

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

1  
2013

*урология и нефрология*

## Актуальное интервью

Профессор Т.С. ПЕРЕПАНОВА о конференции  
«Рациональная фармакотерапия в урологии – 2013»

## Клиническая эффективность

Возможности системной энзимотерапии  
в метафилактике мочекаменной болезни

Современные аспекты применения гонадотропинов  
при мужском бесплодии

Принципы выбора абсорбирующих средств  
у пациентов с недержанием мочи

## Клинические исследования

Результаты использования офлоксацина  
в профилактике инфекционно-воспалительных  
послеоперационных осложнений



Российское диализное общество  
Научное общество нефрологов России



ГБУЗ «ГКБ № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы



Московская научно-практическая конференция  
в рамках Всемирного дня почки

## «Острое почечное повреждение в практике интенсивной терапии и нефрологии»

**15 марта 2013 г.**

Место проведения:

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

Конференция предназначена для нефрологов, реаниматологов, врачей диализной службы, трансплантологов, терапевтов.

**Начало в 10.00**

**Регистрация с 09.30**

Контакты:

[www.nephro.ru](http://www.nephro.ru), [rosdialysis@mail.ru](mailto:rosdialysis@mail.ru)

Генеральный директор  
издательского дома  
Группы компаний «Медфорум»  
А. СЕНИЧКИН  
(sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта  
Т. ФАЛЕЕВА (med1@webmed.ru)

Редакция журнала:

Шеф-редактор О. ПАРПАРА

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Журналист С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА  
(podpiska@webmed.ru)

Редакционный совет:

Ю.Г. АЛЯЕВ, 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

Издательский дом

Группы компаний «Медфорум»:  
127422, Москва,  
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3  
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Издание зарегистрировано  
Федеральной службой по надзору  
за соблюдением законодательства  
в сфере массовых коммуникаций  
и охране культурного наследия  
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Тираж: 8 500 экз.

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.

# Содержание

## Люди. События. Даты

Профессор Т.С. ПЕРЕПАНОВА: «Наша цель – научить основам рациональной фармакотерапии урологических заболеваний» 2

## Клинические исследования

Т.И. ДЕРЕВЯНКО, И.М. ЛАЙПАНОВ, В.В. РЫЖКОВ, Р.М. КАДИЕВ,  
Э.В. РЫЖКОВА  
Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после открытых хирургических и эндоурологических манипуляций на органах мочевыводящих путей и репродуктивной системы у мужчин 6

А.Р. ГЕВОРКЯН, А.Ю. АВАКЯН, М.Д. ПАВЛЮК  
Анализ результатов биопсий и ребиопсий предстательной железы в окружном урологическом отделении Западного административного округа г. Москвы за трехлетний период 11

Л.Г. СПИВАК  
Перспективы комбинированной медикаментозной терапии растительным экстрактом *Serenoa repens* и тамсулозином с пролонгированным действием у больных аденомой простаты с выраженными расстройствами мочеиспускания: дизайн мультицентрового сравнительного клинического исследования 14

## Лекции для врачей

А.М. ПШИХАЧЕВ, К.М. МОСЯКОВА  
Актуальность применения индигокармина в диагностике урологических заболеваний 16

Ю.Л. ДЕМИДКО  
Применение абсорбирующих средств при недержании мочи у мужчин 22

Е.Ю. ПАШКОВА, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО  
Мужское бесплодие в XXI веке – реалии и перспективы.  
Новые возможности использования комбинированной стимулирующей терапии гонадотропинами 26

Л.О. ВОРСЛОВ, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, И.В. ГАДЗИЕВА  
«Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть первая:  
метаболическая невропатия – легко диагностировать, трудно лечить 32

## Клиническая эффективность

М.Н. ШАТОХИН, О.В. ТЕОДОРОВИЧ, С.Н. ЧИРКОВ  
Современные аспекты применения иммуномодуляторов в урологической практике 38

И.А. ТЮЗИКОВ, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, Л.О. ВОРСЛОВ, Е.А. ГРЕКОВ  
Оптимизация клинического применения комплекса L-карнитина и ацетил-L-карнитина в современной фармакотерапии идиопатического мужского бесплодия 44

