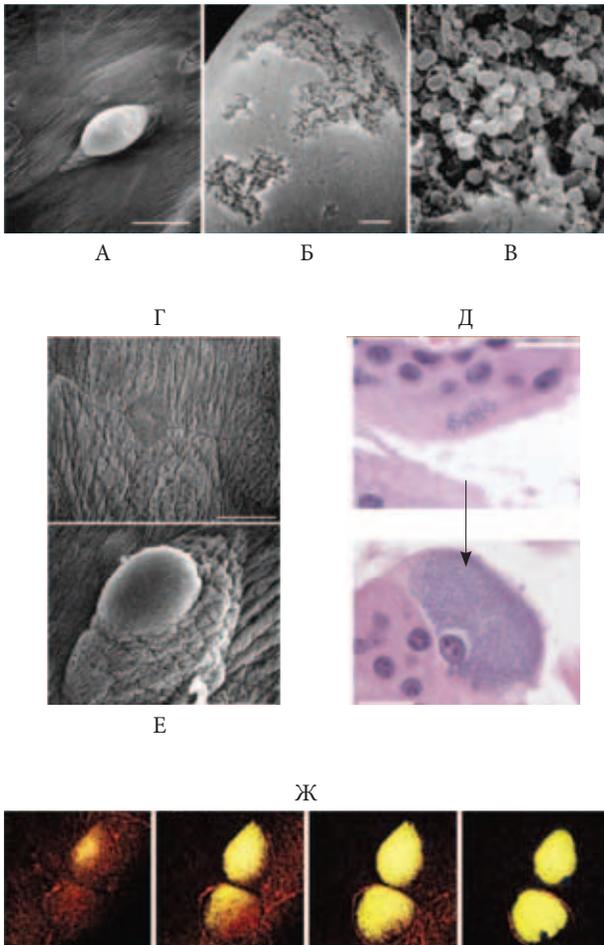
свободяться, свободно плавать и распространяться над поверхностью.

### Роль биопленок в развитии инфекции мочевых путей Хронический бактериальный простатит

Несмотря на принятую классификацию хронического простатита, дифференциация хронического небактериального и бактериального воспаления все еще дискутируется. Планктонные бактерии в результате уретропростатического рефлюкса попадают в протоки простаты и ацинусы, где могут безопасно размножаться. При персистенции они могут формировать спорадические бактериальные, адгезированные к эпителию протоков микроколонии, вызывая постоянную иммунную стимуляцию и хроническое воспаление [6]. Колонизированные бактерии не проникают в секрет простаты или образцы мочи, что обуславливает трудность диагностики хронического бактериального простатита. Антимикробная терапия способствует эрадикации планктонных бактерий, но не адгезированной бактериальной биопленки, расположенной глубоко в ткани простаты.

### Рецидивирующий цистит

Точный механизм бактериальной адгезии и выживания в мочевых путях еще не ясен. Уропатогенная кишечная палочка (*uropathogenic Escherichia coli*, UPEC) связывается с поверхностными эпите-



**Рис. 2.** Внутриклеточные бактериальные сообщества. Инфицированные мочевые пузыри были разрезаны, фиксированы и исследованы с помощью сканирующей электронной микроскопии или световой микроскопии (окраска гематоксилином и эозином).

**А–В** – внутриклеточные бактериальные сообщества внутри кокона на поверхности мочевого пузыря мыши СЗН/НеJ, инфицированной кишечной палочкой UT189 в течение 24 часов.

**Г** – отсутствие коконов в мочевом пузыре у мышей СЗН/НеJ, инфицированных кишечной палочкой MG1655.

**Д** – инфицированный мочевой пузырь мышей СЗН/НеJ кишечной палочкой UT189: бактериальная «фабрика» через 6 часов (верхний снимок) и бактериальный кокон через 24 часа (нижний снимок) после инокуляции. Бактерии в коконе были плотно упакованы, укорочены и полностью заполняли клетку хозяина.

**Е** – коконы в мочевых пузырях мышей дикого типа СЗН/НеN, инфицированных кишечной палочкой UT189.

**Ж** – мочевой пузырь через 24 часа после инокуляции кишечной палочкой UT189. Конфокальные серии Z-образных секций из мочевого пузыря экспрессируют зеленый флуоресцентный протеин из плазмид *psomGFP* и окрашены антителами к уроплакину (первичные антитела) и тетраметилродамина изотиоцианату – обозначенные вторичные антитела, показывают покрытые уроплакином поверхности коконов.

лиальными клетками мочевого пузыря, которые распознают бактериальные адгезины и липополисахариды через Толл-подобные рецепторы и стимулируют миграцию нейтрофилов в слизистую мочевого пузыря. Взаимодействия с эпителием, опосредованные фимбриями 1-го типа кишечной палочки, стимулируют отшелушивание поверхностно расположенных эпителиальных клеток, вызывая распространение инфекции и бактериурию. Несмотря на воспалительный ответ и эпителиальное отшелушивание, UPEC способна достичь высоких титров в моче в течение нескольких дней и при хроническом воспалении может персистировать в течение длительного времени.

Было установлено, что бактерии сначала размножаются внутриклеточно, формируя дезорганизованные кластеры-скопления, что подтверждается в экспериментальных моделях [7, 8] и частично исследованиями с участием больных инфекциями мочевых путей (ИМП) [9]. Соответственно бактерии в кластерах делятся без активного роста, преимущественно вследствие изменений в генетических программах. Более того, кластеры становятся компактными и организуются в биопленкоподобные структуры – так называемые внутриклеточные бактериальные сообщества [7]. Бактерии во внутриклеточном бактериальном сообществе удерживаются вместе экзополимерным матриксом, напоминающим структуру биопленки. При этом бактерии, находящиеся на краю сообщества, становятся подвижными и вследствие несостоятельности мембранной неприкосновенности могут покидать инфицированные клетки мочевого пузыря, что обуславливает высокие титры агента в моче. Однако бактерии во внутриклеточных нишах способны создавать и хронический неподвижный резервуар, который может персистировать нераспознанным в течение нескольких месяцев

без попадания бактерий в мочу (рис. 2) [8, 10].

### Пиелонефрит

Бактерии способны проникать в уретелий почечных лоханок и почечные сосочки. Как было показано в эксперименте на животных, бактерии могут адгезироваться на уретелии, прежде чем инвазируют ткань почки [11]. Антимикробные агенты более эффективны против подобных биопленок по сравнению с биопленками на катетерах [12], что может быть обусловлено синергичным действием антибактериальных препаратов и факторов защиты хозяина [13].

### Формирование биопленок на инородных телах в мочевых путях

#### Уретральные катетеры

Постоянные уретральные катетеры в 30–80% случаев играют роль входных ворот для госпитальных инфекций, при этом нередко катетер-ассоциированная бактериурия не исчезает после удаления катетера. У пациентов с постоянным уретральным катетером часто возникают различные осложнения: острый пиелонефрит, цистит, эпидидимит, абсцессы простаты, бактериемия, септицемия, стриктуры уретры, в связи с чем смертность в этой группе больных увеличивается почти в 3 раза, а у пациентов со спинальными повреждениями этот показатель достигает 20–40% [14].

С момента установки внутренней и наружной поверхности уретрального катетера становятся мишенью для формирования биопленки. При экстралюминарном пути инфицирования микроорганизмы (как правило, эндогенные микроорганизмы, населяющие желудочно-кишечный тракт) распространяются восходящим путем по уретре во время и после установки катетера. При интралюминарном пути инфицирования бактерии могут восходить по внутреннему просвету катетера (рис. 3). В этом случае микроорганизмы имеют экзогенную природу, например

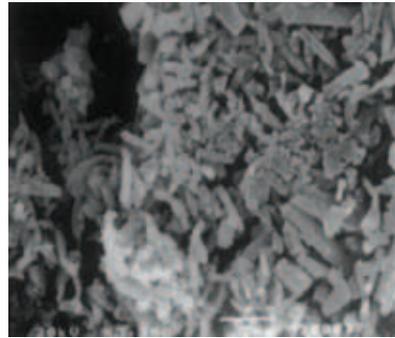
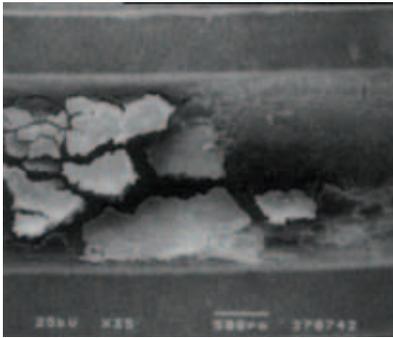


Рис. 3. Биопленки внутри уретрального катетера

микрофлора кожи рук здорового медицинского персонала.

Чаще всего катетеры инфицированы *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*. Наиболее сильными продуцентами биопленок являются *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Candida tropicalis*, *Staphylococcus aureus* [15]. Клиническое значение инфекций мочевых путей, обусловленных формированием биопленок на уретральных катетерах, огромно. Это связано с возможным развитием непредсказуемых осложнений (от бессимптомной бактериурии до эндотоксического шока) вследствие экзо- и эндотоксинов, вырабатываемых микроорганизмами и попадающих в кровоток через поврежденные ткани мочевого пузыря.

#### Мочеточниковые стенты

Бактериальные биопленки могут также развиваться на внутренних стенках, установленных в верхние мочевые пути. Было показано, что 68–90% мочеточниковых стентов колонизируются, в то время как бактериурия имеет место только у 27–30% пациентов со стентами [16, 17]. Этот факт обуславливает трудность выявления биопленок в обычных лабораториях. Тем не менее отрицательный культуральный анализ мочи не исключает возможности колонизации стента.

Частой проблемой при использовании медицинских биоматериалов является инкрустация, особенно при уреазо-продуцирующих бактериях, таких как *Proteus*

*mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* и др. Уреазо-продуцирующие возбудители мочевой инфекции расщепляют мочевины в моче на аммиак и водород, что приводит к изменению состава мочи, повышению pH, оседанию струвита (аммония-магния фосфат) и апатита (кальция фосфат) на эпителий мочевых путей, а также на поверхность катетеров, стентов, камней. Уреаза *Proteus mirabilis* гидролизует мочевины мочи в аммиак от 6 до 10 раз быстрее, чем уреазы других видов [18].

Формирование биопленки и инкрустация также ограничивают эффективность применения различных катетеров с антимикробным покрытием, потому что отложение кристаллов на катетерах позволяет бактериям прикрепляться и размножаться без контактирования с защитным покрытием [19].

#### Инфицированные мочевые камни

Бактерии, инфицирующие мочевые пути, способствуют не только хронизации инфекции в результате повышенной устойчивости к терапии, но и образованию новых камней. Инфицированные камни растут быстро, защищая бактерии, образующие биопленку [20]. При дроблении камней (дистанционным, контактным) необходимо учитывать возможность выхода микроорганизмов и их токсинов из камней, что в условиях повышенного внутрилоханоч-

ного давления из-за постоянной ирригации жидкости, особенно при длительной операции, увеличивает риск развития бактериемии, токсинемии, синдрома системной воспалительной реакции и септических осложнений. Остатки конкрементов и биопленок служат основой для быстрого рецидива камнеобразования, поэтому важно полностью удалить все фрагменты инфицированных камней в ходе операции.

В отечественных исследованиях было продемонстрировано различие в результатах бактериологического исследования мочи и камней [21]. У пациентов с мочекаменной болезнью микроорганизмы при исследовании камня выявлялись чаще, чем при исследовании мочи: 59,4% по сравнению с 33,3%. Виды микроорганизмов в моче и камне не различались и были представлены такими уропатогенами, как *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus haemolyticus*, *Proteus mirabilis* и *Escherichia coli*. Остатки биопленок на слизистой лоханки почки и бактериурия являются основными факторами риска рецидива камнеобразования в послеоперационном периоде. Фрагменты удаленных камней, которые необходимо забирать в стерильных условиях операционной, рекомендуется исследовать бактериологически. Длительное применение антибиотиков с учетом результатов бактериологических анализов мочи и камней, а также метафлактика являются наиболее эффективными методами лечения.

#### Артифициальные мочевые сфинктеры

Около 3% артифициальных мочевых сфинктеров оказываются инфицированными. Уменьшить риск инфицирования можно путем лечения предшествующей ИМП, предупреждения длительной ретенции мочевых путей и снижения количества остаточной мочи в мочевом пузыре. Первым шагом элиминации ин-

урология



фекции является полное удаление импланта. Реимплантации должна предшествовать полная санация мочевых путей [22].

#### Пенильные протезы

Инфекция, развивающаяся на пенильных протезах, чаще всего вызвана стафилококками, в особенности *Staphylococcus epidermidis*, которые имеют повышенную способность продуцировать гликокаликс биопленки. Чаще всего инфекция вторична и определяется по результатам бактериологического анализа мочи во время операции. В этой связи необходимо учитывать наиболее этиологически значимые патогены при выборе антибиотиков для профилактики. Культуральные анализы с выявленным 90%-ным ростом стафилококковой инфекции были положительны у 70% пациентов с клинически неинфицированными пенильными протезами во время ревизии по поводу механического нарушения функции протеза [23].

С целью уменьшения риска развития инфекции были разработаны пенильные протезы с гидрофильным покрытием, которые уменьшали бактериальную адгезию *in vitro* и в моделях на животных [24]. Покрытие подтвердило способность абсорбировать антибиотики интраоперационно, тем самым содействуя их поступлению в окружающие ткани в послеоперационном периоде и эрадикации возбудителей инфекции. Однако данные по пенильным протезам с гидрофильным покрытием ограничены.

Применение пенильных протезов с покрытием комбинации рифампицина и миноциклина было одобрено в 2001 г. Использование этих протезов позволило снизить уровень инфицированности на 58% по сравнению с применением имплантов без покрытия [25].

#### Методы профилактики формирования биопленок в мочевых путях

Методы общей профилактики

Среди наиболее эффективных методов общей профилактики

формирования биопленок в мочевых путях следует выделить обязательное мытье рук пациента и медицинского персонала перед каждым контактом с катетером и дренажной системой, а также предупреждение разъединения закрытых дренажных систем и соблюдение их правильного расположения на постели больного [26]. Местная защита на уровне уретры и мочевого пузыря предполагает обработку наружного отверстия уретры, асептический метод введения катетера, использование антимикробных мазей, Катеджеля, Инстиллагеля.

#### Модификация поверхности биоматериала

Долгое время многообещающей стратегией профилактики формирования бактериальных биопленок считалась модификация поверхности имплантов и катетеров.

*Катетеры, импрегнированные антибиотиками.* В недавнем Кохрейновском обзоре были представлены данные о значительном снижении уровня бессимптомной бактериурии при использовании катетеров, импрегнированных антибиотиками, по сравнению с катетерами без покрытия (миноциклин, рифампицин и нитрофуразон, срок – менее чем одна неделя катетеризации) [27]. При более длительном сроке катетеризации различия были статистически недостоверными, что авторы связали с малочисленностью данных.

*Покрытие сплавом серебра.* В том же обзоре отмечено, что покрытые серебряным сплавом катетеры значительно уменьшали риск возникновения бессимптомной бактериурии (катетеризация менее чем в течение одной недели) [27]. При катетеризации дольше недели эффект был ниже, но риск бессимптомной бактериурии был все же меньше у пациентов, которым были установлены катетеры, покрытые серебряным сплавом. В отношении более длительной катетеризации достоверных кли-

нических исследований пока не проводилось.

*Гидрофильное покрытие.* Катетеры с гидрофильным покрытием широко используются при чистой интермиттирующей катетеризации. В проспективном сравнительном многоцентровом исследовании ИМП при использовании гидрофильно-покрытых катетеров развивались реже (64% по сравнению с 82% в группе контроля) [28]. Однако в недавнем рандомизированном контролируемом исследовании не было получено статистически значимых различий в отношении симптоматической ИМП и результатов микробиологических анализов мочи при использовании катетеров с гидрофильным покрытием и непокрытых уретральных катетеров, установленных на период 6 недель [29].

*Гепарин.* Гепарин может быть использован для антиадгезивного покрытия стентов благодаря строгой электронегативности, которая позволяет «отбрасывать» клеточные организмы. В 1987 г. M.R. Ruggieri и соавт. установили 90%-ное уменьшение бактериальной адгезии на катетерах, покрытых гепарином [30]. На покрытых гепарином уретральных стентах не было определено органических или неорганических отложений после размещения *in situ* в течение 6 недель по сравнению с тем, что 33% непокрытых стентов были колонизированы биопленками [31]. Другие данные были получены D. Lange и соавт., которые сравнивали стенты, покрытые гепарином, с высвобождением триклозана и невысвобождаемые контрольные уретральные стенты, установленные на период 7 дней. *In vitro* стенты, покрытые гепарином, не уменьшали бактериальную адгезию по сравнению с использованием непокрытых стентов [32].

*Gendine.* Gendine – новый антисептик, содержащий горечавку фиолетовую и хлоргексидин. R. Nachem и соавт. сравнили *in vitro* антиадгезивную активность мочевых катетеров, покрытых



Gendine, и непокрытых катетеров в отношении нескольких полирезистентных бактерий. Gendine-покрытые катетеры уменьшали адгезию всех микроорганизмов. С помощью сканирующей электронной микроскопии было показано, что биопленки покрывают контрольные катетеры, но не Gendine-покрытые катетеры. Авторы подтвердили свои результаты *in vivo* на моделях кроликов [33]. Однако, несмотря на многообещающие предварительные результаты, клинические данные не признаны достоверными.

**Триклозан.** Триклозан является антибактериальным соединением, которое известно около 40 лет. Триклозан-высвобождаемый стент уменьшает активность ИМП и рост бактериальных колоний в модели цистита, вызванного протейной инфекцией [34]. Мы уже говорили о том, что триклозан-высвобождаемый стент устойчив ко всем бактериям, за исключением синегнойной палочки и энтерококка [32]. На всех триклозан-высвобождаемых стентах были получены зрелые биопленки с низкой жизнеспособностью.

### Использование низкоэнергетических поверхностных звуковых волн

Концепция использования низкой энергии поверхностных звуковых волн предполагает, что акустические волны, направленные прямо на инородные тела в мочевых путях (например, имплантаты), разрушают биопленки посредством ингибирования адгезии планктонных бактерий на их поверхности. Z. Hazan и соавт. предложили метод, который позволяет акустическим волнам распространяться из портативного датчика, генерирующего пьезоэлектрическую вибрацию с частотой, варьирующей от 100 до 300 кГц [35]. Авторы направляли волны, генерируемые датчиком, на катетеры с текущей жидкостью, содержащей разные уропатогены, в течение 3 дней. Применение волнового метода

нарушило формирование биопленок, позволяя катетерам фактически очищаться от адгезированных микроорганизмов. Результаты были подтверждены *in vivo* на кроликах в течение одной недели лечения.

В двойном слепом контролируемом рандомизированном исследовании, касающемся кратковременной катетеризации, применение волновой терапии предотвращало формирование биопленок на всех катетерах, в то время как в контрольной группе биопленки определялись на катетерах в 63% случаев [36].

P. Tenke и соавт. провели проспективное сравнительное исследование в параллельных группах, оценивавшее эффективность волновой терапии в случае длительной катетеризации (8 недель) [2]. Волновая терапия снижала уровень клинически значимой бактериурии (33% против 81%), частота формирования биопленок была также ниже в группе волновой терапии по сравнению с контролем [37].

### Действие антимикробных препаратов на бактерии в биопленке

Большинство исследователей полагают, что антибиотики могут замедлять формирование биопленки только путем элиминации незащищенных планктонных бактерий. Во время острой фебрильной фазы инфекции антимикробная терапия является достаточной, потому что за фебрильную реакцию ответственны именно планктонные бактерии, а не бактерии в биопленке. Однако из поверхностного слоя зрелой биопленки могут высвободиться планктонные микроорганизмы, которые свободно плавают и распространяются над поверхностью, вызывая бактериурию, а возможно, и бактериемию, эндотоксинемию и другие острые инфекционно-воспалительные осложнения, вплоть до синдрома системной воспалительной реакции и уросепсиса. Уросепсис представляет собой

наиболее сильную манифестацию мочевой инфекции. Лечение уросепсиса, в отличие от простой ИМП, включает не только антибактериальную терапию, но и другие меры: восполнение объема жидкости, назначение стероидов, контроль глюкозы крови, экстракорпоральные методы детоксикации, а также контроль источника инфекции (например, дренирование любой обструкции и/или удаление инородных тел из мочевых путей). Эти меры необходимо предпринимать в течение первых часов заболевания [38]. Адекватная начальная эмпирическая антибактериальная терапия подразумевает сначала назначение препарата широкого спектра действия, а затем препарата с узким спектром действия, учитывая данные бактериологического исследования. При уросепсисе или остром пиелонефрите предпочтительно внутривенное применение высоких доз антибиотиков с целью поддержания их высокой концентрации в сыворотке крови и достижения хорошего тканевого проникновения. Следует отметить, что антибиотики, эффективные против планктонных бактерий, часто не оказывают необходимого антимикробного действия в отношении бактериальных биопленок. Это связано с тем, что выбор антимикробных препаратов основывается на бактериальной культуре, полученной из планктонных бактерий. Между тем планктонные бактерии отличаются по поведению и фенотипическим формам от бактерий в биопленке. Неэффективность антимикробной терапии в лечении инфекции, обусловленной формированием биопленок, могут быть объяснены также тем, что [39]:

- препараты не проникают на всю глубину биопленки из-за барьерной функции гликокаликса, покрывающего их снаружи;
- матрикс биопленки выводит антимикробные препараты наружу (эффлюкс, или наружная резистентность);



- микроорганизмы в биопленке растут медленнее, поэтому они более устойчивы к антимикробным препаратам, которые действуют на активно размножающиеся бактерии;
- протеины, связывающие антимикробные препараты, плохо экспрессируются у бактерий в биопленке;
- бактерии в биопленке активируют многие гены, которые изменяют клеточную оболочку, молекулярные мишени и чувствительность к антимикробным препаратам (внутренняя резистентность);
- бактерии в биопленке могут выживать в присутствии антимикробных препаратов в концентрации в 1000–1500 раз выше той, которая необходима для эрадикации планктонных клеток того же вида бактерий (клетки-персистеры) [40].

Барьерный эффект гликокаликса и низкий уровень роста являются важными факторами устойчивости к антибиотикам бактерий в биопленке. Для лечения инфекции, вызванной биопленкой, следует применять антибиотики, которые хорошо проникают через гликокаликс и имеют высокую бактерицидную активность в отношении медленно растущих бактерий [41]. Возможность антимикробных препаратов проникать в биопленку варьирует в зависимости от типа антибиотика и возраста биопленки. Аминогликозиды и бета-лактамы способны препятствовать формированию «молодых» биопленок, в то время как фторхинолоны, благодаря хорошей проникающей способности, эффективны в отношении как «молодых», так и «старых» биопленок. Их обнаруживают в биопленках в течение 1 или 2 недель после окончания курса антибактериальной терапии [42, 43]. Так, левофлоксацин хорошо проникал в биопленку, образованную синегнойной палочкой, с 1-го по 5-й день использования, несмотря на присутствие алгината. Проникающая способность пи-

перациллина, имипенема, офлоксацина и цiproфлоксацина была ингибирована на 50% на 5-й день. В большей степени проникающая способность была снижена у аминогликозидов (после 1-го дня она составила всего 25%) [43].

Фторхинолоны способны эрадикацию инфекцию, обусловленную формированием биопленок, при условии создания концентрации, превышающей минимально ингибирующую (МИК) в 32–64 раза [44]. По данным K.G. Naber, у здоровых добровольцев после приема 500 мг цiproфлоксацина или 500 мг левофлоксацина последний создает более высокие концентрации в моче и дольше оказывает антибактериальное действие по сравнению с цiproфлоксацином [45]. Несмотря на то что МИК в отношении грамотрицательных микроорганизмов у цiproфлоксацина ниже по сравнению с левофлоксацином, бактерицидные концентрации в моче левофлоксацина были значительно выше и сохранялись дольше. Следовательно, во-первых, для грамотрицательных уропатогенов доза 500 мг левофлоксацина 1 р/сут сравнима с 500 мг цiproфлоксацина 2 р/сут. Во-вторых, для лечения ИМП, вызванной грамположительными возбудителями, терапия низкими дозами левофлоксацина (500 мг 1 р/сут) была эффективнее, чем применение цiproфлоксацина по 500 мг 2 р/сут.