В.С. САЕНКО, С.В. ПЕСЕГОВ  
Системная энзимотерапия в метафилактике мочекаменной болезни 50

Литература 56



# Профессор Т.С. ПЕРЕПАНОВА: «Наша цель – научить основам рациональной фармакотерапии урологических заболеваний»

*7–8 февраля в Центральном доме ученых РАН состоится VII Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2013». Планируется обсудить актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных урологических заболеваний, новинки фармацевтического рынка, последние достижения отрасли. К участию приглашены авторитетные ученые не только из России, но и из-за рубежа. Подробнее о научной программе конференции – в беседе с одним из ее организаторов, заведующей отделом инфекционно-воспалительных заболеваний с группами клинической фармакологии и эфферентных методов лечения ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России, доктором медицинских наук, профессором Тамарой Сергеевной ПЕРЕПАНОВОЙ.*



**– С каждым годом конференция пользуется все большей популярностью у врачей. Почему научный форум столь востребован среди специалистов?**

– Роль фармакотерапии в урологии, несмотря на то что это хирургическая специальность, значительна. Во-первых, оперативное лечение невозможно без эффективной медикаментозной поддержки. Во-вторых, консервативная терапия при некоторых урологических заболеваниях все чаще становится альтернативой оперативному вмешательству. Так, еще 20–30 лет назад пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы было показано только хирургическое лечение, а на сегодняшний день мы можем рекомендовать им прием лекарственных средств (альфа-1-адреноблокаторов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы), которые облегчат симптомы и позволят отсрочить операцию или даже избежать ее. В-третьих, появляются новые лекарственные препараты. Однако специфика фармацевтического рынка в нашей стране такова, что далеко не все из представленных на нем в изобилии препаратов отвечают критериям качества, эффективности и безопасности. Кроме того, разрабатываются новые формы лекарственных средств, апробиру-



## Актуальное интервью

ются современные схемы комбинированного терапевтического лечения урологических заболеваний. Врачу, который хочет быть профессионалом в своем деле, необходимо постоянно отслеживать последние данные, ориентироваться в самых актуальных отечественных и зарубежных исследованиях, систематических обзорах и т.д.

Между тем урологи, которые постоянно оперируют, лечат больных с тяжелыми заболеваниями, не всегда могут уделять достаточно времени чтению специальной литературы, поиску статей, анализу полученной информации. Особенно это касается вопросов не хирургического, а медикаментозного лечения, на которых в большей степени специализируются клинические фармакологи.

В рамках нашей конференции мы стараемся обобщить самые актуальные сведения о современных аспектах лекарственной терапии и рассказать о принципах фармакотерапии урологических заболеваний с позиции доказательной медицины. Мы стремимся разносторонне освещать вопросы лечения урологических заболеваний, поэтому приглашаем выступить с докладами не только ведущих зарубежных и отечественных урологов, но и врачей других специальностей – микробиологов, клинических фармакологов, анестезиологов и специалистов по антимикробной химиотерапии.

### – Какие основные темы будут в центре внимания участников конференции?

– Как правило, мы формируем программу с учетом проблем, интересных, прежде всего, практикующим врачам. Значительное внимание в этом году будет уделено вопросам антибактериальной терапии. Резистентность уропатогенов к антибиотикам – одна из глобальных проблем медицины, и урологии в частности. Мы с директором НИИ урологии, профессором Олегом Ивановичем Аполихиным свой программный доклад посвятим современным особенностям урологической инфекции. Речь пойдет о катетер-ассоциированной инфекции мочевых путей, инфекции инородного тела, инфекции биопленок. Внедрение современных высокотехнологичных методов лечения урологических заболеваний, особенно мочекаменной болезни, изменило характер инфекционно-воспалительных послеоперационных осложнений.

Профессор Курт Набер, который уже не первый год принимает участие в конференции, в своем докладе попытается ответить на вопрос – нужны ли новые антибиотики для лечения мочевой инфекции. Итоги последних исследований по изучению динамики антибиотикорезистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей подведет директор НИИ антимикробной терапии и президент МАКМАХ, профессор Роман Сергеевич Козлов. Об экологическом значении антибактериальной терапии и профи-

лактики расскажет президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, профессор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Сергей Владимирович Яковлев. Профессор кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Сергей Константинович Зырянов затронет в своем выступлении вопросы переносимости и безопасности антибиотиков и приверженности пациентов к антибиотикотерапии.