Таким образом, учитывая данные K.G. Naber об антибактериальной активности, фармакокинетике и фармакодинамике препаратов, а также результаты нескольких опубликованных клинических исследований, можно сделать вывод о том, что 500 мг левофлоксацина 1 р/сут и 500 мг цiproфлоксацина 2 р/сут демонстрируют сходную эффективность в лечении осложненной ИМП [46]. Увеличение дозы левофлоксацина рекомендовано при инфекциях, вызванных менее чувствительными патогенами, например, при биопленке, обра-

зованной синегнойной палочкой, которая содержит алгинат. В данном случае алгинат является главным составляющим и выступает в роли барьера, защищающего микробные клетки от гуморальной и клеточной составляющих иммунной системы человека [47]. Левофлоксацин продемонстрировал выраженную бактерицидную активность против формирующей биопленку клеток, тогда как цiproфлоксацин, цефтазимид и гентамицин были малоэффективными [47]. M. Shigeta и соавт. изучали диффузию разных антибиотиков в биопленки и заключили, что проникновение гентамицина строго ингибировалось биопленкой [43]. Они также отметили различия в уровне проникновения левофлоксацина и цiproфлоксацина в биопленку, образованную синегнойной палочкой. Доза 60 мг/кг левофлоксацина по сравнению с цiproфлоксацином была достаточно эффективной для эрадикации клеток синегнойной палочки, что указывает на высокую концентрацию левофлоксацина в биопленке.

В исследовании F. Rea и соавт. [48] было показано, что левофлоксацин экскретируется почками в основном в неизменном виде (< 75%) и показывает в 2 раза больший уровень почечной экскреции, чем цiproфлоксацин. В этой связи высокие дозы левофлоксацина (500 мг 2 раза в день) достигают очень больших концентраций в моче, в среднем в 50 раз выше, чем МИК для большинства чувствительных уропатогенов. При применении высоких доз левофлоксацина для патогенов с МИК < 16 мг/л можно получить более высокие концентрации, чем МИК<sub>90</sub>, для большинства мочевых патогенов. Это может улучшить результаты лечения ИМП, вызванных не только чувствительными микроорганизмами, но и бактериями, устойчивыми или демонстрирующими интермиттирующую чувствительность к этому антибиотику.

# ТАВАНИК®

Таваник® – оригинальный антибиотик широкого спектра по доступной цене для первой линии терапии бактериального простатита

ПО НОВОЙ  
ДОСТУПНОЙ ЦЕНЕ!

« Для меня важно,  
что теперь я могу чаще  
назначать Таваник® »



+ НОВАЯ  
УПАКОВКА  
10 ТАБЛЕТОК

## ТАВАНИК® В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА

- Высокоактивен в отношении основных возбудителей<sup>3</sup>
- Доказанная клиническая (94%) и микробиологическая (95%) эффективность<sup>2</sup>
- Создает высокие концентрации в ткани простаты<sup>4</sup>

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТАВАНИК® (ЛЕВОФЛОКСАЦИН)

**Международное непатентованное название:** левофлоксацин.  
**Фармакотерапевтическая группа:** противомикробные средства, фторхинолоны.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой 250 мг, 500 мг – N5 и N10, раствор для инфузий 500 мг/100 мл.

**Фармакодинамика:** Таваник® – синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов, содержащий в качестве активного вещества левофлоксацин – левоэнанциомер офлоксацина. Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразы (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах микробных клеток. Левофлоксацин активен в отношении большинства штаммов бактерий, как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*.

**Показания к применению:** для таблеток и раствора для инфузий: бактериальные инфекции у взрослых, вызванные аэробными, чувствительными к левофлоксацину: внебольничная пневмония, неосложненные и осложненные (включая пиелонефрит) инфекции мочевыводящих путей; хронический бактериальный простатит; септицемия/бактериемия, связанные с указанными выше показателями; комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. Дополнительно для таблеток: острый синусит, обострение хронического бронхита, инфекции бронхов полости, септицемия/бактериемия, связанные с указанными выше показателями; инфекции кожи и мягких тканей.

**Противопоказания:** гиперчувствительность к левофлоксацину или другим хинолонам, эпилепсия, парезы сухожилий при приеме фторхинолонов в анамнезе, дефицит и/или недостаточный возраст до 18 лет (в связи с незрелостью костной

системы, т. е. нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста), беременность (малая полнота исследования исключает риск поражения хрящевых точек роста у плода), период лактации (малая полнота исследования исключает риск поражения хрящевых точек роста костей у ребенка).

**Способ применения и режим дозирования:** таблетки Таваник® 250 мг или 500 мг принимают внутрь 1 или 2 раза в день. Таблетки следует принимать не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана). При необходимости таблетки можно разламывать по разделительной бороздке. Препараты можно принимать перед едой или в любое время между приемами пищи, т. е. прием пищи не влияет на абсорбцию препарата. Внебольничная пневмония: 500 мг 1–2 раза в день 7–14 дней. Инфузионный раствор препарата Таваник® вводят 1 или 2 раза в день. Инфузионный раствор препарата Таваник® вводят 1 флакон в день. Продолжительность инфузии 1 флакона раствора препарата Таваник®, 500 мг (100 мл с 500 мг левофлоксацина) должна составлять не менее 60 мин., в случае введения половины флакона (50 мл с 250 мг левофлоксацина) продолжительность инфузии должна составлять не менее 30 мин. Острый синусит: 500 мг 1 раз в день 10–14 дней. Обострение хронического бронхита: 250 мг или 500 мг 1 раз в день 7–14 дней. Внебольничная пневмония: 500 мг 1–2 раза в день 7–14 дней; неосложненные инфекции мочевыводящих путей: 250 мг 1 раз в день 3 дня, осложненные (включая пиелонефрит) – 7–10 дней (раствор для инфузий) – при тяжелых инфекциях возможно увеличение дозы). Хронический бактериальный простатит: 500 мг 1 раз в день 28 дней. Инфекции нижних отделов мочевыводящих путей: 250 мг или 500 мг 1–2 раза в день 7–14 дней. Септицемия/бактериемия: 500 мг 1–2 раза в день 10–14 дней. Инфекции бронхов полости: 500 мг 1 раз в день 7–14 дней (в комбинации с антибактериальными препаратами,

действующими на анаэробную флору). Комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза: по 1–2 таблетки Таваник® 500 мг 1–2 раза в день – до 3 месяцев. При клиренсе креатинина ≤50 мг/мл требуется коррекция режима дозирования (см. полную инструкцию по применению). При нарушении функции печени не требуется коррекция режима дозирования, поскольку левофлоксацин лишь незначительно метаболизируется в печени. Для пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования, за исключением случаев снижения клиренса креатинина до 50 мг/мл и ниже. В зависимости от состояния больного через несколько дней лечения можно перейти от внутривенного капельного введения на прием той же дозы препарата в таблетках (в связи с тем, что биодоступность левофлоксацина при приеме внутрь – 99–100%).

**Побочные эффекты:** тошнота, диарея, иногда потеря аппетита, рвота, боли в животе, нарушения пищеварения, зуд и покраснение кожи, головная боль, головокружение и/или оцепенение, сонливость, нарушения сна, астения. Повышение активности ферментов печени (АЛТ и АСАТ). Иногда увеличение эозинофилов, уменьшение лейкоцитов в крови. В отдельных случаях – увеличение интервала QT. Как и при любой антибиотикотерапии возможно развитие оппортунистической инфекции и суперинфекции, которые в редких случаях могут потребовать дополнительного лечения (более подробно – см. полную инструкцию).

**Условия отпуска из аптек:** по рецепту.  
**Срок годности:** раствор для инфузий – 3 года, таблетки – 5 лет.

**Регистрационные удостоверения:** ПН 072242/01 от 11.08.2011 и НП N012242/02 от 03.08.2011.  
Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.



Представительство  
ОА «Санofi-авентис групп»  
(Франция)  
125009 г. Москва,  
ул. Тверская, 22.  
Телефон: (495) 721-14-00;  
факс: (495) 721-14-11.  
www.sanofi-aventis.ru

1. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации, Москва, 2012.  
2. F. Wagenlehner et al Aktuelle Urol. 2011; 42(3): 184-189.  
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Таваник® (рег. удостоверение № П N012242/01 от 11.08.11 и № П N012242/02 от 03.08.2011).  
4. Naber K.V.UJ Int 2008;101, supp.3: 7-10.



Наличие двух лекарственных форм левофлоксацина позволяет применять его в качестве «последовательной» терапии, начиная с внутривенного введения и продолжая прием препарата в амбулаторных условиях. Это дает возможность сократить длительность госпитализации и снизить затраты на лечение по сравнению с другими инъекционными формами антибиотиков.

### Заключение

С распространением в урологической практике био- и искусственных материалов огромное значение приобрела проблема инфекций, ассоциированных с образованием биопленок. Несмотря на широкое изучение механизма формирования биопленок, разработку подходов к профилактике образования биопленок, получение некоторых обещающих

результатов, идеального метода предупреждения формирования биопленок пока не существует. Помимо эффективного механизма профилактики и контроля формирования биопленок, необходимо также выработать простой метод диагностики инфекции, обусловленной формированием биопленок, и найти антимикробные препараты, эффективные против бактерий в биопленках. ☪

### Литература

1. Costerton J.W. Cystic fibrosis pathogenesis and the role of biofilms in persistent infection // Trends Microbiol. 2001. Vol. 9. № 2. P. 50–52.
2. Tenke P., Köves B., Nagy K. et al. Update on biofilm infections in the urinary tract // World. J. Urol. 2012. Vol. 30. № 1. P. 51–57.
3. Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-based Medicine / Produced by B. Phillips, Ch. Ball, D. Sackett et al. // www.cebm.net/index.aspx?o=1025.
4. Costerton J.W., Cheng K.-J., Geesey G.G. et al. Bacterial biofilms in nature and disease // Annu. Rev. Microbiol. 1987. Vol. 41. P. 435–464.
5. Denstedt J.D., Reid G., Sofer M. Advances in ureteral stent technology // World J. Urol. 2000. Vol. 18. № 4. P. 237–242.
6. Nickel J.C., Olson M.E., Barabas A. et al. Pathogenesis of chronic bacterial prostatitis in an animal model // Br. J. Urol. 1990. Vol. 66. № 1. P. 47–54.
7. Justice S.S., Hung C., Theriot J.A. et al. Differentiation and developmental pathways of uropathogenic Escherichia coli in urinary tract pathogenesis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101. № 5. P. 1333–1338.
8. Mysorekar I.U., Hultgren S.J. Mechanisms of uropathogenic Escherichia coli persistence and eradication from the urinary tract // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. № 38. P. 14170–14175.
9. Rosen D.A., Hooton T.M., Stamm W.E. et al. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection // PLoS Med. 2007. Vol. 4. № 12. P. e329.
10. Anderson G.G., Palermo J.J., Schilling J.D. et al. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections // Science. 2003. Vol. 301. № 5629. P. 105–107.
11. Nickel J.C., Olson M., McLean R.J. et al. An ecological study of infected urinary stone genesis in an animal model // Br. J. Urol. 1987. Vol. 59. № 1. P. 21–30.
12. Nickel J.C., Costerton J.W., McLean R.J. et al. Bacterial biofilms: influence on the pathogenesis, diagnosis and treatment of urinary tract infections // J. Antimicrob. Chemother. 1994. Vol. 33. Suppl. A. P. 31–41.
13. Nickel J. The battle of the bladder: the pathogenesis and treatment of uncomplicated cystitis // Int. Urogynecol. J. 1990. № 1. P. 218–222.
14. Warren J.W. Catheter-associated urinary tract infections // Int. J. Antimicrob. Agents. 2001. Vol. 17. № 4. P. 299–303.
15. Holá V., Ruzicka F., Horka M. Microbial diversity in biofilm infections of the urinary tract with the use of sonication techniques // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2010. Vol. 59. № 3. P. 525–528.
16. Reid G., Denstedt J.D., Kang Y.S. et al. Microbial adhesion and biofilm formation on ureteral stents in vitro and in vivo // J. Urol. 1992. Vol. 148. № 5. P. 1592–1594.
17. Farsi H.M., Mosli H.A., Al-Zemaity M.F. et al. Bacteriuria and colonization of double-pigtail ureteral stents: long-term experience with 237 patients // J. Endourol. 1995. Vol. 9. № 6. P. 469–472.
18. Morris N.S., Stickler D.J., McLean R.J. The development of bacterial biofilms on indwelling urethral catheters // World J. Urol. 1999. Vol. 17. № 6. P. 345–350.
19. Stickler D.J., Feneley R.C. The encrustation and blockage of long-term indwelling bladder catheters: a way forward in prevention and control // Spinal Cord. 2010. Vol. 48. № 11. P. 784–790.
20. Nickel J.C., Olson M., McLean R.J. et al. An ecological study of infected urinary stone genesis in an animal model // Br. J. Urol. 1987. Vol. 59. № 1. P. 21–30.
21. Эгамбердиев Д.К. Роль инфекции мочевых путей в генезе камней почек: дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 120 с.
22. Licht M.R., Montague D.K., Angermeier K.W. et al. Cultures from genitourinary prostheses at reoperation: questioning the role of Staphylococcus epidermidis in periprosthetic infection // J. Urol. 1995. Vol. 154. № 2. Pt. 1. P. 387–390.
23. Henry G.D., Wilson S.K., Delk J.R. 2<sup>nd</sup> et al. Penile prosthesis cultures during revision surgery: a multicenter study // J. Urol. 2004. Vol. 172. № 1. P. 153–156.
24. Rajpurkar A., Fairfax M., Li H. et al. Antibiotic soaked hydrophilic coated bio-flex: a new strategy in the prevention of penile prosthesis infection // J. Sex. Med. 2004. Vol. 1. № 2. P. 215–220.
25. Carson C.C. 3<sup>rd</sup>. Efficacy of antibiotic impregnation of inflatable penile prostheses in decreasing infection in original implants // J. Urol. 2004. Vol. 171. № 4. P. 1611–1614.
26. Kunin C. Detection, prevention, and management of urinary tract infections. 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lea&Febiger, 1987. 431 p.
27. Schumm K., Lam T.B. Types of urethral catheters for management of short-term voiding problems in hospitalised



- adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Vol. 16. № 2. CD004013.
28. *De Ridder D.J., Everaert K., Fernández L.G. et al.* Intermittent catheterisation with hydrophilic-coated catheters (SpeediCath) reduces the risk of clinical urinary tract infection in spinal cord injured patients: a prospective randomised parallel comparative trial // *Eur. Urol.* 2005. Vol. 48. № 6. P. 991–995.
  29. *Sarica S., Akkoc Y., Karapolat H. et al.* Comparison of the use of conventional, hydrophilic and gel-lubricated catheters with regard to urethral micro trauma, urinary system infection, and patient satisfaction in patients with spinal cord injury: a randomized controlled study // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2010. Vol. 46. № 4. P. 473–479.
  30. *Ruggieri M.R., Hanno P.M., Levin R.M.* Reduction of bacterial adherence to catheter surface with heparin // *J. Urol.* 1987. Vol. 138. № 2. P. 423–426.
  31. *Riedl C.R., Witkowski M., Plas E. et al.* Heparin coating reduces encrustation of ureteral stents: a preliminary report // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2002. Vol. 19. № 6. P. 507–510.
  32. *Lange D., Elwood C.N., Choi K. et al.* Uropathogen interaction with the surface of urological stents using different surface properties // *J. Urol.* 2009. Vol. 182. № 3. P. 1194–1200.
  33. *Hachem R., Reitzel R., Borne A. et al.* Novel antiseptic urinary catheters for prevention of urinary tract infections: correlation of in vivo and in vitro test results // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009. Vol. 53. № 12. P. 5145–5149.
  34. *Cadieux P.A., Chew B.H., Knudsen B.E. et al.* Triclosan loaded ureteral stents decrease proteus mirabilis 296 infection in a rabbit urinary tract infection model // *J. Urol.* 2006. Vol. 175. № 6. P. 2331–2335.
  35. *Hazan Z., Zumeris J., Jacob H. et al.* Effective prevention of microbial biofilm formation on medical devices by low-energy surface acoustic waves // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006. Vol. 50. № 12. P. 4144–4152.
  36. *Ikinge U., Zillich S., Weber C.* Biofilm Prevention by Surface Acoustic Nanowaves: a new approach to urinary tract Infections? : poster // 25<sup>th</sup> World Congress of Endourology and SWL. Mexico: Cancun, 2007.
  37. *Nagy K., Koves B., Tenke P.* The effectiveness of acoustic energy induced by UroShield device in the prevention of bacteriuria and the reduction of patients' complaints related to long-term indwelling urinary catheters: poster // 26<sup>th</sup> Annual EAU Congress. Austria: Vienna, 2011.
  38. *Wagenlehner F.M., Weidner W., Naber K.G.* Pharmacokinetic characteristics of antimicrobials and optimal treatment of urosepsis // *Clin. Pharmacokinet.* 2007. Vol. 46. № 4. P. 291–305.
  39. *Tenke P., Kovacs B., Jäckel M. et al.* The role of biofilm infection in urology // *World J. Urol.* 2006. Vol. 24. № 1. P. 13–20.
  40. *Lewis K., Spoering A.L., Kaldalu N. et al.* Persisters: specialized cells responsible for biofilm tolerance // *Biofilms, infection and antimicrobial therapy* / Ed. by J.L. Pace, M. Rupp, R.G. Finch. Taylor & Francis Group, 2005. P. 241–257.
  41. *Shigeta M., Tanaka G., Komatsuzawa H. et al.* Permeation of antimicrobial agents through *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: a simple method // *Chemotherapy.* 1997. Vol. 43. № 5. P. 340–345.
  42. *Reid G., Habash M., Vachon D. et al.* Oral fluoroquinolone therapy results in drug adsorption on ureteral stents and prevention of biofilm formation // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2001. Vol. 17. № 4. P. 317–319.
  43. *Shigeta M., Komatsuzawa H., Sugai M. et al.* Effect of the growth rate of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms on the susceptibility to antimicrobial agents // *Chemotherapy.* 1997. Vol. 43. № 2. P. 137–141.
  44. *Goto T., Nakame Y., Nishida M. et al.* In vitro bactericidal activities of beta-laktamases, amikacin and fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm in artificial urine // *Urology.* 1999. Vol. 53. № 5. P. 1058–1062.
  45. *Naber K.G.* Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2001. Vol. 17. № 4. P. 331–341.
  46. *Drago L., De Vecchi E., Mombelli B. et al.* Activity of levofloxacin and ciprofloxacin against urinary pathogens // *J. Antimicrob. Chemother.* 2001. Vol. 48. № 1. P. 37–45.
  47. *Ishida H., Ishida Y., Kurosaka Y. et al.* In vitro and in vivo activities of levofloxacin against biofilm-producing *Pseudomonas aeruginosa* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998. Vol. 42. № 7. P. 1641–1645.
  48. *Pea F., Pavan F., Di Qual E. et al.* Urinary pharmacokinetics and theoretical pharmacodynamics of intravenous levofloxacin in intensive care unit patients treated with 500 mg b.i.d. for ventilator-associated pneumonia // *J. Chemother.* 2003. Vol. 15. № 6. P. 563–567.

Урология

## The value of infections with the formation of biofilms in urology

T.S. Perepanova

*Scientific-Research Institute of Urology of the Ministry of Health of Russia*

Contact person: Tamara Sergeyevna Perepanova, perepanova2003@mail.ru

*The article considers the role of biofilms in chronic bacterial prostatitis, recurrent cystitis, pyelonephritis. The methods of prophylaxis of formation of biofilms, including by modifying the surface of biomaterials are described. The need for antimicrobial drugs with proven efficacy against bacterial biofilms is emphasized.*

**Key words:** planktonic bacteria, biofilms, urinary tract infections, implants, catheters, antimicrobial therapy



<sup>1</sup> Российско-израильский медицинский центр «РАМБАМ»

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Применение препарата Полиоксидоний в лечении урологических заболеваний

Е.А. Султанова<sup>1</sup>, Е.В. Шпотъ<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Елена Анатольевна Султанова, elesultanova@rambler.ru

В статье обосновывается целесообразность комплексного лечения воспалительных урологических заболеваний. Показаны преимущества назначения иммуномодулирующей и антибактериальной терапии по сравнению с монотерапией антибиотиками. На примере препарата Полиоксидоний продемонстрирована эффективность включения иммуномодуляторов в терапию цистита, пиелонефрита, простатита.

**Ключевые слова:** инфекции мочевых путей, цистит, пиелонефрит, простатит, иммуномодулирующая терапия, Полиоксидоний

## Опыт применения препарата Полиоксидоний при хронических инфекциях мочевых путей

Инфекции мочевых путей (ИМП) – одни из самых распространенных инфекционных заболеваний, которые встречаются в амбулаторной и внутрибольничной урологической практике. Причиной до 90% случаев всех ИМП являются бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, а также *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*. В свою очередь *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* spp., дифтероиды, лактобациллы, анаэробы практически не вызывают ИМП, хотя также колонизируют кожу, слизистую оболочку прямой кишки

и влагалища. Необходимо отметить, что в настоящее время редко регистрируется моноинфекция ИМП. Возникают также трудности с идентификацией организмов, которые во многом обусловлены распространением протопластов и L-форм микроорганизмов, более устойчивых к антибактериальной терапии и не растущих на обычных питательных средах [1–4].

Одной из ключевых причин хронизации ИМП в настоящее время считается нарушение иммунитета. Слизистые оболочки являются естественной первой линией противомикробной защиты. Доказано, что для больных с рецидивирующими ИМП характерны изменения иммунного ответа в виде нарушения отдельных функций нейтрофилов (хемотак-

сис, фагоцитоз, бактерицидность) [5–9], снижения активности интерлейкина (ИЛ) 2 [10] и уровня ИЛ-8 в моче, способствующего миграции нейтрофилов в просвет мочевого пузыря [7, 8], а также секреторного IgA [11, 12], который блокирует прикрепление бактерий к эпителиальным клеткам.

Под воздействием токсических факторов инфекционных агентов происходят не только деструктивные изменения, но и подавляется фагоцитарная активность лейкоцитов, в крови уменьшается количество NK-клеток (CD16<sup>+</sup>) [6, 13, 14], снижается абсолютное количество лимфоцитов и уменьшается общая популяция Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) и Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>). Одновременно увеличивается количество Т-супрессоров (CD8<sup>+</sup>) [15–17]. Наблюдается снижение уровня всех фракций иммуноглобулинов (IgA, IgM и IgG) и некоторых цитокинов (ИЛ-2) [18, 19].

Благодаря исследованиям последних лет было доказано, что каждая из инфекций органов мочеполовой системы может подавлять Т- и В-клеточные звенья иммунной системы, вызывая нарушения микробиоценоза, которые обусловлены постоянным поступлением в кровь продуктов воспаления, тканевого и клеточного детрита, снижением защит-



ных свойств слизистых оболочек и секрета желез. Все это приводит к развитию аутоиммунного воспаления [20–25].

Иммунодефицит при хронических заболеваниях может быть обусловлен длительно персистирующими микроорганизмами, оказывающими токсическое действие на костный мозг, вилочковую железу, а также Т- и В-лимфоциты [20].

Учитывая доказанную роль иммунных нарушений в развитии хронических ИМП, перспективным представляется применение в комплексной терапии иммуномодуляторов широкого спектра действия, характеризующихся низкой частотой развития побочных эффектов (таких как Полиоксидоний).

Полиоксидоний – отечественный препарат, обладающий не только иммуностропной, но также и выраженной детоксикационной активностью, которая не определяется активацией иммунных механизмов. Положительное действие Полиоксидония на организм человека проявляется в 4 основных его эффектах – иммуномодулирующем, детоксицирующем, антиоксидантном, мембраностабилизирующем [26].

Имуномодулирующий эффект Полиоксидония связан с его способностью воздействовать на факторы естественной резистентности: моноциты/макрофаги, нейтрофилы и естественные киллеры, а также на факторы приобретенного иммунитета – гуморального и клеточного. Полиоксидоний взаимодействует с внешней мембраной клеток иммунной системы, на поверхности которых формируется сигнал в виде входящих токов ионов кальция, активирующий клетки [27]. Взаимодействие Полиоксидония с нейтрофилами и моноцитами ведет к изменению их функциональной активности, что проявляется усилением синтеза цитокинов и фагоцитоза. При взаимодействии Полиоксидония с нейтрофилами активируется их миграция в очаг воспаления. Взаимодействуя с мононуклеара-

ми периферической крови человека, Полиоксидоний усиливает цитотоксичность НК-клеток, но только в том случае, если эта цитотоксичность была исходно понижена. При нормальном или повышенном уровне цитотоксичности он не оказывает влияния. Таким образом, клетками-мишенями для Полиоксидония являются прежде всего факторы естественной резистентности: моноциты/макрофаги, нейтрофилы и НК-клетки, то есть факторы ранней защиты организма от инфекции. Следует подчеркнуть, что иммуномодулирующее действие Полиоксидония зависит от исходного состояния функциональной активности факторов иммунной системы.