Мы пригласили также известного специалиста по мочевой инфекции и рациональной терапии урологических заболеваний профессора Вольфганга Вайднера прочитать лекцию о лечении простатита и синдрома хронической тазовой боли. Профессор Михаэль Попп познакомит участников конференции с результатами новых исследований применения фитопрепаратов для лечения урологических заболеваний.

Одно из пленарных заседаний будет посвящено такой важной проблеме, как диагностика и лечение уросепсиса. Как показало европейское исследование, российские урологи недооценивают, а порой просто не знают признаков септических урологических состояний. Распространено ошибочное мнение, что уросептические осложнения развиваются в результате неправильных действий врача. Между тем уросепсис – это проявление вирулентных и патогенных свойств микроорганизмов, на которые организм человека отвечает соответствующей системной воспалительной реакцией. Не нужно бояться ставить этот диагноз, потому что правильно поставленный диагноз предполагает особую тактику ведения больного, а именно подключение реанимации и интенсивной терапии, назначение антибиотиков резерва, проведение эфферентных методов лечения и т.д.

### – С чем связано такое внимание к проблеме терапии инфекции мочевыводящих путей?

– В урологии широко применяется дренирование мочевых путей. Устанавливаемые после операции нефростомические, цистостомические дренажи, мочеточниковые катетеры, разнообразные протезы, сфинктеры быстро колонизируются микроорганизмами. Очагами инфекции становятся камни и другие инородные тела в мочевых путях. Все это способствует формированию биопленок, бактериурии и возможному развитию инфекционно-воспалительного процесса. Доказано, что 60% всех внутрибольничных инфекций обусловлено инфекцией биопленок. Лечить биопленки на катетерах и протезах бесполезно, нужно просто удалять инфицированные инородные тела и заменять их на стерильные.

Кроме того, следует отметить, что микроорганизмы – возбудители мочевой инфекции – постоянно меняют свои свойства, патогенность, вирулентность, активно защищаясь от антибиотиков, анти-

Урология



септиков. Одной из причин роста антимикробной устойчивости является бесконтрольное применение антибиотиков не только в медицине, но и в сельском хозяйстве, в животноводстве. Данные исследований показали, что в кале здоровых детей и взрослых, употребляющих мясо животных, в 24% случаев обнаруживаются резистентные штаммы. Это означает, что здоровые люди с пищей могут получать антибиотикорезистентные штаммы возбудителей инфекции, способных вызвать инфекционно-воспалительный процесс.

К сожалению, в ближайшие 10 лет не стоит ожидать появления новых антибиотиков, особенно для лечения грамотрицательной инфекции. Во-первых, очень трудно найти новые мишени действия антибиотиков, а во-вторых, фармацевтическим компаниям экономически невыгодно разрабатывать препараты, настолько быстро микробы развивают резистентность к новым антибиотикам.

В зависимости от меняющейся резистентности микроорганизмов должна корректироваться наша антибактериальная политика. Нам необходимо бережно и рационально применять уже имеющиеся антибактериальные препараты. Специально к VI Всероссийской конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2012» были выпущены Российские национальные рекомендации «Антимикробная терапия в профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». На протяжении этого года издание пользуется огромным спросом не только у урологов, но и у врачей смежных специальностей. В рекомендациях особое место отведено характеристике микробиологической структуры урогенитальной инфекции и нозокомиальных инфекционных осложнений, даны схемы антибактериальной терапии с указанием дозировки противомикробных препаратов, а также обозначены принципы выбора антибиотика с учетом основных характеристик уропатогенов и профилактики развития резистентной флоры в условиях стационара.

– Однако зачастую врач вынужден применять те лекарственные средства, которые имеются в наличии...