Антиоксидантный эффект Полиоксидония проявляется в способности нейтрализации кислородных радикалов, при этом уменьшается риск повреждения тканей и снижается острота воспалительного процесса [26].

В урологии Полиоксидоний применяют в комплексной терапии хронических ИМП – цистита, пиелонефрита, для лечения простатитов, урогенитальных инфекций. Полиоксидоний назначают парентерально (в/м, внутривенно) или ректально.

С 2010 по 2013 г. в Российско-израильском медицинском центре «РАМБАМ» препаратом Полиоксидоний было пролечено 86 пациенток с хроническим циститом и 18 больных хроническим пиелонефритом. Рассмотрим более подробно несколько клинических случаев.

#### Клинический пример 1

Больная Д., 26 лет, обратилась с жалобами на учащенное мочеиспускание (15–20 раз в сутки) малыми порциями, сильную резь в промежности, возникающую в конце акта мочеиспускания. Указанные жалобы периодически возобновлялись в течение полутора лет. Больной неоднократно проводилась терапия антибактериальными препаратами – фторхинолонами и мак-

ролидами – курсами по 7–10 дней с временным эффектом.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) и экскреторной урографии патологических изменений органов мочевой системы выявлено не было. Исследование, проведенное с помощью методов прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволило исключить наличие специфических возбудителей. При двухстаканной пробе количество лейкоцитов в 1-й порции составило 20 в поле зрения, во 2-й порции – 15 в поле зрения. При бактериологическом исследовании мочи была выделена *Escherichia coli* в титре  $5 \times 10^6$ , с высокой степенью чувствительности к фосфомицину. При цистоскопии были обнаружены гиперемия и отечность слизистой оболочки в области шейки мочевого пузыря с инъекцией сосудов и мелкими петехиальными кровоизлияниями.

Исследование иммунного статуса показало нарушения показателей фагоцитарного звена иммунной системы – был снижен фагоцитарный индекс (3,2). Кроме того, были снижены цитолитическая активность НК-клеток (63% от нормы) и количество НК-клеток, содержащих перфорин (132 кл/мкл).

Больной было проведено лечение фосфомицином по 3 г через 24 часа (всего 2 приема), диклофенаком в/м по 75 мг 1 р/сут, всего 5 инъекций, Вобэнзимом по 2 таблетки перорально 3 р/сут и препаратом Полиоксидоний по 6 мг внутримышечно через день – 5 инъекций, затем 2 раза в неделю – еще 5 инъекций.

Состояние больной стало улучшаться на 2-й день лечения. Контрольное обследование, проведенное через 2 недели после окончания лечения, показало отсутствие клинических проявлений заболевания, микроскопические и бактериологические анализы мочи были в норме. Согласно данным контрольного исследования иммунного статуса, цитолитическая активность НК-клеток нормализовалась. При



контрольном обследовании, проведенном через 2 месяца после окончания лечения, анализы мочи были в норме, жалобы у больной отсутствовали.

#### Клинический пример 2

Больная К., 32 года, обратилась с жалобами на болезненное мочеиспускание. Указанные жалобы периодически возобновлялись в течение 1 года. Больная получала терапию антибактериальными и уросептическими препаратами курсами по 7–14 дней с временным эффектом.

УЗИ не показало патологических изменений органов мочевой системы. ПИФ и ПЦР позволили исключить наличие специфических возбудителей. При двухстаканной пробе мочи количество лейкоцитов в 1-й порции составило 30 в поле зрения, во 2-й порции – 20 в поле зрения. При бактериологическом исследовании мочи был выделен *Enterococcus faecalis* в титре  $1 \times 10^5$ , с чувствительностью к фторхинолонам, нитрофурантоину.

Больной было проведено лечение Флексидом по 250 мг 1 р/сут в течение 5 дней и препаратом Полиоксидоний по 12 мг ректально через день – 10 суппозиторий на курс.

Состояние пациентки начало улучшаться на 3-й день лечения. При контрольном обследовании, проведенном через 2 недели после окончания лечения, симптомы цистита были выражены незначительно, результаты микроскопического и бактериологического анализов мочи нормализовались. При контрольном обследовании, проведенном через 4 месяца после окончания лечения, анализы мочи были в норме, больная жалоб не предъявляла.

#### Клинический пример 3

Больная С., 38 лет, обратилась с жалобами на частые рецидивы хронического необструктивного правостороннего пиелонефрита (3 случая за последний год). Больной проводилась терапия антибактериальными препаратами курсами по 10–15 дней с временным эффектом.

При УЗИ патологических изменений органов мочевой системы выявлено не было. По результатам микционной цистографии был исключен пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

По результатам общего анализа мочи в момент обострения лейкоциты покрывали все поля зрения. При бактериологическом исследовании мочи был выделен

*Enterococcus faecalis* в титре  $5 \times 10^4$  с чувствительностью к фторхинолонам (ципрофлоксацин) и устойчивостью к другим группам препаратов.

Больной было проведено лечение ципрофлоксацином по 500 мг 2 р/сут в течение 10 дней, противовоспалительными средствами, препаратами, улучшающими кровоток, и препаратом Полиоксидоний по 6 мг внутримышечно через день – 10 инъекций.

Состояние больной нормализовалось на 5-й день лечения. Общий анализ мочи, проведенный после окончания приема ципрофлоксацина, был в норме. Через 2 месяца на фоне хорошего самочувствия и нормальных анализов мочи пациентке был проведен повторный курс лечения препаратом Полиоксидоний по 12 мг ректально через день – на курс 10 суппозиторий. Через 8 месяцев после окончания последнего курса антибиотиков жалобы у пациентки отсутствовали, анализы были в норме.

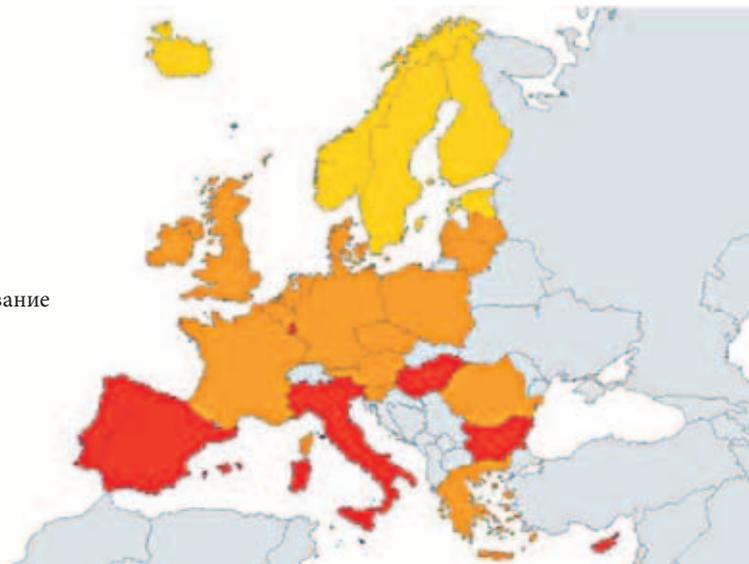
Рассмотренные клинические случаи демонстрируют, что применение иммуномодуляторов при хронических ИМП позволяет не только добиться более раннего клинического и лабораторного излечения, но и обеспечить более стойкую ремиссию заболевания.

#### Опыт применения препарата Полиоксидоний у больных хроническим простатитом

Распространенность хронического простатита в общей популяции составляет 5–8% [28]. По данным отечественных и зарубежных авторов, хроническим простатитом страдают от 20 до 35% мужчин в возрасте от 20 до 40 лет. Кроме того, хронический простатит является первым по частоте урологическим заболеванием у мужчин до 50 лет и третьим – у мужчин старше 50 лет [28–30].

На сегодняшний день для лечения простатита применяется огромное количество лекарственных средств, включая биологически активные добавки. Во многом

- < 1%
- 1–5%
- 5–10%
- 10–25%
- 25–50%
- > 50%
- нет данных
- не включены в исследование



- Люксембург
- Мальта

Рис. 1. Резистентность *Escherichia coli* к фторхинолонам в странах Европы



этот факт обусловлен низкой эффективностью стандартных схем терапии. Среди причин неэффективности традиционных методов ведения больных хроническим простатитом можно выделить следующие:

- изменение спектра возбудителей хронического простатита;
- выбор антибактериального или противомикробного препарата, плохо проникающего в ткань предстательной железы, или препарата с низкой антибактериальной активностью;
- короткий курс лечения (менее 4 недель);
- полирезистентная флора;
- вторичные иммунодефициты.

Значительный интерес для изучения представляют вторичные иммунодефициты – нарушения иммунной системы, которые развиваются в позднем постнатальном периоде или у взрослых и не являются результатом какого-либо генетического дефекта. Среди вторичных иммунодефицитов условно можно выделить три формы: приобретенные, индуцированные и спонтанные. Наиболее ярким примером первой формы является синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Возникновение индуцированных вторичных иммунодефицитов связано с конкретной причиной. Это может быть рентгеновское облучение, прием кортикостероидов, цитостатиков, травмы и хирургические операции, а также нарушения иммунитета, развивающиеся вторично по отношению к основному заболеванию (диабет, заболевания почек и печени, злокачественные процессы и т.д.). Индуцированные формы вторичных иммунодефицитов, как правило, являются транзиторными, и при устранении причины в большинстве случаев происходит полное восстановление иммунитета. В отличие от индуцированной, для спонтанной формы вторичных иммунодефицитов характерно отсутствие явной причины нарушения иммунологической реактивности. Как правило, вторичные иммунодефициты проявляются в виде



Рис. 2. Резистентность возбудителей инфекций мочевых путей к антимикробным препаратам

часто рецидивирующих хронических, инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательной системы, урогенитального и желудочно-кишечного трактов, глаз, кожи и мягких тканей. Указанные заболевания вызываются оппортунистическими или условно-патогенными микроорганизмами с атипичными биологическими свойствами и часто множественной устойчивостью к антибиотикам.

Наиболее распространенными возбудителями хронического простатита были и остаются грамотрицательные бактерии, которые попадают в предстательную железу из желудочно-кишечного тракта:

- *Escherichia coli*;
- *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*;
- *Enterobacter* spp. (*Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter amnigenus*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*);
- *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* и *Proteus penneri*;
- *Klebsiella pneumoniae*;
- *Pseudomonas aeruginosa*;
- *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*.

Еще несколько лет назад в структуре возбудителей хронического простатита доминировала *Escherichia coli*. В настоящее время все чаще выявляются представители рода *Enterobacter*, а также *Enterococcus faecalis*. Эти возбудители отличаются спектром антибактериальной чувствительности, а также высоким процентом антибиотикорезистентных штаммов [26]. Необходимо также отметить рост резистентной флоры. По данным Европейской системы по надзору за антимикробной резистентностью (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS-Net), процент устойчивых к антибиотикам штаммов *Escherichia coli* составляет в среднем от 25 до 50% (рис. 1). Схожая ситуация складывается и в России. Согласно данным бактериологических исследований лаборатории Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, частота резистентности к наиболее часто используемым при хроническом простатите антибактериальным и противомикробным препаратам (фторхинолоны, тетрациклины, ко-тримоксазол) составляет более 50% (рис. 2). В этой связи для выбора оптимального



антимикробного препарата большим хроническим простатитом обязательно должно проводиться бактериологическое исследование секрета простаты или спермы с определением антибактериальной чувствительности [32].

Многочисленные исследования, посвященные оценке иммунного статуса при инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта, свидетельствуют об изменении иммунологических показателей [33–35]. Однако следует отметить, что значимые количественные нарушения иммунитета могут отсутствовать, а выявляемые функциональные отклонения не всегда являются патологией. В то же время многие авторы отмечают положительное влияние ряда иммуотропных препаратов на общую эффективность лечения данной группы заболеваний. В этой связи необходимо систематизировать иммунотерапевтические подходы, выработать показания к назначению иммуномодуляторов, а также оценить эффективность иммуномодулирующей терапии.

В клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на протяжении более 10 лет проводятся исследования показателей иммунного статуса при различных заболеваниях. Методика исследования иммунного статуса включает определение более 80 параметров. При исследовании иммунного статуса у больных хроническим простатитом в 67 и 70% случаев отмечается изменение свойств фагоцитирующих клеток, выражающееся в увеличении относительного и абсолютного числа моноцитов, что указывает на активацию данного звена иммунитета [36]. Однако у 52% больных индекс фагоцитоза (среднее число бактериальных клеток, поглощенное 1 фагоцитом) остается сниженным, а его среднее значение приближается к нижней границе нормы. Это говорит о дисфункции иммунной системы, когда рост фагоцитарной реакции обратно пропорционален ее незавершенности,

и характеризует дефекты опсонизации и киллинга фагоцитирующих клеток или переваривающей способности фагоцитов.

НК-клетки (или натуральные киллеры) способны лизировать клетки, инфицированные возбудителем, или собственные измененные клетки. Известно 3 фенотипа НК-клеток, различающихся наличием на клеточной поверхности рецепторов к Fc-фрагменту IgG (CD16<sup>+</sup>) и нейрональных молекул клеточной адгезии (neural cell adhesion molecule, NCAM) (CD56<sup>+</sup>). Общее число НК-клеток и их цитолитические свойства (которые оценивались по содержанию внутриклеточного перфорины) изменены не были. Однако наблюдалось нарушение соотношения между фенотипами в популяции НК-клеток. Количество НК-клеток с низкой и высокой цитолитической активностью (CD16<sup>+</sup>56<sup>-</sup>-НК и CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>-НК) оказалось значительно выше верхней границы нормы у 61 и 64% больных соответственно, в то время как число НК-клеток с умеренной цитолитической активностью (CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>-НК), которые составляют большую часть естественных киллеров, было снижено у 64% больных. Возможно, данные изменения свидетельствуют о нарушении клеточного звена иммунной защиты при хроническом воспалительном процессе нижних мочевых путей.

При анализе популяционного состава лимфоцитов не было выявлено количественных изменений, однако имелись изменения функциональных показателей Т-клеток. У 58% обследованных количество активированных CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов было снижено, что может свидетельствовать о недостаточной антигенной стимуляции Т-клеток. Таким образом, можно предположить, что при длительных вялотекущих инфекциях иммунная система не всегда распознает возбудителя в качестве антигена, вследствие чего возникает недостаточность Т-клеточного звена иммунитета.

Отдельного внимания заслуживают CD4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-Т-клетки, популяция которых была увеличена у 73% обследованных нами больных. Эти клетки являются естественными регуляторами или супрессорами активности других Т-клеток, а повышение их количества и активности свидетельствует о наличии у больного интенсивной или продолжительной иммунной реакции, то есть длительного воспалительного процесса. Что касается CD8<sup>+</sup>-Т-клеток (цитолитические клетки/супрессоры), то у 52% больных регистрировались признаки их активации, что выразилось в повышении количества CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-Т-клеток. При этом дифференцировка CD8<sup>+</sup>-Т-клеток была замедленной: на фоне повышения количества «наивных» CD8<sup>+</sup>45RA<sup>+</sup>-Т-клеток (у 50% больных) количество CD8<sup>+</sup>28<sup>-</sup>-Т-клеток, «стареющих» после реакции на антиген, было снижено у 48% больных.

Данные изменения указывают на наличие длительной иммунной реакции, отражающей хронический воспалительный процесс, и недостаточность Т-клеточного звена иммунитета. Существенных изменений состояния гуморального иммунитета у наших больных выявлено не было. Таким образом, учитывая наличие нарушений иммунной системы при хроническом простатите, одним из путей повышения эффективности антибактериальной и противовоспалительной терапии является применение иммуномодулирующих препаратов.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено большое количество различных иммунных препаратов. Хорошо себя зарекомендовали в клинической практике отечественные синтетические и природные препараты, одним из которых является Полиоксидоний.

В клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено исследование по оценке клинической эффективности применения Полиоксидония в лечении хронического бак-

# ПОЛИОКСИДОНИЙ®

АЗОКСИМЕРА БРОМИД

Инновационный препарат комплексного действия:  
• ИММУНОМОДУЛЯТОР • ДЕТОКСИКАНТ • АНТИОКСИДАНТ

ЛОР

ГИНЕКОЛОГИЯ  
УРОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ

ИММУНОЛОГИЯ

ИММУНОМОДУЛЯТОР  
ДЕТОКСИКАНТ  
АНТИОКСИДАНТ

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

ХИРУРГИЯ

ДЕРМАТОЛОГИЯ

ТЕРАПИЯ

## Применение Полиоксидония способствует:

- более быстрой нормализации общих и местных клинических симптомов;
- купированию болевого синдрома;
- сокращению сроков лечения;
- ранним положительным изменениям при инструментальных методах исследований;
- нормализации СОЭ, лейкоцитоза, лейкоцитарной формулы, иммунологических показателей;
- увеличению длительности ремиссии.



Полиоксидоний®

Включен в перечень ЖНВЛС\*

(Распоряжение правительства РФ от 29 марта 2007г. №376-р)

\* Жизненно Необходимые и Важнейшие Лекарственные Средства



**Таблица. Динамика субъективной симптоматики и результаты микробиологического обследования у больных хроническим простатитом**

Параметр	Основная группа	Контрольная группа
Наличие жалоб до лечения	46/70 (65,7%)	44/70 (62,9%)
Отсутствие жалоб после лечения	42/46 (91,3%)	30/44 (68,1%)
Уменьшение жалоб после лечения	4/46 (8,7%)	10/44 (22,7%)
Жалобы после лечения остались прежними	0	4/44 (9,2%)
Элиминация возбудителя	62/70 (88,6%)	51/70 (72,9%)

териального простатита. В это исследование были включены 140 пациентов с хроническим простатитом [36]. Для оценки эффективности иммуномодулирующей терапии Полиоксидонием все больные были разделены на 2 сопоставимые группы. Лечение пациентов первой – основной – группы (n=70) проводилось антибактериальным препаратом в течение 28 дней и иммуномодулятором Полиоксидоний, который назначали по 6 мг внутримышечно 1 раз в сутки, первые две инъекции ежедневно, затем через день (всего 10 инъекций). Вторая – контрольная – группа (n=70) получала только антибактериальные препараты в течение

28 дней. При анализе субъективной и объективной симптоматики определялась заметная положительная динамика в группе больных, получавших Полиоксидоний в сочетании с антибактериальным препаратом (1-я группа). После лечения жалобы полностью отсутствовали у 33 из 46 больных (таблица), у 4 (5,7%) отмечалось уменьшение выраженности клинической симптоматики.

При монотерапии антибактериальными препаратами у 14 (31,9%) из 44 больных хроническим простатитом в той или иной степени сохранялась субъективная симптоматика. По результатам контрольных обследований были получены следующие итоговые показатели эффективности лечения: в 1-й группе возбудителей не обнаружено у 62 из 70 (88,6%), во 2-й группе – у 51 из 70 пациентов (72,9%). Больным, у которых при контрольном обследовании выявлены инфекции, проводился повторный курс антибактериальной терапии.

Таким образом, наибольшая эффективность лечения больных хроническим простатитом была достигнута в первой группе при использовании антибиотиков в сочетании с иммуномодулятором Полиоксидоний. При исследовании иммунного статуса у больных хроническим простатитом отмечены следующие изменения:

■ нормализация количества активированных CD4<sup>+</sup>25<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов (у 62,5% больных);

■ увеличение числа больных с нормальным содержанием перфорина в НК-клетках (с 70 до 87,5%) и с нормальным количеством НК-клеток с умеренной цитолитической активностью (с 36 до 75%);

■ повышение индекса пролиферации Т-лимфоцитов в ответ на активацию фитогемагглютина (нормальное значение было отмечено у 39% больных исходно и 50% больных после лечения);

■ повышение фагоцитарного индекса.

## Заключение

Таким образом, комбинированная терапия с использованием помимо антибактериальных препаратов иммуномодулятора Полиоксидоний позволяет нанести по возбудителю «двойной» удар. Антибиотик или другое химиотерапевтическое средство понижает функциональную активность микроба, а иммуномодулятор повышает функциональную активность фагоцитарных клеток, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя. 🌐

## Литература

1. Яковлев С.В. Современные подходы к антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей // *Consilium medicum*. 2001. № 7. С. 300–306.
2. Яковлев С.В., Дворецкий Л.И., Суворова М.П. Бактериальные инфекции в амбулаторной практике: выбор оптимального антибактериального препарата // *Consilium medicum*. 2002. № 1. С. 10–21.
3. Яковлев С.В., Деревянко И.И. Инфекция мочевыводящих путей. Учебно-методическое пособие для врачей. М.: Медиа Медика, 2001.
4. Яковлев С.В., Деревянко И.И. Какие антибиотики действительно нужны для лечения урогенитальных инфекций? // *Consilium medicum*. 2004. № 1. С. 40–45.
5. Agace W.W., Hedges S.R., Ceska M. et al. Interleukin-8 and the neutrophil response to mucosal gram-negative infection // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 92. № 2. P. 780–785.
6. Condron C., Toomey D., Casey R.G. et al. Neutrophil bactericidal function is defective in patients with recurrent urinary tract infections // *Urol. Res.* 2003. Vol. 31. № 5. P. 329–334.
7. Frendeus B., Godaly G., Hang L. et al. Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart // *J. Exp. Med.* 2000. Vol. 192. № 6. P. 881–890.
8. Godaly G., Bergsten G., Hang L. et al. Neutrophil recruitment, chemokine receptors, and resistance to mucosal infection // *J. Leukoc. Biol.* 2001. Vol. 69. № 6. P. 899–906.
9. Haraoka M., Hang L., Frendeus B. et al. Neutrophil recruitment and resistance to urinary tract infection // *J. Infect. Dis.* 1999. Vol. 180. № 4. P.1220–1229.
10. Fleischmann J.D., Wentworth D.B., Thomas K.M. et al. Urinary interleukin-2 inhibition in patients with cystitis // *Immunol. Invest.* 1989. Vol. 18. № 6. P. 825–831.
11. James-Ellison M.Y., Roberts R., Verrier-Jones K. et al. Mucosal immunity in the urinary tract: changes in sIgA, FSC



- and total IgA with age and in urinary tract infection // Clin. Nephrol. 1997. Vol. 48. № 2. P. 69–78.
12. Suman E., Gopalkrishna Bhat K., Hegde B.M. Bacterial adherence and immune response in recurrent urinary tract infection // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2001. Vol. 75. № 3. P. 263–268.
  13. Khan A.J., Kumar K., Evans H.E. Role of neutrophil chemotaxis in the pathogenesis of urinary tract infection // J. Urol. 1987. Vol. 137. № 2. P. 342–344.
  14. Tambic A., Kes P., Milutinovic S. et al. Phagocytic function in patients with recurrent urinary tract infections // Acta Med. Croatica. 1992. Vol. 46. № 1. P. 21–25.
  15. Hoepelman A.L., van Buren M., van den Broek J. et al. Bacteriuria in men infected with HIV-1 is related to their immune status (CD4<sup>+</sup> cell count) // AIDS. 1992. Vol. 6. № 2. P. 179–184.
  16. Hopkins W.J., James L.J., Balish E. et al. Congenital immunodeficiencies in mice increase susceptibility to urinary tract infection // J. Urol. 1993. Vol. 149. № 4. P. 922–925.
  17. Su H., Caldwell H.D. CD4<sup>+</sup> T-cells play a significant role in adoptive immunity to Chlamydia trachomatis infection of the mouse genital tract // Infect. Immunol. 1995. Vol. 63. № 9. P. 3302–3308.
  18. Mattila J., Linder E. Immunoglobulin deposits in bladder epithelium and vessels in interstitial cystitis: possible relationship to circulating anti-intermediate filament autoantibodies // Clin. Immunol. Immunopathol. 1984. Vol. 2. № 1. P. 81–89.
  19. Mattila J., Harmoinen A., Hällström O. Serum immunoglobulin and complement alterations in interstitial cystitis // Eur. Urol. 1983. Vol. 9. № 6. P. 350–352.
  20. Дидковский Н.А., Малащенко И.К. Принципы иммунокорректирующей терапии вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хронической вирусно-бактериальной инфекцией // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10. № 21. С. 973–977.
  21. Leonardo E., Dogliotti C., Navone R. Autoimmune aspects of a case of chronic interstitial cystitis // Minerva Med. 1986. Vol. 77. № 27. P. 1323–1326.
  22. Mattila J. Vascular immunopathology in interstitial cystitis // Clin. Immunol. Immunopathol. 1982. Vol. 23. № 3. P. 648–655.
  23. Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C. et al. EAU Guidelines for the management of urinary and male genital tract infections // Eur. Urol. 2001. Vol. 40. № 5. P. 576–588.
  24. Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C. et al. Guidelines on urinary and male genital tract infections. EAU, 2000 // www.uroweb.org.
  25. Ochs R.L., Stein T.W. Jr., Peebles C.L. et al. Autoantibodies in interstitial cystitis // J. Urol. 1994. Vol. 151. № 3. P. 587–592.
  26. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 1999. № 3. С. 3–6.
  27. Султанова Е.А. Диагностика и коррекция иммунных нарушений при хронических неосложненных инфекциях нижних мочевых путей, вызванных условно-патогенной микрофлорой: дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
  28. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.Н. Хронический простатит. Л., 1989. 208 с.
  29. Лопаткин Н.А., Сивков А.В., Аполюхин О.И. и др. Хронический простатит: монография на CD-ROM. М.: НИИ урологии МЗ РФ, 2004.
  30. Nickel J.C. Prostatitis: evolving management strategies // Urologic Clinics of North America. 1999. Vol. 26. № 4. P. 737–751.
  31. Рациональная фармакотерапия в урологии / под ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. М.: Литтерра, 2006. 824 с.
  32. Степенский А.Б., Попов С.В., Муфазед М.Л. Диагностика и лечение хронического простатита // Consilium medicum. 2003. Т. 5. № 7. С. 396–401.
  33. Разумов С.В., Медведев А.А., Чирун Н.В. и др. Роль цитокинов в диагностике хронического простатита // Урология. 2003. № 6. С. 25–28.
  34. Алленов С.Н., Иванов О.Л. Иммунологические аспекты применения Полиоксидония в комплексной терапии осложненного урогенитального хламидиоза // Рос. журн. кож. и вен. болезней. 2002. № 2. С. 58–61.
  35. Дубенский В.В. Болезнь Рейтера (обзор литературы) // Рос. журн. кож. и вен. болезней. 1999. № 5. С. 26–29.
  36. Шпоть Е.В., Султанова Е.А. Оптимизация лечения больных хроническим простатитом // Эффективная фармакотерапия. Урология. 2011. № 4. С. 42–49.