– Решить проблему позволит формуляр лекарственных средств для закупок и применения, наличие которого сегодня является обязательным для каждой больницы. Например, в НИИ урологии Минздрава России сотрудники отдела инфекционно-воспалительных урологических заболеваний с группами клинической фармакологии и эфферентных методов лечения ежегодно анализируют и оценивают финансовые затраты на лекарственные препараты, закупаемые институтом. Благодаря работе формулярной комиссии и нашего отдела корректируется формулярный список лекарственных средств,

прежде всего, на основании критерия эффективности. Современное медикаментозное производство – это высокотехнологичное производство, требующее огромных финансовых вложений, поэтому эффективные препараты не могут стоить дешево. В рамках конференции мы знакомим участников с теми принципами, которые следует учитывать при включении лекарственных средств в формулярный список. Надо отметить, что клиническая фармакология является сегодня одной из самых востребованных и прогрессирующих сфер медицины. Без знания фармакокинетики, фармакодинамики, нежелательных побочных реакций лекарственных препаратов трудно правильно определить стратегию консервативной терапии. Именно поэтому вопросам клинической фармакологии на конференции будет посвящено отдельное заседание.

– Какие еще важные междисциплинарные вопросы будут рассмотрены на конференции?

– В рамках конференции состоится образовательный семинар по современной диагностике урогенитальных инфекций. Я думаю, современные бактериологические, молекулярно-биологические методы диагностики урогенитальных инфекций будут интересны не только урологам, но и терапевтам, гинекологам, врачам общей практики.

Как показывает опыт, неизменным успехом у слушателей пользуются мастер-классы с разбором реальных клинических случаев. В рамках конференции такой мастер-класс мы проведем вместе с профессором РМАПО Любовью Александровной Синяковой. С помощью интерактивного голосования участники смогут сами выбирать схемы лечения, дозы препаратов, оценивать возможные побочные эффекты.

Кроме того, в этом году для молодых ученых организован конкурс научных работ. Победитель получит возможность посетить конгресс Европейского общества урологов, который пройдет в Милане весной 2013 года.

Еще раз подчеркну, что научная программа конференции очень разнообразна и содержательна и предусматривает обсуждение наиболее значимых вопросов терапии урологических заболеваний с позиции доказательной медицины. Все участники мероприятия бесплатно получают сборники научных тезисов, самые свежие информационные материалы по лекарственным препаратам. Мы приглашаем посетить конференцию урологов и врачей смежных специальностей не только из России, но и стран ближнего и дальнего зарубежья. Для тех, кто не сможет лично присутствовать на заседаниях и симпозиумах, будут организованы интернет-трансляции в режиме online. Надеюсь, что участие в конференции будет способствовать повышению квалификации врачей и скорейшему внедрению передовых научных достижений в практику. ☺

# IX конгресс «Мужское здоровье»

Санкт-Петербург, 1-3 июля 2013 года

## Научная тематика конгресса:

1. Мужское здоровье и общество
2. Сложные случаи в урологии и андрологии: круглые столы
3. Заболевания органов половой системы у мужчин
4. Урогенитальная реконструкция: микрохирургические операции в андрологии
5. Современные аспекты коррекции симптомов нижних мочевых путей
6. Сексуальные расстройства у мужчин
7. Инновационные разработки и фундаментальные научные исследования в диагностике и лечении андрологических заболеваний
8. Семейное бесплодие
9. Современные аспекты диагностики и лечения заболеваний предстательной железы
10. Эндокринологические аспекты мужского здоровья: метаболические нарушения у мужчин, гипогонадизм, ЗГТ у мужчин, проблемы мужского климакса
11. Хроническая тазовая боль
12. Влияние заболеваний различных органов и систем на качество жизни мужчин: междисциплинарный подход
13. Профилактические аспекты мужского здоровья
14. Актуальные вопросы педиатрической андрологии

Во время работы конференции планируется проведение выставки и сателлитных симпозиумов фирм-спонсоров.  
Взнос участника конгресса составляет **4000** рублей.

**Место проведения:** гостиница Холидей Инн Санкт-Петербург – Московские Ворота, г. Санкт-Петербург, Московский пр-т, 97 А

**Срок подачи тезисов:** до 15 мая 2013 года по e-mail: [roo.rusmh@gmail.com](mailto:roo.rusmh@gmail.com), [marina.lal@mail.ru](mailto:marina.lal@mail.ru)

Тезисы, поступившие после 15 мая 2013 года, рассматриваться и публиковаться не будут!

**Подробности** на сайте: <http://www.rusmh.org>

Лучшие работы и доклады, представленные на конгрессе, отобранные Междисциплинарным советом, традиционно будут отмечены специальными премиями и дипломами.

**Предусматривается  
проведение  
торжественного  
гала-банкета**

Технический организатор: 000 «Научно-методический организационный медицинский центр»

### Координаты оргкомитета:

(499) 432-96-22 Лалабекова Марина Валерьевна –  
исполнительный директор, e-mail: [marina.lal@mail.ru](mailto:marina.lal@mail.ru)

(499) 432-96-22 Охоботов Дмитрий Александрович –  
ученый секретарь РОО «Мужское здоровье»,  
e-mail: [14072003m@gmail.com](mailto:14072003m@gmail.com)



# Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после открытых хирургических и эндоурологических манипуляций на органах мочевыводящих путей и репродуктивной системы у мужчин

Д.м.н., проф. Т.И. ДЕРЕВЯНКО, д.м.н., проф. И.М. ЛАЙПАНОВ,  
д.м.н., проф. В.В. РЫЖКОВ, к.м.н. Р.М. КАДИЕВ, Э.В. РЫЖКОВА

*Авторами проведено исследование эффективности периоперационной антибиотикопрофилактики инфекционно-воспалительных осложнений после хирургических и эндоурологических манипуляций на органах мочевыводящих путей у мужчин. Было показано, что исследуемый препарат офлоксацин (Зофлос) обладает оптимальной фармакокинетикой и бактерицидной активностью в отношении основных возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений и, следовательно, может быть рекомендован для проведения периоперационной антибиотикопрофилактики у данной категории больных.*

## Введение

Согласно статистике, 66–86% нозокомиальных инфекций почек и органов мочевыводящих путей развивается вследствие инвазивных инструментальных эндоурологических манипуляций. К таким манипуляциям относятся дистан-

ционная литотрипсия, катетеризация уретры и мочевого пузыря, дренирование мочевых путей, катетеризация и стентирование мочеточников, чрескожная пункционная нефростомия, контактная литотрипсия и литоэкстракция, трансректальная биопсия

предстательной железы, инъекционные манипуляции (блокады, интракавернозные инъекции, пункции яичка и др.), а также открытые хирургические операции на почке, мочеточнике, мочевом пузыре, уретре, предстательной железе, органах мошонки и половом члене.

Следует сказать, что объем эндоурологических диагностических процедур постоянно увеличивается. Многие урологические стационары лечебно-профилактических учреждений оснащаются эндоурологическим оборудованием, что позволяет расширить спектр инструментальных методик оказания помощи больным. Однако, к сожалению, несмотря на применение современных методов стерилизации инструментария



и тщательное соблюдение санитарно-гигиенических требований, при выполнении трансуретральных эндоскопических операций, цистолитотомии и других хирургических урологических операций все же нередко возникают инфекционно-воспалительные осложнения.

Так, например, частота инфекционно-воспалительных заболеваний после трансуретральной резекции (ТУР) доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) достигает 29,8%. Это обусловлено вскрытием во время операции инфицированных акцинов предстательной железы, а также нестерильным ирригационным раствором. В среднем инфекционно-воспалительные осложнения у мужчин, перенесших открытые хирургические и эндоскопические диапневтические манипуляции на органах мочевыводящих путей и предстательной железе, развиваются с частотой 11–30% [1].

Послеоперационные и постманипуляционные воспалительные осложнения у пациентов урологического стационара значительно ухудшают результаты хирургического лечения и общее состояние здоровья пациентов, тем самым увеличивая длительность госпитализации и стоимость стационарного лечения. Наиболее частыми инфекционно-воспалительными осложнениями у пациентов, подвергшихся хирургическим вмешательствам на предстательной железе и органах мочевыводящих путей, являются:

- пиелонефрит;
- уретрит;
- фуникулит;
- эпидидимоорхит;
- простатит;
- цистит.