Урология

## Polyoxidonium in the treatment of urological diseases

Ye.A. Sultanova<sup>1</sup>, Ye.V. Shpot<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The Russian-Israeli medical center 'RAMBAM'

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yelena Anatolyevna Sultanova, elesultanova@rambler.ru

*The article substantiates expediency of complex treatment of inflammatory urological diseases. The advantages of the use of immunomodulating and antibacterial therapy, compared with monotherapy with antibiotics are shown. In the example of Polyoxidonium have been demonstrated the efficacy of inclusion of immunomodulators in the treatment of cystitis, pyelonephritis, prostatitis.*

**Key words:** urinary tract infections, cystitis, pyelonephritis, prostatitis, immunomodulatory therapy, Polyoxidonium



# Анализ осложнений, возникающих при лечении распространенного рака почки сунитинибом, и их коррекция

А.А. Клименко, С.А. Иванов

Адрес для переписки: Сергей Анатольевич Иванов, oncurolog@gmail.com

*В статье приведены результаты лечения больных распространенным раком почки, получавших сунитиниб – препарат группы блокаторов ангиогенеза и ингибиторов тирозинкиназы. В ходе лечения в группе благоприятного и промежуточного прогноза (44 пациента, имеющих отдаленные метастазы рака почки) безрецидивная выживаемость составила 13 месяцев, общая выживаемость – 22 месяца.*

*Проанализированы все осложнения, связанные с применением сунитиниба. Результаты лечения позволяют рекомендовать применение сунитиниба для лечения больных метастатическим раком почки, подчеркивается необходимость своевременной профилактики осложнений данного лечения.*

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, таргетная терапия, сунитиниб, нежелательные явления

## Введение

Ангиогенез – это важный патогенетический механизм роста злокачественного новообразования и диссеминации опухолевого процесса, в связи с чем одними из основных объектов таргетной терапии являются внутриклеточные мишени,

вовлеченные в процесс стимуляции ангиогенеза и опухолевого роста. В настоящее время разработано несколько препаратов, которые влияют на разные внутриклеточные мишени, относящиеся к патогенетическому пути, связанному с инактивацией гена VHL.

Однако мишени таргетных препаратов неспецифичны. Они определяются в нормальных клетках и тканях организма, обеспечивая их физиологические функции (рост, дифференцировку, репарацию и т.д.). Таким образом, токсический спектр целенаправленной терапии определяется механизмом действия и распределением препарата в организме, дозой и длительностью его применения, а также временем полужизни лекарственного средства. В этой связи побочные реакции при применении ингибиторов тирозинкиназы могут наблюдаться со стороны:

- сердечно-сосудистой системы: изменение артериального давления, тромбозы, нарушения, выявленные на ЭКГ, аритмии, мио- или перикардиты, инфаркт миокарда, кардиомиопатия, сердечная недостаточность (чаще левожелудочковая);
- дыхательной системы: двусторонние инфильтраты в легких,



- интерстициальный пневмонит, облитерирующий бронхиолит;
- мочевыделительной системы: протеинурия, микроангиопатия, нефротический синдром, почечная недостаточность;
  - желудочно-кишечного тракта: диарея, мукозиты, перфорации, фистулы;
  - центральной нервной системы: синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии;
  - эндокринных желез: гипопаратиреоидизм;
  - костного мозга;
  - кожи: ладонно-подошвенный синдром, сыпь [1].

Именно поэтому раннее и, особенно, отсроченное (на фоне длительного приема препарата) развитие осложнений оказывает огромное влияние на возможность дальнейшего проведения таргетной терапии и ее эффективность.

Сунитиниб – это таблетированный ингибитор тирозинкиназы, который воздействует на все известные виды рецепторов факторов роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF) и эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), участвующих в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастазировании (vascular endothelial growth factor receptors (VEGFRs), platelet-derived growth factor receptor alpha и beta (PDGFR-a и PDGFR-b), c-KIT и FMS-like tyrosine kinase-3 (FLT-3)). Препарат был одобрен в Европе в 2007 г. в качестве первой и второй линий терапии распространенного рака почки, в настоящее время рекомендован и активно применяется в повседневной практике при лечении больных с благоприятным и промежуточным прогнозом заболевания по критериям MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) [2, 3].

Побочные эффекты и осложнения, вызываемые таргетной терапией, нередко требуют коррекции дозы или даже отмены препарата, что, естественно, сказывается на эффективности противоопухолевой терапии. Известно,

что эффективность таргетной терапии связана с применением таргетного препарата в адекватной дозе и продолжительностью лечения. В этой связи становится очевидной важность профилактики и коррекции нежелательных явлений. Чаще всего побочные эффекты при приеме сунитиниба проявляются в виде общей слабости, гипертонии, осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), кожных проявлений, нарушении функции щитовидной железы (гипотиреоз), а также в виде изменений показателей крови (повышение трансаминаз, билирубина, лейкопении и тромбоцитопении) [4, 5].

### Материалы и методы

В Российском научном центре рентгенорадиологии Минздрава России с 2007 г. было проведено лечение 56 больных с распространенным почечно-клеточным раком, в том числе 44 больных с хроническим и промежуточным прогнозом, которые получали сунитиниб в качестве лекарственной терапии (табл. 1). У 13 (23%) больных распространенный процесс выявлен до хирургического этапа лечения, в связи с чем операция носила циторедуктивный характер. 4 (7%) пациента получали дистанционную лучевую терапию по поводу болевого синдрома. Прогрессирование заболевания в сроки от 1 года до 5 лет зарегистрировано у 31 (55%) больного.

Сунитиниб назначался по стандартной схеме – 50 мг/сут ежедневно в режиме 4/2 (4 недели лечения с последующим перерывом в течение 2 недель). Прием препарата прекращался в случае подтвержденного прогрессирования заболевания, развития выраженных побочных эффектов или по желанию пациента.

Состояние больных отслеживалось каждые 30 дней. Собирались информация о нежелательных явлениях, проводились лабораторные исследования: биохимический анализ крови (глюкоза,

Таблица 1. Характеристика больных, получавших лечение сунитинибом (n = 56)

Характеристика	Число больных, n (%)
Пол:	
■ мужской	23 (41%)
■ женский	33 (59%)
Предшествовавшее лечение	
■ нефрэктомия	51 (91%)
■ лучевая терапия	4 (7%)
■ терапия цитокинами	30 (54%)
■ первая линия терапии	26 (46%)
Светлоклеточный вариант рака	52 (92%)
Группы прогноза в соответствии с критериями MSKCC	
■ благоприятный	18 (23%)
■ промежуточный	26 (46%)
■ неблагоприятный	12 (21%)
Распространенность опухолевого процесса	
■ солитарный очаг	8 (14%)
■ два опухолевых очага	21 (37%)
■ множественные очаги	27 (48%)
Области метастазирования	
■ легкие	29 (51%)
■ лимфатические узлы	17 (30%)
■ кости	11 (19%)
■ другое*	7 (10%)

\* Надпочечники, почка, печень, забрюшинное пространство.

билирубин общий, щелочная фосфатаза, аланин- и аспаргатаминотрансфераза, мочевины, креатинин), коагулограмма, гормоны щитовидной железы, общий анализ мочи.

Один раз в 3 месяца выполнялась компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза с болюсным

Проведение своевременных профилактических мероприятий и коррекция возникающих нежелательных явлений во время лечения сунитинибом улучшают переносимость препарата и позволяют применять его более длительно, что сказывается на противоопухолевой эффективности терапии.



Таблица 2. Эффективность терапии сунитинибом: частота ответной реакции через 24 месяца терапии (n = 44)\*

Ответ на терапию	Частота ответной реакции, n (%)
Общий ответ:	28 (64%)
■ полный ответ	■ 0
■ частичный ответ	■ 15 (34%)
■ стабилизация	■ 9 (21%)
■ регрессия	■ 4 (9%)
Прогрессирование	16 (36%)

\* Пациенты с благоприятным и промежуточным прогнозом метастатическим почечно-клеточным раком.

усилением; один раз в 6 месяцев – остеосцинтиграфия; по показаниям – электрокардиография; при наличии клинических проявлений – компьютерная томография головного мозга.

Был проведен анализ токсичности проводимой терапии. Слабость в той или иной степени отмечалась у всех больных, слабость 3-й степени – у 4 больных, что потребовало временной отмены препарата (один цикл), слабость 2-й степени – у 36 больных (в этих случаях никаких дополнительных действий не предпринималось). Контролируемое повышение артериального давления отмечено у 39 больных, из которых 22 уже до

Таблица 3. Нежелательные явления при приеме сунитиниба (n = 44)

Нежелательные явления	Всего, n	3–4-й степени, n
Слабость	36	4
Повышение артериального давления	39	5
Диарея	32	14
Тошнота	11	0
Анорексия	8	0
Ладонно-подошвенный синдром	15	0
Гипотиреоз	26	2
Отеки	22	1

начала проведения таргетной терапии принимали гипотензивные препараты по поводу гипертонической болезни. У 5 пациентов в связи с некупируемой артериальной гипертонией (3-я степень тяжести осложнений) временно был отменен прием сунитиниба, 26 пациентам была подобрана индивидуальная терапия: подъемы артериального давления были в пределах 150/90 мм рт. ст., 7 пациентов продолжали ранее назначенную гипотензивную терапию. Диарея разной степени выраженности наблюдалась практически у всех больных. У 14 больных форме (3-я степень тяжести осложнений), что потребовало временной отмены проводимой терапии. У 32 больных отмечена диарея 2-й степени тяжести, что не требовало отмены препарата и редукции дозы.

Незначительные (1-я степень тяжести осложнений) изменения кожных покровов (эритема) отмечены у 15 больных.

Нарушение функции щитовидной железы выявлено у 26 больных, 17 больным была назначена дополнительная заместительная гормональная терапия в связи с развитием клинически значимого гипотиреоза (2-я степень тяжести осложнений).

### Результаты

Были проанализированы результаты лечения сунитинибом пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом заболевания

(n = 44). Через 24 месяца терапии частичный ответ зарегистрирован у 15 (34%) больных, стабилизация – у 9 (21%) и регрессия – у 4 (9%). Помимо этого, у 12 (27%) из 44 больных отмечена стабилизация в течение 15 месяцев, у 4 (9%) больных – стабилизация в течение 9 месяцев с последующим прогрессированием заболевания (табл. 2). В течение первого полугодия лечения погибли 6 больных, которые относились к группе промежуточного прогноза, имели множественные метастазы, в большинстве случаев – костные.

Основными нежелательными явлениями, развившимися на фоне терапии сунитинибом, были слабость, артериальная гипертония, диарея, гипотиреоз (табл. 3). При проведении контроля анализа крови выявлены такие изменения показателей, как повышение уровней щелочной фосфатазы, общего билирубина, аланин- и аспаргатаминотрансферазы, креатинина и др. (табл. 4).

### Обсуждение результатов

В процессе применения сунитиниба в стандартном режиме в первой и второй линии терапии больных метастатическим почечно-клеточным раком было выявлено, что безрецидивная выживаемость составила 13 месяцев, общая выживаемость – 22 месяца.

Результаты терапии сунитинибом были лучше в группе пациентов с единичными паренхиматозными метастазами. В то же время

Таблица 4. Изменение лабораторных показателей в процессе лечения сунитинибом (n = 44)

Лабораторные изменения	Всего пациентов, %	Пациентов с изменениями 3–4 степени, %
Повышение АЛТ	26	3
Повышение АСТ	41	< 1
Повышение общего билирубина	12	0
Повышение ЩФ	20	0
Повышение креатинина	34	0
Лимфопения	33	8
Тромбоцитопения	44	5
Лейкопения	45	1
Нейтропения	42	7
Анемия	22	< 1

ЩФ – щелочная фосфатаза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза.

## СУТЕНТ®: доказанная эффективность в 1-й и 2-й линиях терапии распространенного и/или метастатического почечно-клеточного рака<sup>1-4</sup>

- ♦ **медиана общей выживаемости превышает 2 года** в первой линии терапии ( $p < 0,051$ )<sup>3</sup>
- ♦ **более чем в 2 раза увеличивает выживаемость без прогрессирования** по сравнению с интерфероном  $\alpha$ : 11 месяцев vs 5 месяцев ( $p < 0,001$ )<sup>2-3</sup>
- ♦ **до 4-х раз увеличивает объективный ответ опухоли на терапию** по сравнению с интерфероном  $\alpha$ : 47% vs 12%<sup>3</sup>

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сутент® (ЛСР-002516/07-180512). 2. Motzer RJ et al. N Engl J Med 2007; 2(356): 115-124. 3. Motzer RJ et al. J Clin Oncol, 2009; 27: 3584-3590. 4. Motzer RJ et al. J Clin Oncol. 2006; 24:16-24.

### Краткое описание препарата Сутент®

Регистрационный номер: ЛСР-002516/07-180512

Международное непатентованное название: сунитиниб (sunitinib)

Лекарственная форма: капсулы

Состав: 1 капсула содержит:

Активное вещество: сунитиниб малат 16,7 мг, 33,4 мг или 66,8 мг, что соответствует 12,5 мг, 25 мг или 50 мг сунитиниба.

Вспомогательные вещества: маннитол, кроскармеллоза натрия, повидон, магния стеарат.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство, ингибитор протеин-тирозинкиназы.

Код АТХ: L01XE04

### Показания к применению

- Гастроинтестинальные стромальные опухоли при отсутствии эффекта от терапии иматинибом вследствие резистентности или непереносимости;
- Распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак у пациентов, не получавших ранее специфического лечения;
- Распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак при отсутствии эффекта от терапии цитокинами;
- Нерезектабельные или метастатические высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы у взрослых с прогрессированием заболевания.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к сунитинибу или другим компонентам препарата;
- Беременность и период кормления грудью;
- Детский возраст (эффективность и безопасность препарата Сутент® у детей не установлена).

### С осторожностью

Сунитиниб следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала Q-T в анамнезе, у пациентов, принимающих антиаритмические препараты, или у пациентов с соответствующими заболеваниями сердца, брадикардией или нарушениями электролитного баланса, а также при почечной или печеночной недостаточности.

### Способ применения и дозы

Внутрь. Прием препарата не зависит от приема пищи. Гастроинтестинальные стромальные опухоли, распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак. Рекомендуемая доза препарата Сутент® составляет 50 мг в день внутрь в течение 4 недель с последующим перерывом в 2 недели (режим 4/2). Полный цикл терапии составляет 6 недель. В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности доза препарата Сутент® может быть уменьшена или увеличена на 12,5 мг и должна составлять не более 75 мг и не менее 25 мг. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Рекомендуемая доза препарата составляет 37,5 мг ежедневно без перерыва.

В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности доза препарата Сутент® должна составлять не более 50 мг в день.

Применение у детей: эффективность и безопасность препарата Сутент® у детей не установлена.

Применение у пациентов пожилого возраста: коррекция дозы не требуется.

Применение у больных с нарушением функции печени: при повышении уровней АСТ и/или АЛТ, превышающих верхнюю границу нормы менее чем в 2,5 раза или, в случае повышения этих показателей вследствие основного заболевания, менее чем в 5 раз коррекция дозы не требуется.

Применение у больных с нарушением функции почек: у больных почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени (в том числе при проведении гемодиализа) не требуется коррекции начальной дозы препарата.

### Побочное действие

Наиболее важными серьезными побочными явлениями, связанными с лечением препаратом Сутент®, являются: легочная эмболия (1%), тромбоцитопения (1%), опухолевое кровотечение (0,9%), фебрильная нейтропения (0,4%) и артериальная гипертензия (0,4%).

Наиболее частыми побочными явлениями всех степеней, связанными с лечением препаратом Сутент®, (отмеченными более чем у 20% пациентов) являлись уста-

**СУТЕНТ®**  
сунитиниб

Оригинальное наименование

лость, желудочно-кишечные нарушения, такие как диарея, тошнота, стоматит, диспепсия и рвота, а также нарушение пигментации кожи; сыпь; синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии; сухость кожи; изменение окраски волос; воспаление слизистых оболочек; астения, нарушение вкуса и анорексия.

### Передозировка

Специфического антидота не существует. При передозировке лечение симптоматическое. При необходимости, рекомендуется вызвать рвоту или провести промывание желудка.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата Сутент®.

**Pfizer Oncology**

Представительство компании в России:  
Пфайзер Эйч. Сл. Пил. Корпорэйшн  
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10  
Тел.: (495) 287 50 00; Факс: (495) 287 53 00



лечение было менее эффективным у больных, имеющих метастазы в кости и/или множественные метастатические очаги (> 2). Полученные клинические данные сходны с данными других авторов и международных исследований. Среди основных нежелательных явлений при проведении терапии сунитинибом нами были определены слабость, артериальная гипертония, диарея, гипотиреоз.

Всем пациентам во время лечения проводился мониторинг артериального давления. В случаях повышения артериального давления назначалась гипотензивная терапия и продолжалась терапия сунитинибом. При возникновении стойкой гипертензии на фоне гипотензивной терапии доза сунитиниба снижалась до 37,5 мг, если нормализовать артериальное давление не удавалось – до 25 мг. В случае отсутствия эффекта применяемых мер сунитиниб временно отменялся, а гипотензивная терапия усиливалась. Назначение гипотензивных препаратов проводилось кардиологом.

Таргетная терапия сунитинибом редко осложняется развитием выраженных нежелательных явлений (3–4-й степени тяжести), требующих проведения специального лечения и/или отмены проводимой терапии, и в целом хорошо переносится.

Пациентов, у которых был выявлен гипотиреоз, консультировал эндокринолог, им назначалась заместительная гормональная терапия, в большинстве случаев отмена сунитиниба не требовалась. При возникновении диареи пациентам рекомендовалась щадящая диета, ограничение приема раздражающих продуктов, назначались ферментативные препараты, антациды, обволакивающие средства.

### Выводы

Применение сунитиниба у больных метастатическим почечно-клеточным раком увеличивает общую и безрецидивную выживаемость. Терапия сунитинибом

редко осложняется развитием выраженных нежелательных явлений (3–4-й степени тяжести), требующих проведения специального лечения и/или отмены проводимой терапии, и в целом хорошо переносится.

Проведение своевременных профилактических мероприятий и коррекция возникающих нежелательных явлений во время лечения сунитинибом способствует улучшению переносимости препарата и позволяет применять его более длительно, что сказывается на противоопухолевой эффективности терапии, увеличивает безрецидивную выживаемость и повышает качество жизни данной категории пациентов. ☺

### Литература

1. Чубенко В.А. Осложнения таргетной терапии // Практическая онкология. 2010. Т. 11. № 3. С. 193–195.
2. Escudier B., Eisen T., Porta C. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2012. Suppl. 7. P. vii165–vii171.
3. Kidney Cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2012. Ver. 2 // www.NCCN.org
4. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 2. P. 115–124.
5. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon (IFN)-alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 22. P. 3584–3590.

### Analysis of complications arising from treatment of advanced kidney cancer sunitinib and their correction

A.A. Klimenko, S.A. Ivanov

Russian Scientific Center of Roentgen Radiology (RSCRR) of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Sergey Anatolyevich Ivanov, oncurolog@gmail.com

*The authors present the results of the study of efficacy and safety of a new multitargeted tyrosine-kinase inhibitor (TKI) sunitinib in patients with advanced kidney cancer. In the group of favorable and intermediate prognosis (44 patients with distant metastases of renal cancer) disease-free survival was 13 months, the overall survival rate – 22 months. All the complications associated with the use of sunitinib have been analyzed. Thus, sunitinib is recommended for the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. The doctor should be aware of the possible complications and their timely prevention.*

**Key words:** renal cell cancer, targeted therapy, sunitinib, adverse events

Саркомы

Конкурс молодых ученых

Онкоморфология

Юридические аспекты

ESGO

Сестринская сессия

Симпозиумы по различным локализациям

Онкогематология

Рак прямой кишки

Хирургическая сессия

ASCO

Фармакоэкономика

Отечественные исследования

Радикальная метастазэктомия

ESMO

Лекции

Лучевая терапия

Спорные вопросы лечения  
злокачественных новообразований

Инфекции в онкологии

Выставка

XVI

РОССИЙСКИЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ  
КОНГРЕСС

Мастер-классы



12-14  
ноября  
2013

Москва,  
Конгресс-  
центр ЦМТ

Регистрация открыта  
до 14 сентября 2013

[www.rosoncweb.ru](http://www.rosoncweb.ru)



Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова,  
кафедра урологии

# Применение препарата Галавит в лечении больных доброкачественной гиперплазией простаты и хроническим простатитом

Я.Д. Кан

Адрес для переписки: Яков Дмитриевич Кан, iakovkan51@gmail.com

*В статье приведены результаты исследования эффективности иммуномодулятора Галавит в профилактике и терапии послеоперационных осложнений у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом. На фоне приема Галавита отмечалось более благоприятное течение раннего послеоперационного периода, быстрее нормализовались клинико-лабораторные показатели, сокращалась продолжительность послеоперационной реабилитации. Препарат Галавит можно рекомендовать пациентам с повышенным уровнем аутоантител к эластину для профилактики возникновения послеоперационного склероза шейки мочевого пузыря, а также больным с резким снижением уровня зрелых Т-лимфоцитов для предупреждения ранних послеоперационных осложнений инфекционно-воспалительного характера.*

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический простатит, оперативное лечение, антибактериальная терапия, иммуномодулирующая терапия, Галавит

**А**нализ результатов оперативного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) свидетельствует о том, что неудовлетворительные результаты могут быть обусловлены не только техникой хирургического вмешательства, но и состоянием больных, а также сопутствующими заболеваниями (например, хроническим простатитом) [1–4]. В клинике урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова на

базе Городской клинической больницы № 50 была выполнена оценка эффективности применения современного иммуномодулятора Галавит (производство компании «Медикор») [5] с заявленной противовоспалительной и антифиброзирующей активностью [6, 7] на предмет возможной профилактики и терапии ранних и поздних послеоперационных осложнений при хирургическом лечении по поводу ДГПЖ.

## Материалы и методы исследования

Проведен анализ результатов обследования и лечения 48 больных хроническим простатитом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Основным критерием отбора больных в исследование являлось наличие хронического простатита в анамнезе длительностью более пяти лет. Всем пациентам было выполнено оперативное вмешательство по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В ходе исследования определялась значимость и прогностическая роль факторов (в том числе и аутоиммунных), способствующих развитию послеоперационных осложнений. Больные были разделены на две группы: в контрольной группе (n = 25) пациенты получали традиционную антибактериальную профилактику, в основной группе (n = 23) пациентам наряду с традиционной антибиотикопрофилактикой был назначен иммуномодулятор Галавит [8].

## Результаты предоперационного обследования

На предоперационном этапе все больные (n = 48) прошли комплексное общеклиническое обследование, по результатам которого не было выявлено статистически



Таблица 1. Результаты предоперационного обследования больных

Показатель	Основная группа (n=23)	Контрольная группа (n=25)
Средний возраст, лет	66,4 ± 3,49	66,7 ± 4,34
Продолжительность хронического простатита, лет	13,5 ± 1,88	12,4 ± 1,52
Балл IPSS	20,9 ± 0,72	21,2 ± 0,88
Индекс QOL	5,3 ± 0,47	5,44 ± 0,54
Q <sub>max</sub> , мл/с	7,3 ± 0,4	7,9 ± 0,92
Объем мочеиспускания, мл	184,2 ± 37,4	182,3 ± 34,05
Объем остаточной мочи, мл	141,3 ± 22,3	139,5 ± 25,9
Объем простаты, см <sup>3</sup>	57,6 ± 6,21	52,7 ± 5,56
Простатспецифический антиген, нг/мл	2,32 ± 0,31	1,95 ± 0,36

достоверной разницы по всем исследуемым показателям между группами (табл. 1). Необходимо отметить, что все участники исследования длительно страдали хроническим простатитом, также у абсолютного большинства больных (89%) была выявлена выраженная ирритативная симптоматика. Кроме того, у 30% больных основной и 24% пациентов контрольной группы были определены факторы, которые, по мнению большинства исследователей, способствуют возникновению послеоперационных осложнений (табл. 2) [9–11]. Среди них следует упомянуть наличие цистостомического дренажа (сроки дренирования мочевого пузыря от 1 до 4 месяцев), установленного по поводу острой задержки мочеиспускания (у 4 больных ос-

новной и 4 больных контрольной группы), а также наличие камней мочевого пузыря (у 4 больных основной и 2 больных контрольной группы) и предстательной железы (у 3 больных основной и 2 больных контрольной группы). Кроме того, некоторые пациенты имели отягощенный соматический анамнез (сахарный диабет, артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения, ишемическая болезнь сердца). Результаты предоперационного иммунологического исследования отражены в таблицах 3–7. Исследование иммунного статуса начиналось с фенотипирования субпопуляций лимфоцитов (табл. 3). У больных было определено достоверное снижение количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), которое происходило за

счет как Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), так и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>). В то же время значение иммунорегуляторного индекса не отличалось от нормы. Содержание В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) в исследуемых группах было повышенным по сравнению с нормальными показателями ( $p \leq 0,001$ ). Среднее значение NK-клеток (CD16<sup>+</sup>) было повышенным только у больных основной группы по сравнению с нормой ( $p \leq 0,01$ ). Несмотря на это, статистически достоверной разницы между группами по содержанию NK-клеток не выявлено. Между группами больных отсутствовали различия и по всем остальным показателям, полученным при исследовании лимфоцитов. Следовательно, можно утверждать, что для больных хроническим простатитом и со-

Таблица 2. Факторы риска возникновения послеоперационных осложнений

Показатель	Основная группа (n=23)	Контрольная группа (n=25)
<i>Сопутствующие заболевания</i>		
Сахарный диабет	2	1
Артериальная гипертензия	3	2
Острое нарушение мозгового кровообращения	–	2
Ишемическая болезнь сердца	2	1
<i>Осложнения основного заболевания (ДГПЖ)</i>		
Камни мочевого пузыря	4	2
Острая задержка мочеиспускания	4	4
<i>Перенесенные урологические заболевания и урологическая патология</i>		
Эпидидимоорхит	2	1
Камни простаты	3	2

Таблица 3. Результаты предоперационного исследования лимфоцитов

Показатель	Основная группа (n=23)	Контрольная группа (n=25)	Норма	Диапазон нормы
CD3 <sup>+</sup> (зрелые Т-лимфоциты)	54,1 ± 1,14**	52,6 ± 1,68**	70,0 ± 1,1	[60–80]
CD4 <sup>+</sup> (Т-хелперы/индукторы)	31,0 ± 1,08**	31,1 ± 1,01**	44,0 ± 1,21	[33–55]
CD8 <sup>+</sup> (Т-цитотоксические)	18,2 ± 0,9*	18,0 ± 0,94*	27,5 ± 1,26	[16–39]
CD16 <sup>+</sup> (NK-клетки)	16,2 ± 1,08*	15,4 ± 1,88	11,5 ± 0,93	[3–20]
CD20 <sup>+</sup> (В-лимфоциты)	23,1 ± 1,02**	22,2 ± 1,54**	14,5 ± 0,93	[6–23]
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,72 ± 0,04	1,73 ± 0,06	1,75 ± 0,03	[1,5–2]

\* Различие достоверно при сравнении с нормой,  $p \leq 0,01$ .

\*\* Различие достоверно при сравнении с нормой,  $p \leq 0,001$ .



Таблица 4. Результаты предоперационного исследования фагоцитоза

Показатель	Основная группа (n = 23)	Контрольная группа (n = 25)	Норма	Диапазон нормы
Фагоцитарная активность нейтрофилов	48,6 ± 1,2*	48,7 ± 2,01*	70 ± 2,20	[50–90]
Фагоцитарное число	2,90 ± 0,12*	2,96 ± 0,17*	5,5 ± 0,38	[2–9]
Фагоцитарный резерв	59,0 ± 1,14	58,0 ± 2,5	–	–

\* Различие достоверно при сравнении с нормой,  $p \leq 0,001$ .

путствующей ДГПЖ характерны угнетение Т-звена и повышенное содержание В-лимфоцитов.

При исследовании фагоцитоза оказалось, что фагоцитарная активность нейтрофилов и фагоцитарное число у больных были достоверно ниже, чем у здоровых людей ( $p \leq 0,001$ ) (табл. 4). При этом статистически достоверной разницы между исследуемыми группами по всем изученным показателям фагоцитоза не наблюдалось. Таким образом, обследуемые больные имели высокий риск развития инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

Результаты предоперационного исследования концентрации циркулирующих иммунных комплексов, представленные в таблице 5, свидетельствуют об отсутствии статистически значимой разницы по этому показателю у больных основной и контрольной групп.

Исследование концентрации иммуноглобулинов сыворотки крови показало незначительные изменения гуморального иммунитета и отражало общую тенденцию, характерную для больных основной группы: нормальное значение концентрации IgA и IgG и повышение среднего уровня концентрации IgM ( $p \leq 0,01$  при сравнении с нормой) (табл. 6). Сопоставление уровня концентраций иммуноглобулинов трех классов между группами статистически достоверной разницы не выявило.

Таблица 5. Результаты предоперационного исследования уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)

Показатель	Основная группа (n = 23)	Контрольная группа (n = 25)
ЦИК 3% (усл. единиц)	34,3 ± 2,64	38,0 ± 6,9
ЦИК 4% (усл. единиц)	44,6 ± 2,5	57,7 ± 7,0

На последнем этапе исследования иммунного статуса у пациентов определялся уровень аутоантител в сыворотке крови (табл. 7). Разница между обследуемыми группами получена только по уровню аутоантител к коллагену, что, вероятно, может быть обусловлено большей длительностью заболевания хроническим простатитом у пациентов основной группы. При исследовании уровня аутоантител к эластину и сперматозоидам статистически достоверной разницы между группами выявлено не было. При сравнении уровня аутоантител исследуемых больных с нормой в основной группе определялся повышенный уровень аутоантител к коллагену и эластину ( $p \leq 0,05$ ), а у больных контрольной группы зафиксирован повышенный уровень аутоантител к сперматозоидам ( $p \leq 0,05$ ). Индивидуальный анализ выявил повышенный уровень аутоантител к коллагену у 1 пациента основной группы, к эластину – у 5 пациентов основной и 6 пациентов контрольной группы; к сперматозоидам – у 2 и 4 пациентов соответственно. Среди наиболее вероятных причин повышения уровня аутоантител к эластину можно выделить:

- наличие цистостомического дренажа с длительностью дренирования мочевого пузыря более 1 месяца (1 пациент основной группы; 2 пациента контрольной группы);
- наличие камней мочевого пузыря и предстательной железы (2 пациента основной группы; 1 пациент контрольной группы);
- продолжительность хронического простатита более 2 лет (2 пациента основной группы; 2 пациента контрольной группы).

Повышение уровня аутоантител к сперматозоидам, скорее всего, было вызвано сопутствующей урологической патологией (например, эпидидимоорхитом, который отмечен в анамнезе у 2 больных основной и у 1 больного контрольной группы) и продолжительностью заболевания (хронического простатита) более 10 лет (1 человек в основной группе, 2 человека в контрольной группе).

В соответствии с результатами предварительного обследования пациентам было проведено оперативное вмешательство (табл. 8). Все пациенты получили сопоставимое оперативное лечение, при этом оперативное пособие выбиралось индивидуально. Так, у больных с наличием цистостомического дренажа и повышенным уровнем аутоантител к эластину для профилактики развития послеоперационного склероза шейки мочевого пузыря трансуретральная резекция предстательной железы была дополнена трансуретральной резекцией шейки мочевого пузыря, что отвечает данным других авторов [12, 13]. Для уменьшения вероятности развития послеоперационных осложнений рубцово-склеротического характера у больных с наличием цистостомического дренажа и со сроком дренирования мочевого пузыря более одного месяца трансуретральная резекция предстательной железы сочеталась с резекцией шейки мочевого пузыря. У больных с камнями в мочевом пузыре проводилось эндоскопическое удаление конкрементов (механическая литотрипсия). В отдельных случаях для удаления конкрементов мочевого пузыря объем оперативного вмешательства был расширен и, наряду с трансуретральной резекцией, проводилась цистолитотомия. Таким образом, были проведены профилактические мероприятия для снижения возможного риска развития послеоперационных осложнений.

### Результаты послеоперационного периода

Оценка результатов оперативного лечения проводилась с ис-



пользованием следующих критериев:

- наличие ранних послеоперационных осложнений инфекционно-воспалительного характера;
- сроки дренирования мочевого пузыря в послеоперационном периоде;
- сроки послеоперационной реабилитации;
- сроки нормализации клинико-лабораторных показателей;
- наличие поздних послеоперационных осложнений рубцово-склеротического характера.

Кроме того, у больных основной группы оценивалась переносимость препарата Галавит. Подбор схемы лечения Галавитом проводился согласно рекомендациям разработчика лекарственного препарата (компании «Медикор»), а также согласно результатам предыдущих исследований и опыту применения препарата в хирургической практике. На предоперационном этапе больные основной группы получали 3 внутримышечные инъекции Галавита 0,1 г с интервалом через два дня, при этом третья инъекция выполнялась в день операции за 1 час до проведения хирургического вмешательства. В послеоперационном периоде назначались 15 инъекций Галавита по 0,1 г с тем же интервалом. Данная схема была выбрана для профилактики возникновения возможных осложнений (ранних и поздних), при этом первые 3 инъекции препарата можно расценивать как предоперационную подготовку больных с высокой степенью риска развития осложнений из-за наличия хронического простатита в анамнезе. Больные контрольной группы получали стандартную терапию. Для правомочности сравнения результатов оперативного лечения больные основной и контрольной групп получали одинаковую антибактериальную терапию.

Оценка течения раннего и позднего послеоперационных периодов у исследуемых больных проводилась отдельно.

редь определялось наличие или отсутствие осложнений инфекционно-воспалительного характера. Немаловажное значение придавалось срокам послеоперационной реабилитации и продолжительности дренирования мочевого пузыря.

Перед выполнением данного исследования был проведен ретроспективный анализ результатов оперативного лечения больных, которым ранее выполнялась трансуретральная резекция предстательной железы. Было установлено, что у больных с благоприятным течением раннего послеоперационного периода продолжительность послеоперацион-

ной лихорадки в среднем не превышала 2 дней, продолжительность дренирования мочевого пузыря в среднем также равнялась 2 дням, а сроки послеоперационной реабилитации составляли не более 7 дней. Вышеуказанные сроки были приняты в качестве верхней границы нормы благоприятного течения раннего послеоперационного периода и применялись для сравнительной оценки течения раннего послеоперационного периода у исследуемых больных.

При оценке течения позднего послеоперационного периода обращалось внимание на сроки нормализации клинико-лабораторных показателей. Кроме

Таблица 6. Результаты исследования уровня иммуноглобулинов сыворотки крови

Показатель	Основная группа (n = 23)	Контрольная группа (n = 25)	Норма	Диапазон нормы
IgA, мг/мл	2,11 ± 0,23	2,54 ± 0,20	2,7 ± 0,20	[0,9–4,5]
IgM, мг/мл	2,0 ± 0,14*	1,9 ± 0,18*	1,3 ± 0,08	[0,6–2]
IgG, мг/мл	12,81 ± 0,45	13,56 ± 0,74	14,0 ± 0,66	[8–20]

\* Различие достоверно при сравнении с нормой,  $p \leq 0,01$ .

Таблица 7. Результаты исследования уровня аутоантител (в условных единицах)

Показатель	Основная группа (n = 23)	Контрольная группа (n = 25)	Норма	Диапазон нормы
Уровень антител к коллагену	0,13 ± 0,01*	0,1 ± 0,01**	0,1 ± 0,01	< 0,2
Уровень антител к эластину	0,14 ± 0,01*	0,12 ± 0,01	0,1 ± 0,01	< 0,2
Уровень антител к сперматозоидам	0,12 ± 0,01	0,14 ± 0,016*	0,1 ± 0,01	< 0,2

\* Различие достоверно при сравнении с нормой,  $p \leq 0,05$ .

\*\* Различие достоверно при сравнении с основной группой,  $p \leq 0,05$ .

Таблица 8. Виды оперативных вмешательств, проведенных участникам исследования

Тип операции	Основная группа (n = 23)	Контрольная группа (n = 25)
Трансуретральная резекция (ТУР) простаты	15	19
Трансвезикальная простатэктомия	1	–
Комбинированное оперативное вмешательство		
ТУР простаты в сочетании с механической цистолитотрипсией	3	2
ТУР простаты в сочетании с эндоскопической резекцией шейки мочевого пузыря	3	2
ТУР простаты в сочетании с цистолитотомией	1	–
ТУР простаты в сочетании с внутренней уретротомией	–	1
ТУР простаты в сочетании с эндоскопической резекцией шейки мочевого пузыря и внутренней уретротомией	–	1



Таблица 9. Сравнительный анализ течения раннего послеоперационного периода

Особенности клинического течения	Основная группа (n = 23)	Контрольная группа (n = 25)
Послеоперационные осложнения инфекционно-воспалительного характера:		
■ послеоперационная лихорадка (более 2 дней)	2	7
■ острый эпидидимоорхит	–	2
Послеоперационная реабилитация (более 7 дней)	3	8
Дренирование мочевого пузыря более 2 дней после оперативного лечения	2	7

того, учитывалась субъективная оценка результатов оперативного лечения, основанная на жалобах пациента и данных шкалы Международной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (International Prostatic Symptom Score, IPSS). Наконец, на завершающем этапе сравнительной оценки результатов оперативного лечения учитывалось число больных с поздними послеоперационными осложнениями рубцово-склеротического характера. При этом использовались как субъективные методы исследования (жалобы, IPSS, индекс оценки качества жизни (Quality of life, QOL)), так и объективные методы исследования (урофлоуметрия, ультразвуковое исследование, цистоскопия). Сравнительный анализ течения раннего послеоперационного периода представлен в таблице 9. Только у 2 больных, получавших Галавит по вышеуказанной схеме, наблюдалась послеоперационная лихорадка продолжительностью 3 дня. Для сравнения: в контрольной группе послеоперационная лихорадка была зафиксирована у 7 больных, продолжительность лихорадки составляла 3–4 дня. Говоря о причинах недостаточной эффективности Галавита у больных с послеоперационной лихорадкой, следует отметить, что один из этих больных ранее перенес острый эпидидимоорхит, а у второго больного при гистологическом исследовании наряду с ДГПЖ была выявлена картина выраженного гнойного воспаления (абсцедирующего простатита). Для повышения эффектив-

ности Галавита у вышеописанных больных, видимо, была необходима коррекция курса предоперационной подготовки. Других осложнений инфекционно-воспалительного характера у больных основной группы отмечено не было. Что касается инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов контрольной группы, то в двух случаях в раннем послеоперационном периоде зафиксировано возникновение острого эпидидимоорхита, причем у одного пациента имел место двухсторонний процесс. Остальные показатели, приведенные в таблице 9, также свидетельствуют о более благоприятном течении послеоперационного периода у больных основной группы. В основной группе нормальные сроки послеоперационной реабилитации были превышены у 3 больных, в то время как в контрольной группе – у 8 больных (дольше 7 дней). Нормальные сроки дренирования мочевого пузыря были превышены у 2 больных основной группы и у 7 больных контрольной группы. Очевидно, что продолжительность дренирования мочевого пузыря зависит от многих факторов, таких как состояние свертывающей системы крови, выраженность послеоперационного отека зоны операции, стадия воспалительного процесса в предстательной железе, квалификация хирурга и др. Препарат Галавит не может повлиять на все перечисленные факторы. Тем не менее число больных, у которых сроки дренирования мочевого пузыря превышали нормальное значение, в основной

группе было значительно меньше, чем в контрольной.

Контрольные исследования иммунного статуса показали, что у больных, получавших Галавит, спустя 1,5 месяца после оперативного вмешательства отмечалась плавная нормализация содержания CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> T-лимфоцитов по сравнению с данными контрольной группы. Результаты, полученные при исследовании лимфоцитов у больных контрольной группы, свидетельствуют, что перенесенное оперативное вмешательство не оказало существенного влияния на основные популяции и субпопуляции лимфоцитов. Кроме того, можно утверждать, что ни оперативное вмешательство, ни применение Галавита не оказывали существенного влияния на концентрацию циркулирующих иммунных комплексов и уровень иммуноглобулинов сыворотки крови.

Как свидетельствуют результаты проведенного исследования, применение препарата Галавит способствует временному повышению уровня аутоантител к эластину спустя 1,5 месяца после операции (как по сравнению с нормой ( $p \leq 0,01$ ), так и по отношению к результатам контрольной группы ( $p \leq 0,05$ )), с дальнейшей нормализацией этого показателя к 4,5 месяцам после оперативного вмешательства. Вероятно, на этом феномене и основывается антифиброзирующая активность препарата Галавит. В контрольной группе уровень аутоантител к эластину достоверно не изменился по сравнению с результатом предоперационного обследования; уровень остальных аутоантител (к коллагену и сперматозоидам) существенно не менялся и практически совпадал с предоперационными значениями.

### Заключение

Таким образом, результаты сравнительного анализа свидетельствуют о том, что у больных, принимавших Галавит, отмечалось более благоприятное течение раннего послеоперационного перио-

# Включи иммунитет!



## ГАЛАВИТ®

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ:

- УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ
- ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ



## ГАЛАВИТ® – ИММУНОМОДУЛЯТОР С ДОКАЗАННЫМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

ГАЛАВИТ® – способствует:

- нормализации местного и системного иммунитета
- быстрому купированию клинических проявлений
- выраженному снижению частоты обострений
- достижению стабильной и длительной ремиссии
- повышению качества жизни больных с хронической урогенитальной инфекцией

ГАЛАВИТ® – повышает эффективность комплексной терапии:

- простатита
- уретрита
- хронических рецидивирующих заболеваний, вызванных вирусом герпеса
- заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека
- в качестве монотерапии способствует профилактике рецидивов

Способ применения:

ГАЛАВИТ® показан для взрослых и детей с 6 лет

Оптимальная схема «три пятерки»

- Первые пять доз ежедневно - 100 мг/сут. в/м или ректально
- Последующие пять доз - 100 мг/сут. через 48 часов ректально или в/м
- Последние пять доз - 100 мг/сут. через 72 часа ректально или в/м

Перед назначением препарата следует ознакомиться с инструкцией



да по сравнению с контролем. На фоне приема Галавита снижался риск развития послеоперационных осложнений инфекционно-воспалительного характера, а продолжительность послеоперационной реабилитации сокращалась на 23%. Кроме того, наблюдалась более быстрая нормализация

клинико-лабораторных показателей, что может быть связано с высокой противовоспалительной активностью препарата Галавит.

Применение препарата Галавит можно рекомендовать больным, у которых в ходе предоперационного обследования определяется повышение уровня аутоантител

к эластину, для профилактики возникновения послеоперационного склероза шейки мочевого пузыря, а также больным с резким снижением уровня зрелых Т-лимфоцитов для профилактики ранних послеоперационных осложнений инфекционно-воспалительного характера.

### Литература

1. Голубчиков В.А., Краевой С.А., Перепелица А.Н. Эффективность лечения хронического простатита. Иммунодефицит и роль иммунокорректирующей терапии // Человек в авиации и безопасность полетов: тезисы конгресса. М., 1998. С. 388–390.
2. Зиганшин О.Р. Клинико-иммунологические критерии диагностики и эффективности лечения хронических уретропростатитов, осложненных инфертильностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1997. 20 с.
3. Saini R., Gonzalez R.R., Te A.E. Chronic pelvic pain syndrome and the overactive bladder: the inflammatory link // Curr. Urol. Rep. 2008. Vol. 9. № 4. P. 314–319.
4. Soonwalla P.F., Pardanini D.S. Transurethral incision versus transurethral resections of the prostate. A subjective and objective analysis // Brit. J. Urol. 1992. Vol. 70. № 2. P. 174–177.
5. Мисник А.В. Диагностика и лечение нарушений мочеиспускания у больных хроническим простатитом: дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 167 с.
6. Латышева Т.В., ЩербакOVA О.А. Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере иммуномодулятора Галавит // <http://www.mif-ua.com/archive/article/22885>
7. Нелюбов М.В., Хашкулов М.М., Кунеев С.Н. и др. Галавит в лечении осложнений урогенитальной инфекции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1999. Т. 127. Приложение № 2. С. 33–34.
8. Кан Я.Д., Мисник А.В., Вишнеvский А.Е. Использование иммуномодулятора Галавит у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, сочетающейся с хроническим простатитом // Материалы X Российского съезда урологов. М., 2002. С. 118–119.
9. Гришина Т.И. Клиническое значение нарушений иммунитета при хирургических вмешательствах // Андрология и генитальная хирургия. 2000. № 2. С. 14–19.
10. Эндоскопическая хирургия и дистанционная литотрипсия / под ред. В.Я. Симонова. М., 1992. С. 9–20.
11. Трапезникова М.Ф., Базаев В.В. Трансуретральная резекция у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, осложненной хроническим калькулезным простатитом // Урология и нефрология. 1998. № 1. С. 28–31.
12. Kaplan S.A., Te A.E., Jacobs B.Z. Urodynamic evidence of vesical neck obstruction in men with misdiagnosed chronic nonbacterial prostatitis and the therapeutic role of endoscopic incision of the bladder neck // J. Urol. 1994. Vol. 152. № 6. Pt 1. P. 2063–2065.
13. St. Sauver J.L., Jacobson D.J., McGree M.E. et al. Longitudinal association between prostatitis and development of benign prostatic hyperplasia // Urology. 2008. Vol. 71. № 3. P. 475–479.