Эти инфекционно-воспалительные заболевания, как правило, являются следствием обострения хронического инфекционного процесса в органах репродуктивной и мочевыделительной систем мужчины, а также результатом активации хронической инфекции на фоне дренирования мочевого

пузыря цистостомической трубкой или уретральным катетером. Общими факторами, способствующими развитию инфекционно-воспалительных заболеваний, считаются:

- возраст старше 70 лет;
- нарушения питания (ожирение или гипотрофия);
- почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность;
- цирроз печени;
- сахарный диабет;
- алкоголизм или наркомания;
- злокачественные новообразования;
- спленэктомия;
- врожденные или приобретенные иммунодефицитные состояния;
- лечение кортикостероидами или цитостатиками;
- антибиотикотерапия до операции;
- гемотрансфузии;
- кровопотеря;
- длительность операции более 4 часов;
- длительная госпитализация до операции;
- наличие уретрального катетера или цистостомического дренажа [2, 3].

Среди местных факторов, создающих благоприятные условия для развития инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов, повергшихся хирургическому лечению или эндоурологическим процедурам в урологическом стационаре, можно выделить хронический пиелонефрит, простатит или цистит в анамнезе, наличие цистостомического дренажа, катетеризации мочевого пузыря в предоперационном периоде, выраженную обструкцию мочевыводящих путей у данного пациента. Одним из наиболее эффективных методов профилактики послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений является периоперационная антибиотикопрофилактика [4], направленная на создание бактерицидных концентраций антибиотика в тех тканях, в которых происходит бактериальная кон-

Зофлокс (офлоксацин) выводится почками в неизмененном виде (до 90%), что создает оптимальные бактерицидные концентрации в моче и тканях органов мочевыводящих путей и репродуктивной системы мужчины (ткань предстательной железы, простатическая жидкость, почечная ткань).

таминация во время операции. Основная цель периоперационной антибиотикопрофилактики – предупреждение развития гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде, снижение летальности, стоимости лечения и продолжительности пребывания больного в урологическом стационаре [5–7]. Немаловажную роль также играет соблюдение правил асептики и антисептики, а также тщательное техническое выполнение хирургической операции.

### Материалы и методы

В урологическом отделении ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи» – клинической базе кафедры урологии, детской урологии – андрологии с курсом рентгенологии факультета последипломного и дополнительного образования (ФПДО) Ставропольской государственной медицинской академии – с 2011 по 2013 г. наблюдались 84 пациента мужского пола (средний возраст  $68,1 \pm 2,9$  лет). Пациентам были поставлены следующие диагнозы: ДГПЖ; ДГПЖ в сочетании с конкрементом мочевого пузыря; ДГПЖ, осложненная двусторонним уретерогидронефрозом и хроническим пиелонефритом (табл. 1). Всем пациентам по индивидуальным показаниям были выполнены такие инвазивные урологические



Таблица 1. Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Показатель	1-я группа	2-я группа
Количество пациентов, чел.	44	40
Возраст, лет	67,2 ± 1,3	69,1 ± 1,2
<i>Диагноз, количество пациентов, чел.</i>		
ДГПЖ	20	28
ДГПЖ + камни мочевого пузыря	15	6
ДГПЖ + двусторонний уретерогидронефроз + хронический пиелонефрит	9	6
<i>Предпосылки развития инфекционно-воспалительных осложнений в периоперационном периоде, количество пациентов, чел.</i>		
Общие факторы	38	24
Местные факторы	32	81

Таблица 2. Хирургические и эндоурологические манипуляции на органах мочевыводящих путей, выполненные участникам исследования

Вид вмешательства	1-я группа (n = 44)	2-я группа (n = 40)
Катетеризация мочевого пузыря	42	36
Троакарная цистостомия	4	1
Цистолитотомия + эпицистостомия	5	4
Аденомэктомия (с этапом эпицистостомии)	31	25
Аденомэктомия + цистостомия (с этапом эпицистостомии)	8	4
ТУР предстательной железы	13	10
ТУР предстательной железы с цистолитотомией	2	2

процедуры, как катетеризация мочевого пузыря, ТУР предстательной железы, открытая аденомэктомия, цистолитотомия (табл. 2). Участники исследования были разделены на 2 группы: пациенты основной группы (n = 44) получали периоперационную антибиотикопрофилактику, пациентам контрольной группы (n = 40) была назначена только симптоматическая терапия.