### Use of Galavit in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis

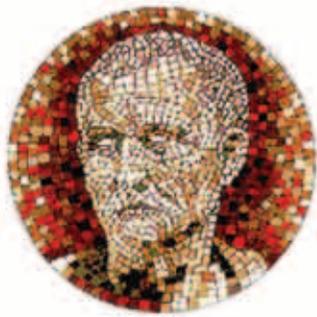
Ya.D. Kan

Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Department of Urology

Contact person: Yakov Dmitriyevich Kan, [iakovkan51@gmail.com](mailto:iakovkan51@gmail.com)

*The article shows results of studies of the effectiveness of the immunomodulator Galavit in the prevention and treatment of postoperative complications in patients with benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis. In patients taking Galavit was noted more favorable course of the early postoperative period, faster normalization of clinical and laboratory parameters, reduction of the duration of post-operative rehabilitation. Galavit can be recommended to patients with elevated levels of autoantibodies against elastin for the prevention of postoperative bladder neck sclerosis, as well as for patients with a sharp level reduction of mature T-lymphocytes to prevent early postoperative complications of infectious-inflammatory nature.*

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, chronic prostatitis, surgery, antibiotic therapy, immunomodulating therapy, Galavit



VII Международный Конгресс ISSAM

# ОТ ЛЕЧЕНИЯ К ПРОФИЛАКТИКЕ: ОТ ГОРМОНОФОБИИ К ГОРМОНОФИЛИИ

28 ноября – 01 декабря 2013 года

Россия, Московская область, Парк-отель LES Art Resort

Организаторы:

**ISSAM / ESSAM**

**Клиника профессора Калининко**

**Кафедра эндокринологии ФПК МР РУДН**

Технический соорганизатор:

**Агентство Media Business Solutions**

## ТЕМЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ:

- Профилактические стратегии в 21 веке. Медицина на стыке веков: изменение парадигмы – от медицины лечения 20 века – к профилактической медицине 21 века
- История революционных препаратов, изменивших мир: тестостерон – великое открытие 20 века. От лечения гипогонадизма к его профилактике
- Современные теории старения и возможности управления старением в 21 веке
- От лечения рака простаты к его профилактике. Тестостерон – добро или зло для предстательной железы: изменение парадигмы
- Диагностика и лечение возраст-ассоциированных заболеваний
- Андроженный дефицит у женщин – миф или реальность?
- ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: диагностика и лечение. Старение и инсулинорезистентность
- Metabolic syndrome, Diabetes and Testosterone: Квартет здоровья против смертельного квартета
- Старение и репродукция. Нетрадиционное ЭКО в пожилом возрасте. Вопросы медицины и этики
- а также новая интересная информация об активаторе теломеразы, понятиях agelessman (мужчина без возраста) и well-erderly (здоровое старение)



### **Бруно ЛЮНЕНФЕЛЬД**

Президент и организатор ISSAM, автор рекомендаций по диагностике и лечению возрастного андрогенного дефицита, человек, без которого не было бы ЭКО



### **Майкл ЦИЦМАН**

Андролог с мировым именем, автор шкалы зависимости клинических симптомов от уровня тестостерона



### **Абрахам МОРГЕНТАЛЕР**

Автор уникальных работ по тестостерону и раку простаты, человек, изменивший многовековую парадигму о влиянии тестостерона на предстательную железу



### **Леонид ВОРСЛОВ**

Автор «Квартета здоровья» фундамента терапии возраст-ассоциированных заболеваний



### **Светлана КАЛИНЧЕНКО**

Мировой эксперт в лечении эректильной дисфункции и ожирения у мужчин, автор метода комбинированной терапии лечения эректильной дисфункции андрогенами и ингибиторами ФДЭ-5



### **Юлия ТИШОВА**

Автор крупнейшего международного исследования по тестостерону и метаболическому синдрому «Moscow Study»

## СПОНСОРЫ:



Информация о Конгрессе на сайте [www.issam.pro](http://www.issam.pro)

По всем вопросам обращайтесь в оргкомитет +7 499 500 93 96

Регистрационную форму Вы можете направить по электронной почте [event@mb-solutions.ru](mailto:event@mb-solutions.ru)



# Эффективность и безопасность приема дженерика толтероидина (Уротол) в лечении пациентов с гиперактивным мочевым пузырем

А.Ю. Цуканов

Адрес для переписки: Антон Юрьевич Цуканов, tsoukanov2000@mail.ru

*Проведено клиническое проспективное исследование эффективности и безопасности применения дженерика толтероидина (препарата Уротол) у женщин с синдромом гиперактивного мочевого пузыря. Показано, что дженерик толтероидина Уротол обладает теми же клиническими характеристиками (в отношении прямого лечебного эффекта и нежелательных явлений), что и оригинальный препарат.*

**Ключевые слова:** гиперактивный мочевой пузырь, М-холиноблокаторы, толтероидин, Уротол

## Актуальность

Гиперактивный мочевой пузырь является хроническим расстройством мочеиспускания, которым страдают более 50 млн человек во всем мире [1, 2]. Симптомокомплекс клинически проявляется частыми и urgentными мочеиспусканиями при наличии или отсутствии недержания мочи вследствие неконтролируемого сокращения детрузора [3]. Сокращения гладкомышечных клеток детрузора регулируются мускариновыми рецепторами, поэтому терапия при гиперактивности мочевого пузыря базируется на применении антимускариновых препаратов [4]. Учитывая

особенности течения данного расстройства мочеиспускания, как правило, пациенты нуждаются в длительном лечении, сопряженном с повторными курсами приема препаратов. В этой связи весьма актуальными являются вопросы эффективности и переносимости лечения. Такие побочные явления, как ощущение сухости во рту, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, осложнения со стороны центральной нервной системы, могут ограничивать возможность долгосрочного использования конкретного лекарственного средства [5, 6]. Из числа доступных к применению М-холиноблокаторов одним

из наиболее популярных и наиболее изученных препаратов является толтероидин. Появление дженерика толтероидина ставит вопрос о соответствии данных, накопленных по оригинальному препарату, в отношении нового средства [1, 7]. Это послужило поводом к проведению исследования с целью оценки эффективности и безопасности терапии гиперактивного мочевого пузыря у женщин дженериком толтероидина – препаратом Уротол.

## Материалы и методы

### Пациенты

В клинике урологии Омской государственной медицинской академии проведено клиническое проспективное исследование эффективности и безопасности препарата толтероидина (Уротол) в лечении гиперактивного мочевого пузыря у женщин. В исследование включались пациентки в возрасте 18–50 лет, с длительностью заболевания более 6 месяцев, с наличием более 8 мочеиспусканий и более одного эпизода ургентности в сутки. Критериями исключения были:

- стрессовое недержание мочи;



- прием гормональных препаратов (оральные контрацептивы, глюкокортикоиды);
- инфекции мочевых путей;
- мочекаменная болезнь;
- гематурия и обструкция нижних мочевых путей;
- беременность и лактация;
- наличие противопоказаний к назначению М-холиноблокаторов;
- прием других М-холиноблокаторов;
- декомпенсация хронических заболеваний.

### Структура исследования

Во время первого визита женщинам, соответствовавшим критериям включения, предлагалось заполнить дневник мочеиспускания, оценить состояние функции мочевого пузыря, частоту и выраженность императивных позывов и недержания мочи. Женщины прошли полное общерологическое обследование, которое включало общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, посев мочи, им было проведено ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря с оценкой объема остаточной мочи. При отсутствии патологических изменений пациенткам назначали препарат толтеродин (Уротол) по 2 мг 2 раза в день сроком на 2 месяца. Все пациентки получали также препараты гопантевой и гамма-аминомасляной кислоты и комплексное немедикаментозное ле-

чение (поведенческая терапия, лечебная физкультура).

Через месяц после начала приема Уротола пациенток опрашивали по телефону о переносимости терапии.

На втором визите (через два месяца после начала приема препарата Уротол) оценивали состояние функции мочевого пузыря, частоту и выраженность императивных позывов и недержания мочи, анализировали дневник мочеиспускания, оценивали характер и тяжесть побочных эффектов.

На третьем визите (через 1 месяц после окончания приема препарата Уротол) проводили повторную оценку состояния функции мочевого пузыря.

Эффективность проводимого лечения оценивалась на основании динамики следующих показателей:

- среднее количество эпизодов недержания мочи в неделю;
- среднее количество мочеиспусканий в сутки;
- средний объем мочи за сутки;
- количество используемых прокладок в сутки.

Состояние функции мочевого пузыря пациенты оценивали по шестибальной шкале, где:

- 0 – проблемы отсутствуют;
- 1 – проблемы очень незначительны;
- 2 – проблемы небольшие;
- 3 – проблемы умеренные;
- 4 – проблемы выраженные;
- 5 – проблемы очень выраженные.

Сила возникшего позыва к мочеиспусканию также оценивалась в баллах:

- 1 – можно сдержать позыв к мочеиспусканию и завершить текущую деятельность;
- 2 – можно сдержать позыв к мочеиспусканию и дойти до туалета, если сразу прекратить текущую деятельность;
- 3 – невозможно сдержать позыв к мочеиспусканию.

Степень выраженности побочных эффектов оценивали следующим образом:

- слабые – не нарушают привычный порядок жизни;
- умеренные – незначительно нарушают привычный порядок жизни;
- значительно выраженные – серьезно нарушают привычный порядок жизни.

### Статистика

Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета программ для статистической обработки Statistica 6.0. При обработке полученных результатов использованы непараметрические критерии Фридмана и хи-квадрат. Цифровые данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – средняя величина,  $m$  – стандартная ошибка среднего.

### Пациенты

В исследование вошли 25 пациенток в возрасте от 28 до 59 лет (средний возраст  $44,0 \pm 8,2$  лет).

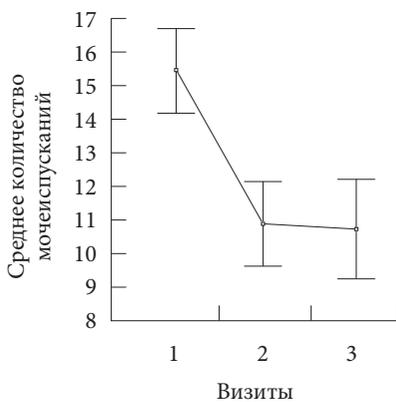


Рис. 1. Динамика среднего количества мочеиспусканий в сутки на фоне приема препарата Уротол

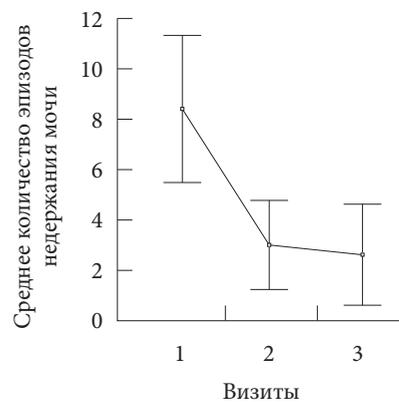


Рис. 2. Динамика среднего числа эпизодов недержания мочи в неделю на фоне приема препарата Уротол

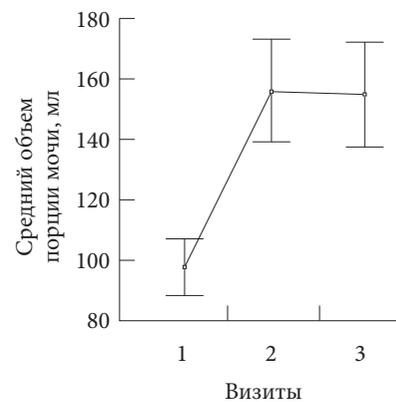


Рис. 3. Динамика среднего объема порции мочи на фоне приема препарата Уротол

Урология

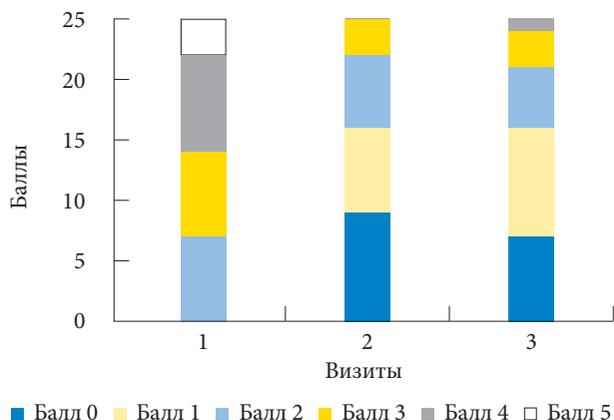


Рис. 4. Оценка функции мочевого пузыря на фоне приема препарата Уротол

Средняя длительность заболевания составила  $9,3 \pm 2,2$  месяца (от 6 до 13 месяцев). Среднее количество мочеиспусканий в сутки составило 15,44 (95% доверительный интервал (ДИ) 14,18–16,7). Среднесуточный объем мочи составил 97,6 мл (95% ДИ 88,18–107,02). Жалобы на недержание мочи предъявили 18 пациенток (72%). Среднее количество эпизодов недержания мочи в неделю в этой подгруппе пациенток составило 8,4 (95% ДИ 5,5–11,3). В целом среди участниц исследования количество эпизодов недержания мочи в неделю составило 6,04 (95% ДИ 3,46–8,62). 13 пациенток (52%) были вынуждены использовать гигиенические прокладки, в среднем 1,7 прокладки в сутки (95% ДИ 1,07–2,32). В целом по выборке среднее коли-

чество прокладок, используемых в сутки, составило 0,88 (95% ДИ 0,41–1,35).

### Результаты исследования

#### Эффективность

По основным клиническим показателям были получены статистически значимые различия. Об эффективности проводимого лечения толтероидом (препарат Уротол) судили по данным, полученным на втором визите. Так, среднее количество мочеиспусканий за сутки уменьшилось в полтора раза – с 15,4 до 10,9 ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Число пациенток, отмечающих эпизоды недержания мочи, снизилось с 18 (на первом визите) до 12 (на втором визите) и до 10 (на третьем визите), что не является статистически достоверным ( $p = 0,385$ ). Между тем

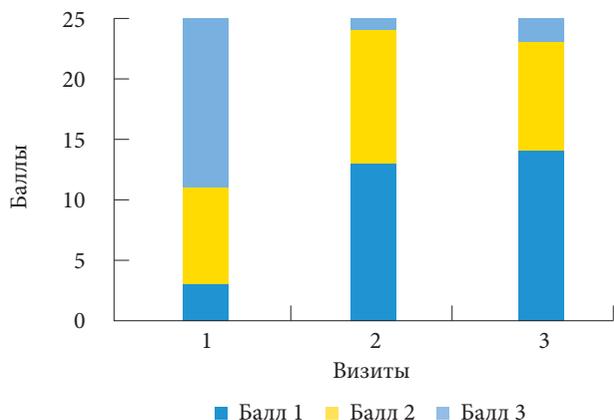


Рис. 6. Оценка выраженности императивных позывов на фоне приема препарата Уротол

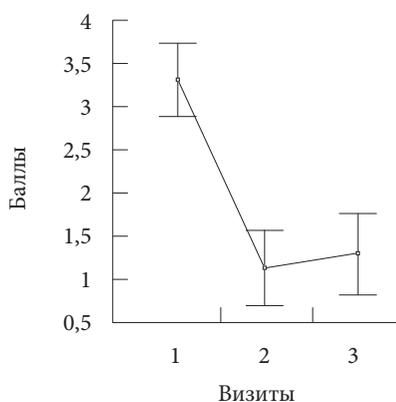


Рис. 5. Динамика оценки функции мочевого пузыря на фоне приема препарата Уротол (средний балл)

у пациенток с недержанием мочи количество эпизодов недержания уменьшилось значительно: с 8,4 до 2,4 ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). При этом средний объем выделяемой порции мочи увеличился с 97,6 до 156,0 мл ( $p < 0,001$ ) (рис. 3). Число пациенток, вынужденных использовать гигиенические прокладки, сократилось с 13 до 6 ( $p = 0,169$ ), а среднее количество используемых прокладок в сутки снизилось с 1,7 до 1,2 ( $p = 0,717$ ). Отсутствие статистических различий по данному параметру оценки может быть обусловлено малым числом больных, включенных в исследование.

Большой интерес представляет оценка своего состояния самими пациентками. На первом визите, оценивая функцию мочевого пузыря, только 28% пациенток ( $n = 7$ ) отметили, что проблемы с мочеиспусканием отсутствуют или они выражены незначительно (баллы 0–2), на втором визите таких пациенток было большинство – 88% ( $n = 22$ ) ( $p = 0,02$ ) (рис. 4). Средний балл соответственно по визитам составил 3,24 и 1,1 ( $p < 0,005$ ) (рис. 5).

Сходные изменения были выявлены и при оценке выраженности императивных позывов к мочеиспусканию. Число пациенток, отметивших «возможность сдержать позыв к мочеиспусканию и завершить текущую деятельность» (1 балл) и «возможность сдержать позыв к мочеиспусканию и дойти до туалета, если сразу прекратить текущую деятельность» (2 балла) увеличилось с 44% ( $n = 11$ ) до 96% ( $n = 24$ ) ( $p = 0,088$ ), при этом средний балл, оценивающий выраженность императивных позывов к мочеиспусканию, изменился в статистически значимом диапазоне – с 2,2 до 1,5 ( $p < 0,005$ ) (рис. 6, 7).

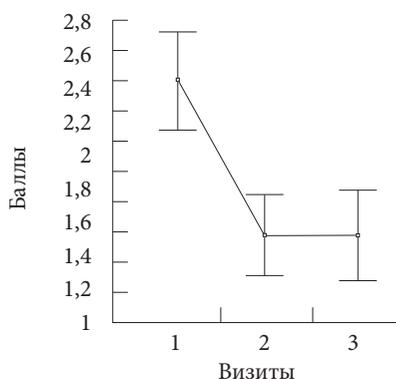
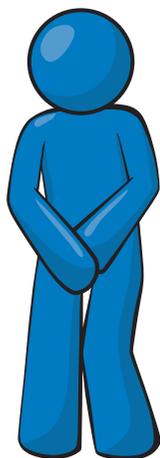


Рис. 7. Изменение выраженности императивных позывов на фоне приема препарата Уротол (средний балл)

Побочные эффекты и комплаентность  
Через месяц от начала приема препарата нежелательные явления были отмечены всего у пяти пациенток. В двух случаях нежелательные явления были слабой степени выраженности, еще в двух – уме-

# Когда нет сил терпеть...



## ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

## УРОТОЛ



Рег. номер: ЛСР-005815/09

- Высокая селективность в отношении М-холинорецепторов мочевого пузыря<sup>1,2</sup>
- Эффективное и быстрое уменьшение симптомов гиперактивного мочевого пузыря<sup>2,3,4</sup>:
  - частоты мочеиспусканий
  - частоты императивных позывов
  - количества эпизодов недержания мочи
- Увеличение возможности мочевого пузыря накапливать и удерживать мочу<sup>2,3</sup>
- Хорошая переносимость длительной терапии<sup>4</sup>
- Доступная цена

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Уротол. 2. Гориловский Л. М., Лахно Д. А. Гиперактивность мочевого пузыря. РМЖ; том 13; № 25; 2005: с. 1691–1694. 3. Лопаткин Н. А., Лоран О. Б. и др. Эффективность толтероидина в лечении гиперактивного мочевого пузыря у женщин. Клиническая фармакология и терапия. 2006; 15 (1); с. 51–54. 4. Сивков А. В., Ромих В. В. Фармакотерапия гиперактивного мочевого пузыря. Consilium medicum; том 04; № 7; 2002: с. 348–355.

**НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полным вариантом инструкции**

За более подробной информацией обращайтесь в представительство ООО «Санофи-авентис груп» (Франция), 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22

**ZENTIVA**  
КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ



ренной, что потребовало снижения дозировки препарата в два раза. В одном случае развились нежелательные явления значительной степени выраженности, что привело к отмене препарата, несмотря на клиническую эффективность лечения.

По окончании второго месяца лечения нежелательные явления были зарегистрированы в четырех случаях, в трех – слабой и в одном – умеренной степени выраженности.

Среди нежелательных явлений были отмечены ощущение сухости во рту – в пяти случаях, задержка стула – в трех случаях, головная боль – в трех случаях, нарушение зрительного восприятия – в одном случае.

На третьем визите пациенткам был задан вопрос: «Выбрали ли бы Вы этот же препарат при проведении повторного курса лечения?» Подавляющее число пациенток (n = 19) предпочли бы принимать

Уротол (всего 2 женщины отказались от повторного приема, еще 4 пациентки хотели бы попробовать другой препарат для сравнения).

### Обсуждение результатов

Препарат Уротол (джереник толтероидина) в проведенном нами исследовании продемонстрировал безопасность и эффективность в лечении синдрома гиперактивного мочевого пузыря. Эффект от лечения наступает достаточно быстро, что подтверждается двумя значимыми уродинамическими показателями: снижением количества мочеиспусканий в сутки и эпизодов недержания мочи в неделю. Полученные результаты статистически значимы.

Следует отметить высокую степень приверженности женщин к лечению (подавляющее число пациенток выбрали бы Уротол для повторного курса лечения). Нежелательные эффекты, за-

регистрированные в исследовании, были характерны для М-холинолитиков [2, 6]. Чаще всего были отмечены сухость во рту и задержка стула, однако нежелательные явления в основном были слабой и умеренной степени выраженности и только в одном случае послужили причиной прекращения приема препарата.

Таким образом, дженерик толтероидина Уротол обладает теми же клиническими характеристиками (в отношении как прямого лечебного эффекта, так и нежелательных явлений), что и оригинальный препарат. Это подтверждается также данными литературы [1, 2].

### Заключение

Представленный опыт применения препарата толтероидина (Уротол) демонстрирует высокую эффективность и безопасность в лечении пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. 🌐

### Литература

1. Kreder K., Vayane C., Jonas U. Long-term safety, tolerability and efficacy of extended-release tolterodine in the treatment of overactive bladder // Eur. Urol. 2002. Vol. 41. № 6. P. 588–595.
2. Todorova A., Vonderheid-Guth B., Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system // J. Clin. Pharmacol. 2001. Vol. 41. № 6. P. 636–644.
3. Abrams P., Freeman R., Anderstrom C. et al. Tolterodine: a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder // Br. J. Urol. 1998. Vol. 81. № 6. P. 801–810.
4. Drutz H.P., Appell R.A., Gleason D. et al. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 1999. Vol. 10. № 5. P. 283–289.
5. Appell R.A. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis // Urology. 1997. Vol. 50. № 6A. Suppl. P. 90–96.
6. Abrams P., Malone-Lee J., Jacquetin B. et al. Twelve-month treatment of overactive bladder: efficacy and tolerability of tolterodine // Drugs Aging. 2001. Vol. 18. № 7. P. 551–560.
7. Appell R.A., Abrams P., Drutz H.P. et al. Treatment of overactive bladder: long-term tolerability and efficacy of tolterodine // World J. Urol. 2001. Vol. 19. № 2. P. 141–147.

### The efficacy and safety of generic tolterodine (Urotol) in the treatment of patients with overactive bladder

A.Yu. Tsukanov

Omsk State Medical Academy

Contact person: Anton Yuryevich Tsukanov, tsoukanov2000@mail.ru

*A clinical prospective study was conducted of the efficacy and safety of generic tolterodine (Urotol) in women with overactive bladder syndrome. It is shown that the generic tolterodine Urotol has the same clinical characteristics (both in terms of direct therapeutic effect and adverse effects) as the original drug.*

**Key words:** overactive bladder, M-anticholinergics, tolterodine, Urotol



# XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

▪ Мораль современного врачебного сообщества. Врачебные ошибки. Этика, деонтология ▪ Современная стратегия Министерства здравоохранения России по диспансеризации населения и профилактике заболеваемости ▪ Трансляционная медицина: внедрение достижений фундаментальных исследований в клиническую практику ▪ Клинические рекомендации научно-практических медицинских сообществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека ▪ Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Высокие медицинские технологии диагностики и лечения ▪ Клинический диагноз с позиции врача-генетика. Рекомендации по профилактике генетических заболеваний ▪ Редкие болезни. Особенности диагностики и лечения ▪ Современные методы диагностики и терапии инфекционных заболеваний ▪ Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы ▪ Рациональная фармакотерапия хронических заболеваний у детей. Здоровье детей, рожденных в результате ЭКО ▪ Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике ▪ Расстройства аутистического спектра: междисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи

**Организационные формы:** пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

## ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология (аритмии)
- Кардиология (актуальные вопросы)
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Дерматовенерология
- Инфекционные болезни
- Провизор
- Клиническая фармакология
- Психиатрия
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догопитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

## КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология

## КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

**В рамках конгресса проходит** выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

**К конгрессу готовится** «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.13	27.12.13
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	01.09.13	16.12.13
Конкурсные работы	01.09.13	19.01.14
Регистрационные карты	01.09.13	01.04.14
Заявки на участие в выставке	01.09.13	07.03.14

## КОНТАКТЫ:

**Тел./факс:** (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

**Тел.:** (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

**E-mail:** [publish@medlife.ru](mailto:publish@medlife.ru) (тезисы)

[reg@medlife.ru](mailto:reg@medlife.ru) (регистрационные карты)

[trud@medlife.ru](mailto:trud@medlife.ru) (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

[stend@medlife.ru](mailto:stend@medlife.ru) (заявки на участие в выставке)

**Официальный сайт конгресса:** <http://www.medlife.ru>

**Адрес для переписки:** 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



# Формула успешного секса для современного мужчины

*Проблемы с эректильной функцией могут быть вызваны эндокринологическими, сосудистыми и психологическими причинами, а также являться осложнением такого оперативного вмешательства, как радикальная простатэктомия. В любом случае пациент нуждается в адекватном лечении, в том числе в назначении препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью. В этом отношении хорошо зарекомендовали себя ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5), эффективность которых при эректильной дисфункции продемонстрирована в многочисленных исследованиях. В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Байер», обсуждался вопрос о том, какими еще важными характеристиками, наряду с эффективностью и безопасностью, должен обладать препарат для лечения нарушений эрекции.*



Профессор  
А.Л. Вёрткин

**П**рофессор Аркадий Львович ВЁРТКИН (д.м.н., заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ) подчеркнул, что масштаб распространенности эректильной дисфункции (ЭД) недооценивается и выявлению, а значит, и лечению сексуальных расстройств в России не уделяется должного внимания. Между тем, по данным отечественного эпидемиологического исследования, только у 10,1% опрошенных мужчин отсутствовали признаки

## Эректильная дисфункция: актуальность проблемы

ЭД, в то время как легкая степень ЭД была выявлена у 71,3%, средняя степень – у 6,6% и тяжелая степень – у 12% респондентов<sup>1</sup>. При этом опрошенные мужчины не планировали обращаться к урологу! Были обнаружены и другие нарушения: снижение сексуального влечения (15,9%) и удовлетворенности половым актом (15,1%), нарушение оргазмической функции (15%), а также снижение общей удовлетворенности от половой жизни (17,6%).

Полученные статистические данные о распространенности ЭД и других сексуальных нарушений у мужчин коррелируют с результатами Международного опроса «Сексуальное здоровье и общее самочувствие» (Sexual Health and Overall Wellness, SHOW), который был проведен в 9 странах, в том числе и России<sup>2</sup>. Если 67% мужчин и 55% женщин заявили, что для них секс «совершенно необходим» или «очень важен», то «полностью/очень удовлетворены» своей сексуальной жизнью оказались только 42% мужчин и 36%

женщин. 27% мужчин-респондентов из России ответили, что их эрекция находится на уровне ниже оптимального. Между тем опрос подтвердил, что у мужчин с полноценной эрекцией выше не только удовлетворенность от секса, но и в целом удовлетворенность от жизни и личных отношений.

Таким образом, ЭД представляет собой серьезную проблему, потому что, с одной стороны, мужчины стесняются или не хотят признавать наличие сексуальных нарушений, списывая их на возрастные изменения, а с другой стороны, врачи не уделяют диагностике сексуальных нарушений должного внимания. Следует учитывать, что своевременная диагностика и адекватная терапия ЭД способны не только улучшить психологическое состояние мужчины, но и повысить качество его жизни. В терапии эректильной дисфункции уже давно и успешно применяется группа препаратов – ингибиторы ФДЭ-5. Однако, несмотря на эффектив-



## Сателлитный симпозиум компании «Байер»

ность проводимого лечения, мужчины не всегда удовлетворены скоростью наступления эффекта и удобством применения ингибиторов ФДЭ-5. Так, специальное исследование ACCEPTANCE показало, что большинство опрошенных предъявили жалобы на невозможность спонтанного применения, на сложность в использовании и на отсроченное начало действия. Идеальным, по мнению мужчин, является препарат с быстрым началом действия, который можно принимать не курсом, а по мере необходимости, а сам прием должен быть максимально незаметным<sup>3</sup>.

Всем перечисленным критериям соответствует ингибитор ФДЭ-5 варденафил в инновационной форме – орально диспергируемых таблеток (ОДТ) – Левитра® ОДТ. ОДТ содержат лекарственную субстанцию, растворяющуюся в течение нескольких секунд после попадания на язык. На сегодняшний день форма ОДТ широко применяется и используется во всем мире для лечения болевого синдрома различной этиологии,

психических и аффективных расстройств, инфекционных заболеваний, а также язвенной болезни и диспепсических расстройств. Среди ингибиторов ФДЭ-5 типа только варденафил производится в форме ОДТ. Опыт, полученный в других областях медицины, показывает, что лекарственные препараты в форме ОДТ пользуются большой популярностью: если у пациентов есть выбор, принять традиционную или орально диспергируемую таблетку, они выберут ОДТ.

Таким образом, Левитру ОДТ не нужно запивать водой, препарат растворяется в полости рта меньше чем за минуту и обладает приятным мятным вкусом. Кроме того, клинически значимое взаимодействие с пищей у Левитры ОДТ отсутствует, следовательно, мужчина может принять препарат в любое время и в любом месте, не привлекая к себе ненужного внимания со стороны спутницы.

Однако Левитра® ОДТ – это не только удобство применения и единый режим дозирования.

Левитра® в новой форме отличается принципиально другими фармакокинетическими показателями. Главным достоинством Левитры ОДТ, по мнению профессора А.Л. Вёрткина, является метаболизм ОДТ. Часть препарата (приблизительно 0,8 мг – 10%) всасывается через слизистую оболочку полости рта, не подвергается инаktivации в печени или пищеварительном тракте, что обуславливает более быстрое нарастание  $C_{max}$  и развитие клинического эффекта еще до момента достижения максимальной концентрации варденафила в крови. У 64% мужчин, участвовавших в исследованиях новой формы Левитры в виде ОДТ, эрекция наступала уже в течение 15 мин после применения препарата<sup>4</sup>. Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что Левитра® ОДТ обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционными ингибиторами ФДЭ-5 в таблетках, покрытых оболочкой, в отношении как удобства применения, так и оказываемого действия.

### Успешная урологическая формула

Заведующий кафедрой урологии МГМСУ, д.м.н., профессор Дмитрий Юрьевич ПУШКАРЬ подчеркнул, что на сегодняшний день ингибиторы ФДЭ-5 – это не просто «таблетки для повышения качества жизни, а серьезные медицинские препараты, включенные во многие клинические рекомендации», такие как, например, рекомендации Европейской ассоциации урологов.

Несмотря на то что вопрос необходимости применения ингибиторов ФДЭ-5 для лечения эректильной дисфункции решен, показания к их назначению давно определены, а препараты хорошо изучены, научная работа, направленная на повышение эффективности и безопасности терапии ингибиторами ФДЭ-5, по-прежнему ведется. Это обуславливает тот факт, что за время, прошедшее с момента появления первых ин-



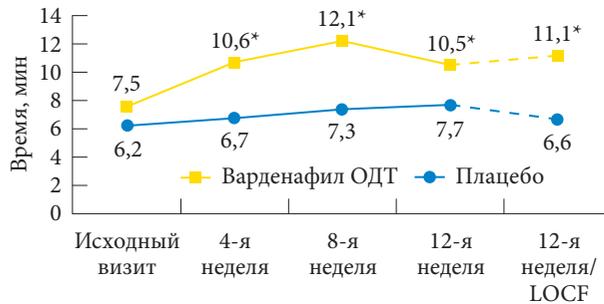
Профессор  
Д.Ю. Пушкарь

<sup>1</sup> Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х. и др. Эпидемиологическое исследование распространенности ЭД в РФ // Русский медицинский журнал. 2012. № 3. С. 112–115.

<sup>2</sup> Dean J., Shechter A., Vertkin A. et al. Sexual Health and Overall Wellness (SHOW) survey in men and women in selected European and Middle Eastern countries // J. Int. Med. Res. 2013. Vol. 41. № 2. P. 482–492.

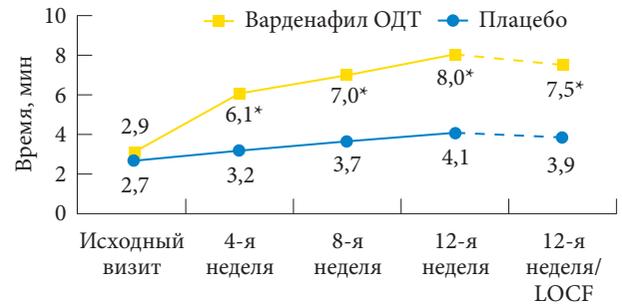
<sup>3</sup> Perelman M., Edwards D. Perceptions of erectile dysfunction therapy and acceptance of an orodispersible phosphodiesterase type 5 drug formulation among patients and physicians // J. Men's Health. 2010. Vol. 7. № 3. P. 325.

<sup>4</sup> Debruyne F.M., Gittelman M., Sperling H. et al. Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations // J. Sex. Med. 2011. Vol. 8. № 10. P. 2912–2923.



\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходным визитом  
LOCF – данные последнего наблюдения, перенесенные вперед.

Рис. 1. Продолжительность эрекции на фоне приема варденафила ОДТ и в группе контроля (плацебо)



\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходным визитом  
LOCF – данные последнего наблюдения, перенесенные вперед.

Рис. 2. Продолжительность полового акта на фоне приема варденафила ОДТ и в группе контроля (плацебо)

урология

гибиторов ФДЭ-5, подход к их применению кардинально изменился. Например, недавний метаанализ показал, что препараты в минимальной терапевтической дозе 5–10–20 мг (в частности, варденафил) эффективнее тех, которые принимаются в дозировке 200, 300 мг и более<sup>5</sup>.

Однако следует понимать, что препарат для лечения ЭД не только должен быть эффективным и безопасным, но и соответствовать другим ожиданиям пациентов с нарушениями эрекции. Во-первых, важными характеристиками препарата для лечения ЭД являются возможность спонтанного применения и быстрое начало действия. По данным исследования SatisFACTS, в среднем около 70% мужчин считают скорость наступления эффекта важной характеристикой препарата для лечения ЭД.

Во-вторых, для многих мужчин оргазм партнера более ценен, нежели свой собственный, а значит, еще одним фактором, определяющим качество секса, является длительность полового акта. Действительно, многие мужчины,

как обладающие сохранной эректильной функцией, так и страдающие ЭД, хотели бы увеличить продолжительность эрекции.

В-третьих, еще один важный показатель удовлетворенности пациентов с ЭД качеством интимной жизни – частота половых актов. Далеко не всем мужчинам удается достичь желаемых результатов по данному показателю: 80% пациентов, страдающих ЭД, хотели бы иметь более одного полового акта в неделю, но в действительности лишь 15% на самом деле занимаются сексом с такой частотой. Вопреки распространенному мнению, сексуальная активность влияет не только на качество жизни, но и на продолжительность жизни: раннее прекращение сексуальной активности ассоциировано с возрастающим риском летальности<sup>6</sup>. Напротив, люди, имеющие 2 и более половых акта в неделю, достоверно живут дольше по сравнению с теми, кто занимается сексом не чаще 1 раза в месяц<sup>7</sup>. Таким образом, лечение ЭД и возобновление регулярных интимных отношений способствуют увеличению продолжительности жизни.

Учитывая все вышесказанное, чрезвычайно важно обеспечить мужчин (в том числе представителей старшей возрастной группы) эффективным и безопасным препаратом для лечения ЭД, с быстрым и продолжительным действием, который можно было бы принимать незаметно. Одним из таких препаратов, безусловно, является Левитра®, именно это средство нередко назначают в режиме ежедневного приема (Левитра® 5 мг). Эффективность варденафила в новой форме – ОДТ – сейчас активно изучается. Например, целью двойного слепого плацебоконтролируемого исследования VADEOPEN было оценить действие Левитры ОДТ в контексте такого показателя сексуального здоровья пары, как продолжительность эрекции, которая напрямую связана с продолжительностью полового акта<sup>8</sup>. На протяжении 12 недель участники исследования принимали в режиме «по требованию» Левитру ОДТ или плацебо. В экспериментальной группе наблюдалось достоверное по сравнению с контрольной группой увеличение как

<sup>5</sup> Yuan J., Zhang R., Yang Z. et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis // Eur. Urol. 2013. Vol. 63. № 5. P. 902–912.

<sup>6</sup> Persson G. Five-year mortality in a 70-year-old urban population in relation to psychiatric diagnosis, personality, sexuality and early parental death // Acta Psychiatr. Scand. 1981. Vol. 64. № 3. P. 244–253.

<sup>7</sup> Davey Smith G., Frankel S., Yarnell J. Sex and death: are they related? Findings from the Caerphilly Cohort Study // BMJ. 1997. Vol. 315. № 7123. P. 1641–1644.

<sup>8</sup> Martin-Morales A. Longer-lasting erection and intercourse with vardenafil orodispersible (ODT) tablets improves sexual quality of life of the couple // J. Sex. Med. 2012. Vol. 9. Suppl. 5. P. 314–315.



## Сателлитный симпозиум компании «Байер»

продолжительности эрекции, так и длительности полового акта (рис. 1, 2). Таким образом, прием Левитры ОДТ положительно влияет не только на эректильную функцию мужчины, но и на сексуальное здоровье пары в целом. Завершая выступление, профессор Д.Ю. Пушкарь под-

черкнул, что главная задача врача – оказание пациенту своевременной и качественной помощи. Аккумулируя всю новую информацию, урологи могут не просто назначать один из нескольких представленных на рынке препаратов, а в каждом конкретном случае выбирать оп-

тимальное средство, эффективность которого обоснована с позиций доказательной медицины. В этом отношении назначение ингибиторов ФДЭ-5, и в частности Левитры и Левитры ОДТ, является патогенетически обоснованным и высокоэффективным способом лечения ЭД.

### Роль ингибиторов ФДЭ-5 в составе комбинированной терапии заболеваний предстательной железы

В практике уролога нередко встречаются случаи ЭД после перенесенной радикальной простатэктомии, а также на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), сопровождающейся симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП). По данным, приведенным членом-корреспондентом РАМН, заведующим кафедрой урологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, д.м.н., профессором Армаисом Альбертовичем КАМАЛОВЫМ, только в Москве ежегодно выявляется 3500 случаев рака предстательной железы и проводится около 2000 простатэктомий. У трети мужчин, перенесших моностеральную или билатеральную нервосберегающую простатэктомию, развивается ЭД<sup>9</sup>. По данным статистики, в 70% случаев речь идет о тяжелых расстройствах эректильной функции и еще в 17% – о расстройствах средней степени тяжести<sup>10</sup>. Даже у молодых пациентов, не страдавших ранее нарушениями сексуальной функции, после билатеральной радикальной нервосберегающей простатэктомии эректильная функция может восстанавливаться в течение 4 лет, причем у 20–80% этих пациентов восстановления до

нормального уровня не произойдет никогда<sup>11</sup>.

Препаратами первой линии терапии ЭД в подобных случаях на сегодняшний день являются ингибиторы ФДЭ-5. Так, варденафил обладает доказанной клинической эффективностью и внесен в последние клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. Целесообразность назначения варденафила пациентам, перенесшим радикальную простатэктомию, была показана в ряде двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований.

Одно из них было проведено в 58 медицинских центрах США и Канады<sup>10</sup>. В исследовании оценивалась возможность влияния раннего послеоперационного приема варденафила, ежедневно или «по требованию», на восстановление эректильной функции у мужчин с ЭД после билатеральной нервосберегающей радикальной простатэктомии (n = 440). Эффективность лечения оценивалась по шкалам МИЭФ-ЭФ (средний балл на момент начала исследования составлял 9,5, что соответствует тяжелой ЭД) и GAQ (общая удовлетворенность пациента лечением). Участники иссле-



Профессор  
А.А. Камалов

дования были рандомизированы на прием варденафила 10 или 20 мг в режиме «по требованию», контрольная группа получала плацебо. Использование варденафила привело к статистически значимому улучшению эректильной функции у больных, причем эффективность дозировок 10 и 20 мг была сопоставима ( $p < 0,0001$ ).

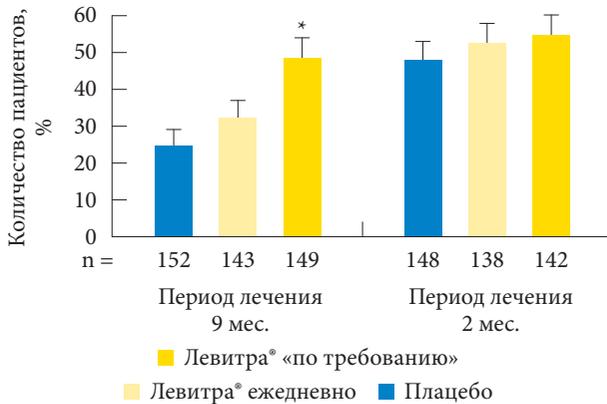
Другое масштабное многоцентровое исследование варденафила изучало целесообразность назначения препарата в ранний послеоперационный период<sup>12</sup>. Варденафил (или плацебо) назначали сразу после хирургического вмешательства (простатэктомии) – либо в режиме ежедневного приема 10 мг на ночь (доза могла быть снижена до 5 мг) плюс плацебо «по требованию», либо по

<sup>9</sup> Stanford J.L., Feng Z., Hamilton A.S. et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study // JAMA. 2000. Vol. 283. № 3. P. 354–360.

<sup>10</sup> Brock G., Taylor T., Seger M. Efficacy and tolerability of vardenafil in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy // Eur. Urol. Suppl. 2002. Vol. 1. № 1. P. 152. Abstract 598.

<sup>11</sup> Hatzimouratidis K., Burnett A.L., Hatzichristou D. et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application // Eur. Urol. 2009. Vol. 55. № 2. P. 334–347.

<sup>12</sup> Montorsi F., Brock G., Lee J. et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy // Eur. Urol. 2008. Vol. 54. № 4. P. 924–931.



\* Разница в показателях по сравнению с группой, принимавшей плацебо, статистически достоверна при  $p < 0,0001$ .

Рис. 3. Доля пациентов после простатэктомии, достигших  $\geq 22$  баллов по шкале МИЭФ-ЭФ, на фоне лечения Левитрой 10 мг в режиме «по требованию» и ежедневно, в сравнении с плацебо

10 мг в режиме «по требованию» (при необходимости доза титровалась от 5 до 20 мг). Участники третьей группы получали плацебо в ежедневном режиме и могли принимать его «по требованию». После завершения 9-месячного курса лечения все пациенты переводились на двухмесячный курс плацебо, а затем получали варденафил «по требованию» в дозировке 10 мг (при необходимости доза корректировалась). Интересно, что через два месяца после начала терапии эффективность в группах, получавших варденафил «по требованию» и принимавших его ежедневно, практически не различалась. Но отдаленные результаты терапии в группе, принимавшей препарат «по требованию», оказались достоверно лучше (рис. 3). В ходе исследования было установлено, что варденафил достоверно улучшает эректильную функцию у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию, увеличивает уровень общей удовлетворенности пациентов сексуальной жизнью

до 71% и улучшает качество жизни мужчин. Результаты работы легли в основу теории назначения ингибиторов ФДЭ-5 «по требованию» для лечения ЭД у мужчин после простатэктомии.

Профессор А.А. Камалов напомнил, что эффективность применения ингибиторов ФДЭ-5 зависит от характера перенесенного хирургического вмешательства: чем бережнее выполнена операция, тем лучше фармакологический ответ на терапию ингибиторами ФДЭ-5. Таким образом, для получения эффекта от приема препаратов данной группы необходимо, чтобы операция проводилась по нервосберегающей методике.

Еще одной чрезвычайно серьезной проблемой является ЭД, развившаяся на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы, сопровождающейся симптомами нижних мочевыводящих путей. Например, в Москве ежегодно выявляется 96 тыс. новых случаев ДГПЖ, как правило, у мужчин в возрасте 51–60 лет. 77,6% мужчин, страдающих ДГПЖ/СНМП, отмечают нарушения эрекции, причем вероятности наличия проблем с эрекцией у конкретного пациента напрямую зависит от выраженности у него СНМП<sup>13</sup>. Хотя на сегодняшний день нет однозначных доказательств взаимосвязи этих двух заболеваний, общие патогенетические механизмы у них уже выявлены.

Для медикаментозного лечения ДГПЖ применяются препараты различных групп: альфа-адреноблокаторы и М-холинолитики, снижающие выраженность СНМП, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, способствующие уменьшению объема простаты, и ингибиторы ФДЭ-5, которые приводят к расслаблению гладкомышечных кле-

ток сосудов и мочевыводящих путей и при этом могут влиять как на уменьшение выраженности СНМП, так и на улучшение эректильной функции. Варденафил, силденафил, тадалафил внесены в рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению СНМП на фоне ДГПЖ как препараты с высоким уровнем доказательности 1b, класс А.

Из всех рекомендованных западными экспертами препаратов именно варденафил обладает наибольшей эффективностью в плане уменьшения показателей IPSS. Кроме того, варденафил отличается наибольшей силой связывания с молекулой ФДЭ-5, что позволяет говорить о нем как о мощном и эффективном препарате для лечения ЭД.

В последние годы был проведен ряд исследований эффективности применения варденафила у больных ДГПЖ/СНМП. Одно из них, рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое, плацебоконтролируемое, показало, что варденафил не только восстанавливает эректильную функцию, но и способствует снижению выраженности обструктивных и ирритативных СНМП (рис. 4)<sup>14</sup>. Результаты исследования продемонстрировали, что через 8 недель терапии варденафилом 10 мг 2 раза в день происходило достоверное восстановление эректильной функции у мужчин с ДГПЖ.

В другой работе, посвященной эффективности варденафила при СНМП, обусловленных ДГПЖ, было зарегистрировано статистически значимое улучшение по показателям IPSS (-6,14 и -3,2 балла соответственно), уменьшение ирритативных и обструктивных СНМП, а также повышение качества жизни в группе лечения по сравнению с группой плацебо<sup>15</sup>.

<sup>13</sup> Rosen R.C., Giuliano F., Carson C.C. Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) // Eur. Urol. 2005. Vol. 47. № 6. P. 824–837.

<sup>14</sup> Stief C.G., Porst H., Neuser D. et al. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia // Eur. Urol. 2008. Vol. 53. № 6. P. 1236–1244.

<sup>15</sup> Helmy H., Rasheed M., Al-Abd S. Vardenafil improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Eur. Urol. Suppl. 2009. Vol. 8. P. 238.

Уникальная лекарственная форма  
для лечения ЭД\*

НОВАЯ  
**ЛЕВИТРА® ОДТ**  
таблетки, растворимые в полости рта  варденафил

Где в следующий раз, милый?

в машине

в парке

на пляже

В любое время, в любом месте!