Для периоперационной антибиотикопрофилактики в первой группе использовался препарат из группы фторхинолонов – офлоксацин (Зофлокс), который

назначался по схеме 400 мг внутривенно за час до манипуляции (операции), а затем по 400 мг *per os* 1 р/сут в течение 4 дней в послеоперационном периоде. Препарат Зофлокс (офлоксацин) был выбран в связи с тем, что он обладает следующими свойствами:

1) широкий спектр действия и наличие бактерицидного эффекта в отношении основных возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений у мужчин, которым проводились инвазивные и открытые хирургические виды лечения в урологическом стационаре;

2) выведение почками в неизменном виде (до 90%), что обеспечивает возможность создания оптимальных бактерицидных концентраций в моче и тканях органов мочевыводящих путей и репродуктивной системы мужчины; 3) создание и поддержание постоянного бактерицидного эффекта в моче вне зависимости от рН среды; 4) хорошая переносимость препарата, низкий уровень побочных эффектов и достаточная комплаентность.

Препарат Зофлокс быстро и полностью всасывается в кровь, достигая максимальных значений через 1 час после внутривенного введения. Его абсолютная биодоступность при приеме внутрь достигает 100%, что делает пероральную лекарственную форму препарата равнозначной внутривенной форме при последующем приеме. Препарат длительно циркулирует в организме, определяясь в тканях более 24 часов. Концентрации данного препарата в крови на протяжении этого периода превышают минимальные подавляющие концентрации в отношении 90% исследованных штаммов (МПК<sub>90</sub>) для многих возбудителей инфекций мочеполового тракта. Зофлокс хорошо проникает в воспалительную жидкость, ткань предстательной железы, простатическую жидкость, почечную ткань, воздействуя на инфекцию. Все пациенты находились под наблюдением в послеоперационном периоде на предмет развития инфекционно-воспалительных осложнений до выписки из стационара. Инфекционно-воспалительные осложнения у больных развивались, как правило, к 7–9-му дню послеоперационного периода и к 3–4-му дню после катетеризации мочевого пузыря (табл. 3). Всем пациентам проводилось бактериологическое исследование мочи и идентификация возбудителя инфекционно-воспалительных осложнений методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением дезоксирибонуклеиновой кисло-



# Зофлокс

офлоксацин

**Ключ к лечению острых  
и хронических инфекций!**



Оптимальная фармакокинетика

Широкий антибактериальный спектр

Бактерицидный эффект



 **Asfarma**  
InternationalPharmaMarketing



Таблица 3. Характер и количество осложнений у пациентов после урологических манипуляций на фоне периоперационной антибиотикопрофилактики или симптоматической терапии

Вид осложнения	1-я группа (n = 44)	2-я группа (n = 40)
Пиелонефрит	1	4
Эпидидимоорхит	2	7
Эпидидимоорхит с гнойно-деструктивными изменениями в органах мошонки	–	4
Уретрит	2	6
Цистит	–	4
Простатит	–	2

Таблица 4. Возбудители инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов после инвазивных урологических манипуляций и хирургических операций

Возбудитель	1-я группа (n = 44)		2-я группа (n = 40)
	До АБ-профилактики	После АБ-профилактики	
<i>Escherichia coli</i>	44	11	44
<i>Klebsiella</i> spp.	42	2	40
<i>Proteus</i> spp.	21	–	18
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	41	1	42
<i>Citrobacter</i> spp.	2	–	–
<i>Анаэробные грамположительные бактерии</i>			
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16	1	6
<i>Streptococcus faecalis</i>	8	2	–
<i>Внутриклеточные микроорганизмы</i>			
<i>Chlamydia trachomatis</i>	–	–	–
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	12	–	10
<i>Mycoplasma</i> spp.	9	–	12

АБ-профилактика – антибиотикопрофилактика.