## Левитра ОДТ – первая и единственная таблетка\*\* для лечения эректильной дисфункции, которая растворяется в полости рта

- 🔥 Растворяется в полости рта менее, чем за минуту
- 🔥 Не нужно запивать водой
- 🔥 Обладает освежающим мятным вкусом
- 🔥 Стильная упаковка позволяет легко и незаметно носить ее в кармане

### Краткая информация по медицинскому применению препарата Левитра®.

**Лекарственная форма:** таблетки диспергируемые в полости рта, 10 мг. **Состав:** Каждая таблетка содержит 10 мг варденафила. **Показания к применению:** эректильная дисфункция. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; одновременное применение с нитратами или препаратами, которые являются донаторами оксида азота; одновременное применение умеренно активными или мощными ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, индинавир, эритромицин и кларитромицин. Безопасность препарата Левитра® не исследовалась и, пока соответствующие данные не получены, его применение не рекомендуется у пациентов со следующими состояниями: тяжелые нарушения функции печени, заболевания почек в терминальной стадии, требующие гемодиализа, артериальная гипотензия (систолическое АД в покое менее 90 мм рт. ст.), недавно перенесенный инсульт или инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев), нестабильная стенокардия, наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, например, пигментный ретинит; детский возраст (до 18 лет). **С осторожностью:** у пациентов с анатомической деформацией полового члена (искривление, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони), заболеваниями, предрасполагающими к приапизму (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкомия). Пациентам со склонностью к кровотечениям и с обострением язвенной болезни, препарат следует назначать только после оценки соотношения польза-риск. **Побочное действие:** К наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся: головокружение, головная боль, вазодилатация, заложенность носа, диспепсия. **Регистрационный номер** ЛП-001328. Актуальная версия инструкции от 06.12.2011. **Производитель:** Байер Шеринг Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. *Подробная информация содержится в инструкции по применению.*

ЗАО "БАЙЕР"  
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.  
Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02

 **150 Years**  
**Science For A Better Life\***

\* 150 лет, Наука Для Лучшей Жизни

\* Heining R et al. Pharmacokinetics of New Orodispersible Tablet Formulation of Vardenafil. Clin Drug Investig 2011; 31(1): 27-41  
\*\* Bandari S, Mittapali RK, Gannu R, et al. Orodispersible tablets: An overview. Asian J Pharm 2008;2:2-11

[www.MoguVsegda.ru](http://www.MoguVsegda.ru)

Подробную информацию смотрите в разделе «Специалистам»

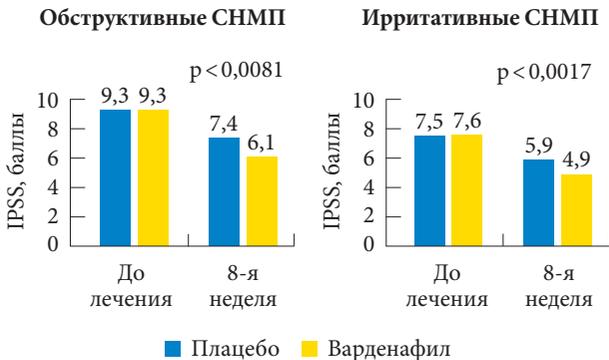
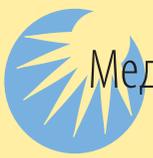


Рис. 4. Выраженность обструктивных и ирритативных СНМП на фоне приема варденафила ( $n = 105$ ) и в группе контроля (плацебо) ( $n = 110$ )

Еще одно исследование было посвящено сравнению эффективности монотерапии тамсулозином по сравнению с комплексной терапией «тамсулозин + варденафил»<sup>16</sup>. В работе сравнивалась эффективность и безопасность этих вариантов лечения, оценивалась динамика СНМП и показателей урофлоуметрии. В ходе исследования было установлено, что прием комбинации тамсулозина с варденафилом значительно уменьшал выраженность ЭД и СНМП (рис. 5), а также увеличивал максимальную скорость потока мочи.

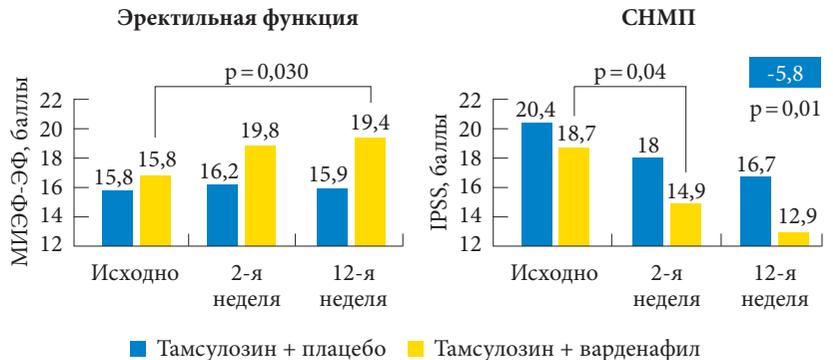


Рис. 5. Динамика эректильной функции и СНМП/ДГПЖ на фоне комбинированной терапии «варденафил 10 мг на ночь + тамсулозин 0,4 мг утром» и «тамсулозин 0,4 мг + плацебо»

Завершая свое выступление, профессор А.А. Камалов еще раз подчеркнул, что ингибиторы ФДЭ-5 могут и должны рассматриваться как препараты для лечения ЭД, развившейся после билатеральной нервосберегающей простатэктомии. Применение варденафила как ежедневно, так и «по требованию» после радикальной простатэктомии улучшает эректильную функцию. У пациентов с ЭД на фоне ДГПЖ/СНМП варденафил может использоваться в составе комплексного лечения (в комбинации с альфа-адреноблокаторами). Это связано

с тем, что комбинация «варденафил + тамсулозин» эффективнее монотерапии альфа-адреноблокаторами в отношении выраженности СНМП и показателей уродинамики. При этом монотерапия варденафилом 10 мг оказывает наибольшее влияние на уменьшение СНМП по сравнению с другими ингибиторами ФДЭ-5. Таким образом, варденафил позволяет достоверно снизить выраженность СНМП и улучшить качество жизни пациентов с ДГПЖ, тем самым способствуя восстановлению эректильной функции у мужчин с ДГПЖ/СНМП.

### Заключение

На сегодняшний день ингибиторы ФДЭ-5 являются первой линией терапии ЭД, они включены в международные клинические рекомендации и широко применяются в повседневной практике. Продолжаются научные разработки, направленные на повышение эффективности и безопасности терапии ингибиторами ФДЭ-5. Инновацией на фармацевтическом рынке является препарат варденафил (Левитра®) в форме оральных диспергируемых таблеток, сочетающий в себе эффективность и безо-

пасность традиционной Левитры с быстрым действием и другими достоинствами формы ОДТ. Левитра® ОДТ обладает рядом преимуществ по сравнению с использованием обычных таблетированных форм в отношении как удобства применения, так и эффективности. Левитру ОДТ можно незаметно принять в любое время в любом месте. Кроме этого, особенности фармакокинетики таблеток в форме ОДТ позволяют добиваться более раннего по сравнению с другими ингибиторами ФДЭ-5 начала действия.

Левитра® незаменима для лечения ЭД, развившейся после нервосберегающей простатэктомии. У пациентов с ЭД на фоне ДГПЖ/СНМП варденафил может использоваться в составе комплексного лечения (в комбинации с альфа-адреноблокаторами). Влияние на СНМП при ДГПЖ расценивается как класс-эффект для всех ингибиторов ФДЭ-5.

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что назначение ингибиторов ФДЭ-5, и в частности Левитры и Левитры ОДТ, является патогенетически обоснованным и высокоэффективным способом лечения ЭД. 🌐

<sup>16</sup> Gacci M., Vittori G., Tosi N. et al. A randomized, placebo-controlled study to assess safety and efficacy of vardenafil 10 mg and tamsulosin 0.4 mg vs. tamsulosin 0.4 mg alone in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia // J. Sex. Med. 2012. Vol. 9. № 6. P. 1624–1633.

III Национальный  
конгресс

# ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

**11-13 декабря 2013 года**

## Организаторы

- Министерство здравоохранения РФ
- Российская академия медицинских наук
- Российское общество пластических, реконструктивных и эстетических хирургов (ОПРЭХ)
- Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

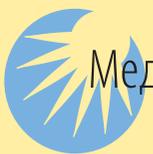
## В рамках конгресса пройдут:

- IV (IX) съезд Общероссийской общественной организации «Общество пластических, реконструктивных и эстетических хирургов».
- Заседание Профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Министерства здравоохранения РФ по специальности «Пластическая хирургия».
- Первый съезд Общества реконструктивных микрохирургов России.
- Второй Российский форум по послевузовскому образованию в области пластической хирургии.
- Второй Международный симпозиум по хирургии лицевого нерва.

С основными темами научной программы Вы можете ознакомиться на сайте конгресса: [www.plastsur.ru](http://www.plastsur.ru)

Секретариат Конгресса  
117420, Москва, а/я 1  
телефон (495) 722-64-20  
электронная почта [mail@plastsur.ru](mailto:mail@plastsur.ru)  
сайт [www.plastsur.ru](http://www.plastsur.ru)

Оргкомитет выставки  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон (495) 722-64-20  
факс (495) 334-22-55  
электронная почта [mail@plastsur.ru](mailto:mail@plastsur.ru)



# Актуальные вопросы диагностики и антибактериальной терапии инфекций мочевых путей

Группа компаний «Медфорум» выступила техническим организатором уникального для медицинского сообщества мероприятия. Под эгидой Российского общества урологов в 20 городах России практически одновременно прошла научно-практическая конференция «Современная стратегия ведения пациентов с инфекциями нижних мочевыводящих путей». В конференции приняли участие в общей сложности 2000 специалистов.

В Москве конференция прошла 20 июня 2013 г., объединив около 100 врачей, среди которых были не только урологи, но и представители смежных специальностей. Ведущие отечественные эксперты представили современные данные по резистентности основных возбудителей инфекций мочевых путей (ИМП). Были предложены подходы к лечению и профилактике ИМП, включая рациональные схемы антибактериальной терапии, а также разобраны случаи из клинической практики. В рамках конференции состоялась презентация новой формы эффективного и безопасного антибиотика, применяемого в лечении ИМП, – цефиксима в виде орально диспергируемых таблеток (Супракс® Солютаб® компании «Астеллас»).



Профессор  
Ю.Г. Аляев

**И**нфекции нижних мочевыводящих путей представляют собой серьезную медико-социальную проблему. В России ежегодно регистрирует-

## Актуальность проблемы ИМП

ся 26–36 млн случаев острого цистита. Около 40% женщин сталкиваются как минимум с одним эпизодом ИМП в течение жизни, 25% из них переносят рецидив инфекции в течение 6 месяцев. В 10% случаев цистит переходит в хроническую форму.

На сегодняшний день разработаны принципы рациональной терапии ИМП, которые предполагают топическую и лабораторную диагностику, исключение осложняющих факторов и назначение эмпирической терапии с учетом постоянно меняющихся профилей резистентности уропатогенных микроорганизмов.

Как отметил председатель РОУ д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, член-корр. РАМН Юрий Геннадьевич АЛЯЕВ, современная эмпирическая терапия острых неосложненных циститов короткими курсами антимикробных препаратов позволяет добиваться эрадикации возбудителя более чем в 90% случаев.

Однако в последние годы растет распространенность уропатогенных штаммов, резистентных к антибактериальным препаратам. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации



## «Современная стратегия ведения пациентов с инфекциями нижних мочевыводящих путей»

урологов, эмпирический прием антибактериального препарата нецелесообразен в случае резистентности к нему 10–20% штаммов микроорганизмов. Актуальные данные по резистентности уропатогенных мик-

робов позволяют регулярно обновлять схемы эмпирической терапии.

При небольшом количестве разрабатываемых новых антибиотиков единственным способом избежать резистентности явля-

ется рациональное применение существующих антибактериальных препаратов. В этой связи Ю.Г. Аляев призвал собравшихся «вместе учиться использовать имеющиеся антимикробные средства».

### Причины обострения ИМП и современные данные по резистентности уропатогенных микроорганизмов

**О**бобщенные данные по резистентности возбудителей внебольничных ИМП в нашей стране привел профессор МГМСУ, д.м.н. Андрей Владимирович ЗАЙЦЕВ. Согласно данным многочисленных исследований, ключевую роль в этиологии острого цистита играет кишечная палочка, причем в большинстве случаев речь идет о моноинфекции. Именно поэтому эмпирическая терапия должна быть направлена в первую очередь на эрадикацию *E. coli* и назначаться с учетом чувствительности наиболее распространенных в регионе штаммов именно этого микроорганизма.

Выше всего устойчивость микроорганизмов к ампициллину и ко-тримоксазолу, данные по резистентности к фторхинолонам разнятся, низкая же резистентность характерна для цефиксима, фосфомицина и нитрофурантоина (применение последнего, впрочем, ограничено риском развития серьезных нежелательных явлений со стороны легких). Что касается фторхинолонов, успешно применявшихся в урологической практике на протяжении последних десятилетий, то резистентность распространенных в России уропатогенных штаммов к данной группе антибактериальных препаратов превышает 15%, что в сочетании с серьезными нежелательными эффектами, нередко развивающимися на фоне приема фторхинолонов, делает их использование при ИМП нецелесообразным. Кроме того, фторхинолоны хорошо проника-

ют в ткани организма, поэтому они могут (и должны) быть сохранены для лечения серьезных инфекций паренхиматозных органов.

Профессор А.В. Зайцев обратил внимание также на то, что неоптимальная антибиотикотерапия может стать причиной рецидива ИМП (согласно данным статистики, рецидив ИМП в течение года происходит у 40% больных). Впрочем, рецидивирующая инфекция может быть связана не только с растущей резистентностью микроорганизмов, но и с генетическими факторами. Так, считается, что риск развития рецидивирующих ИМП выше у лиц, не секретирующих антигены своей группы крови, у лиц, чьи близкие родственники страдали рецидивирующим циститом, а также у пациентов с повышенной адгезией *E. coli* к эпителию мочевых путей.

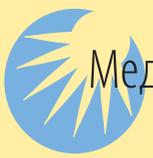
Профилактика рецидивирующих ИМП включает в себя не только адекватную антимикробную терапию, но и восстановление нормальной уродинамики, коррекцию гормональных нарушений, а также гигиенических и сексуальных факторов, кроме того, профилактика может проводиться с помощью назначения иммуномодулирующих препаратов и пробиотиков. Возможно ли использовать для профилактики ИМП те же средства, что и для лечения этих заболеваний? В поисках ответа на этот вопрос было проведено отдельное исследование, показавшее, что эффективность назначения фторхинолонов с профилактической целью весьма сомнительна. И пациентки, которые в ходе исследо-



Профессор  
А.В. Зайцев

вания на протяжении 12 месяцев принимали по 125 мг ципрофлоксацина после полового акта, и пациентки, принимавшие его в той же дозировке ежедневно 1 раз на ночь, не смогли достичь устойчивой ремиссии: у 34% рецидив случился в течение 12 месяцев после прекращения профилактики. Впрочем, во время курса антибиотиков количество эпизодов ИМП резко сократилось: с 3,62 до 0,043 в первой группе и с 3,66 до 0,031 во второй. Однако отсутствие длительного эффекта в сочетании с уже упоминавшимися нежелательными эффектами от приема фторхинолонов делает такую профилактику нецелесообразной.

Эмпирическая терапия инфекции мочевых путей должна быть направлена в первую очередь на эрадикацию кишечной палочки и назначаться с учетом чувствительности наиболее распространенных в регионе штаммов именно этого микроорганизма.



Профессор  
Г.Г. Кривобородов

Более подробно проблему выбора препарата для лечения ИМП осветил профессор кафедры урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Григорий Геннадьевич КРИВОБОРОДОВ. Он отметил, что антибактериальные препараты – единственная группа средств, назначение которых для этиотропного лечения неосложненных ИМП обосновано с позиций доказательной медицины. Задержка начала антибактериальной терапии на 2 суток увеличивает длительность заболевания на 37%, а ее отсутствие – на 62%. Выбор антибактериального препарата для лечения неосложненных ИМП осуществляется по следующим критериям:

- высокая микробиологическая активность в отношении актуальных возбудителей;
- высокие концентрации в моче;

Терапия острого цистита направлена на достижение нескольких целей, к которым относятся быстрое устранение клинических симптомов (особенно при наличии дизурии и гематурии), эрадикация возбудителя и профилактика реинфекций.

### Рациональные схемы антибиотикотерапии ИМП

- наличие пероральной лекарственной формы;
- возможность однократного точного применения;
- возможность терапии коротким курсом;
- благоприятный профиль безопасности;
- приемлемая стоимость.

В разное время для лечения ИМП применялись такие антибактериальные препараты, как нитрофураны, производные налидиксовой и пипемидиновой кислот, левомицетин и др. Однако большая часть этих средств уже утратила свою актуальность в связи с потерей эффективности. В последние годы была пересмотрена точка зрения на фосфомицин, который демонстрирует высочайшую активность *in vitro*, однако, по сообщению Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) от 2011 г., существующий режим дозирования фосфомицина (3 г однократно) уступает по эффективности в плане предотвращения рецидивов коротким курсам системных антибиотиков. Конечно, терапия одной дозой обладает рядом преимуществ перед курсовым лечением (однократный прием уменьшает частоту развития нежелательных явлений и решает проблему низкой приверженности больных лечению). Однако имеются данные, указывающие на то, что терапия одной дозой, хотя и позволяет добиться эрадикации возбудителя в течение нескольких часов, оставляет активным воспалительный процесс, сопровождающийся характерными клиническими проявлениями острого цистита. Только у 30% пациенток, принимающих фосфомицин, симптомы ИМП исчезают в течение суток, что ставит под сомнение целесообразность его использования в качестве препарата «скорой помощи». В этой связи фосфомицин

может применяться только у пациенток, в отношении которых гарантирована возможность наблюдения за дальнейшим состоянием, и только в случае, если симптомы заболевания наблюдаются не более 10 дней. Следует также помнить, что наличие факторов риска (сахарный диабет, анатомические или функциональные аномалии мочевыводящих путей) дополнительно снижает эффективность терапии одной дозой. При их выявлении рекомендуется назначение семидневного курса антибактериальных препаратов (в отсутствие факторов риска, как правило, можно ограничиться трехдневным курсом).

В любом случае выбор препарата в значительной степени влияет на вероятность эрадикации возбудителя и увеличения продолжительности безрецидивного периода. Одним из наиболее эффективных в этом плане средств является цефалоспорин III поколения цефиксим, линейка которого недавно расширилась – на рынок вышел препарат Супракс® Солютаб®, выпускаемый в форме диспергируемых таблеток. Цефиксим создает высокие концентрации в моче и ткани почек, а также характеризуется высокой эффективностью в отношении *E. coli* и других уропатогенных микроорганизмов. Цефиксим может применяться у беременных: с одной стороны, они входят в группу риска по развитию ИМП, а с другой – при лечении данной группы пациенток врачи оказываются ограничены в выборе лекарственных средств. В заключение Г.Г. Кривобородов подчеркнул, что успешная терапия острого цистита предполагает достижение нескольких целей, к которым относятся быстрое устранение клинических симптомов (особенно при наличии дизурии и гематурии), эрадикация возбудителя и профилактика реинфекций.



# Супракс® Солютаб®

цефиксим, 400 мг



Рег. уд.: ЛСР-005995/10 от 25.06.2010

- Супракс® Солютаб® – препарат выбора со 100% активностью к основному возбудителю цистита *E. coli* в эпоху резистентности к фторхинолонам<sup>1</sup>
- Супракс® Солютаб® – снижает риск восходящей инфекции за счет высоких концентраций в моче и паренхиме почек<sup>1-3</sup>
- Супракс® Солютаб® – значительно превосходит фторхинолоны по безопасности<sup>4</sup>
- Супракс® Солютаб® – 1 раз в день<sup>5</sup>. Удобно и просто

1. Рафальский В. В., и соавт. Лечащий врач, 2008; (8): 1-3.  
2. Guay D. R., Meatherall R. C., Harding G. K., Brown G. R. Antimicrob Agents Chemother. 1986 Sep; 30 (3): 485-90.  
3. Leroy A, Oser B, Grise P, Humbert G. Antimicrob Agents Chemother. 1995 Jun; 39 (6): 1240-2.  
4. Рафальский В. В., и соавт. Consilium Medicum (Урология), 2012; (7): 76.  
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Супракс® Солютаб® (ЛСР-005995/10-301112).

Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б. В.» (Нидерланды) г. Москва.  
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-55. Факс +7(495) 737-07-53.

 **astellas**  
Свет, ведущий к жизни

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Реклама

RUS/SPX/03.2013/-KashI/103

Для специалистов здравоохранения



Д.м.н.  
З.К. Гаджиева

Немаловажную роль в обострении и хронизации заболевания играет несвоевременная и неадекватная диагностика при циститоподобных состояниях. Ведущий научный сотрудник НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Заида Камалудиновна ГАДЖИЕВА отметила, что симптомы цистита могут быть вызваны различными заболеваниями и состояниями: от туберкулеза и инородного тела в мочевом пузыре до эстрогенной недостаточности. Именно поэтому дифференциальная диагностика должна проводиться даже в самых, на первый взгляд, очевидных случаях. Сложной и пока нерешенной проблемой ведения пациентов с циститом является отсутствие взаимодействия между уролога-

Симптомы цистита могут быть вызваны различными заболеваниями и состояниями: от туберкулеза до эстрогенной недостаточности. Именно поэтому дифференциальная диагностика должна проводиться даже в самых, на первый взгляд, очевидных случаях.

### Клинический случай: пациент с ИМП

ми и гинекологами: в то время как первые лечат инфекции мочевых путей антибактериальными препаратами, вторые говорят о необходимости сохранения естественной микрофлоры влагалища и о повышении риска рецидива, обусловленного дисбиозом. Профессор З.К. Гаджиева привела пример удачного междисциплинарного сотрудничества.

Пациентка А., 72 лет, обратилась с жалобами на частые обострения цистита, вне обострений – периодически мутная моча с неприятным запахом и urgentное недержание мочи. В анамнезе у больной – геморрагический цистит. Пациентке проводилась антибактериальная и гемостатическая терапия, после выписки она принимала назначенные урологом Цифран и Линекс, позже – Канефрон. При УЗИ патологии со стороны почек и мочевого пузыря не выявлено, объем остаточной мочи – до 176 мл. При осмотре гинекологом обнаружено выраженное опущение стенок влагалища и цистоцеле (урогенитальный пролапс), что, вероятно, и стало причиной развития рецидивирующего цистита. В первой порции мочи из двухстаканной пробы было обнаружено 13 000 лейкоцитов и 600 эритроцитов, во второй – 9000 лейкоцитов и 600 эритроцитов.

Пациентке был назначен 7-дневный курс цефиксима (Супракс® Солютаб®) в дозировке 400 мг/сут, Вольтарен в форме ректальных свечей и Уро-Ваксом по 1 капсуле в сутки на протяжении 3 месяцев. В контрольных анализах мочи через неделю после приема цефиксима количество лейкоцитов составило 1000 в 1 порции и 800 во второй порции мочи. Сама пациентка отметила положительную динамику: изменение внешнего вида мочи, исчезновение жжения в уретре и неприятных ощущений внизу живота. После нормализа-

ции анализов пациентке был проведен курс внутривезикулярных инстилляций Колегелем с альгинатом натрия и Димексидом в сочетании с 1%-ным раствором Диоксида. С целью профилактики рецидивов больной были назначены Уро-Ваксом сроком на 3 месяца. В контрольных анализах мочи по Нечипоренко количество лейкоцитов составило 1750, а эритроцитов – 500 в 1 мл. Впоследствии больной было проведено уродинамическое исследование, выявившее гиперактивность детрузора и признаки инфравезикальной обструкции. Пациентке был назначен М-холиноблокатор и рекомендовано обращение к гинекологу по поводу возможности проведения хирургического лечения пролапса.

### Заключение

Таким образом, высокая заболеваемость, выраженное влияние на качество жизни и трудоспособность, а также – зачастую – рецидивирующий характер обуславливают медико-социальную значимость ИМП и необходимость непрерывного совершенствования подходов к профилактике и терапии этого заболевания.

Важнейшей составляющей эффективного лечения ИМП является антибактериальная терапия. Выбирая антибактериальный препарат для лечения рецидивирующей ИМП, следует учитывать не только его эффективность в отношении предполагаемого возбудителя, но и комплаентность пациента, а также возможность развития нежелательных явлений.

Кроме того, важнейшей составляющей борьбы с ИМП является выявление и контроль управляемых факторов риска и медикаментозная профилактика рецидивов с применением, по показаниям, гормональных средств, иммуномодуляторов и препаратов других групп. 🌐

# Простамол® Уно

extr. Serenoa repens

# 1

КАПСУЛА в день

# 2

## ПОКАЗАНИЯ

- гиперплазия простаты
- хронический простатит\*

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ  
ТЕРАПИИ

**НЕ ОГРАНИЧЕНА**



**Одобрено  
Российским обществом  
урологов \*\***

\* Устранение дизурических симптомов при хроническом простатите

\*\* Письмо от председателя Российского общества урологов



**Патогенетическое  
действие**

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, г. 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> Материал предназначен для специалистов здравоохранения.  
Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению Простамол Уно® (от 29.12.10).  
Отпускается без рецепта. Prost. mod. утв. в печать 27.05.2013



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

Реклама



**ВСЕГДА  
ЗЕЛЕНЫЙ!**

Новый тамсулозин  
от Берлин-Хеми/Менарини  
для быстрого облегчения  
симптомов гиперплазии  
предстательной железы\*

*\* лечение дизурических расстройств*

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, г. 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> Материал предназначен для специалистов здравоохранения.  
Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению Профлосин® (от 10.10.11).  
Отпускается по рецепту. Profl.mod. утв. в печать 27.05.2013



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**