ты (ДНК) возбудителя (табл. 4). Основными выявленными возбудителями были:

- анаэробные грамотрицательные бактерии: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Citrobacter* spp.;

- анаэробные грамположительные бактерии: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*;
- внутриклеточные микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma* spp.

## Результаты и обсуждение

Проводя периоперационную профилактику, мы ставили цель предупредить возникновение у пациентов инфекционных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, а также развитие как симптоматической инфекции мочевых путей (острого пиелонефрита, простатита, цистита, эпидидимоорхита, уросепсиса), так и тяжелой раневой инфекции [4, 7]. Периоперационная профилактика включала:

1) первичную профилактику (с целью предотвращения продвижения инфекции из источника вне мочевых путей: катетер и другие инструменты, ирригационная жидкость, периуретральная флора);

2) вторичную профилактику (с целью снижения риска инфицирования от источников в пределах мочевых путей: биопленки на катетерах и конкрементах, очаги инфекции в мочевом пузыре и предстательной железе).

При выборе препарата для проведения периоперационной профилактики учитывались его основные характеристики и возможности для решения поставленной задачи.

## Заключение

Полученные результаты клинического наблюдения свидетельствуют о том, что проведение периоперационной антибиотикопрофилактики препаратом Зофлокс в 6 раз снижает количество послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у мужчин, перенесших открытые хирургические и эндouroлогические операции на органах репродуктивной и мочевыводящей систем.

Таким образом, препарат Зофлокс, благодаря оптимальной фармакокинетики и бактерицидной активности в отношении основных возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений, может быть рекомендован для проведения периоперационной антибиотикопрофилактики у данной категории больных. ☺



# Анализ результатов биопсий и ребиопсий предстательной железы в окружном урологическом отделении Западного административного округа г. Москвы за трехлетний период

К.м.н. А.Р. ГЕВОРКЯН, А.Ю. АВАКЯН, М.Д. ПАВЛЮК

**Н**а сегодняшний день рак предстательной железы (РПЖ) представляет собой одну из наиболее важных медицинских проблем. Это обусловлено тем, что РПЖ является наиболее распространенной солидной опухолью в Европе (по данным за 2004 г., расчетная заболеваемость составила 214 000 случаев) и превосходит по показателю заболеваемости рак легкого и колоректальный рак [1]. Кроме того, в настоящее время РПЖ занимает второе место среди причин смерти от злокачественных новообразований у мужчин [2]. В России заболеваемость РПЖ неуклонно растет: за период 1999–2009 гг. она увеличилась с 15,69 до 38,41 на 100 тыс. населения (+ 144,8%) и составляет 10,7% в структуре онкологической заболеваемости мужского населения [3].

*Авторами было проведено исследование с целью оценки частоты выявления рака предстательной железы при повторной биопсии простаты в окружном урологическом отделении Западного административного округа г. Москвы. Повторная биопсия назначалась при первично диагностированной простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени и атипичной мелкоацинарной пролиферации. Было подтверждено, что оба предраковых состояния являются показанием для проведения ребиопсии предстательной железы.*

Широкое распространение скринингового исследования мужчин для выявления рака предстательной железы путем определения уровня простатспецифического антигена (ПСА) привело к значительному увеличению числа трансректальных биопсий предстательной железы – метода, считающегося «золотым стандартом» диагностики рака простаты.

Биопсия простаты, выполненная по надлежащим показаниям и с использованием оптимальной методики, предоставляет врачу необходимую информацию о наличии у пациента предракового поражения (простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) высокой степени) либо рака простаты. Кроме того, по данным биопсии простаты врач может определить



Простатическая интраэпителиальная неоплазия — это предраковое состояние, которое может иметь высокую или низкую степень в зависимости от спектра и выраженности наблюдаемых неопластических изменений.

локализацию и протяженность опухоли в биоптате, наличие периневральной инвазии или инвазии капсулы предстательной железы, стадию дифференцировки опухолевых клеток (градация по шкале Глисона). Эти показатели в сочетании с другими клиническими данными позволяют установить стадию (Т) и степень риска прогрессирования заболевания и/или рецидива после радикальной простатэктомии либо иного терапевтического вмешательства. Без этих сведений невозможно правильно выбрать метод лечения и определить стратегию дальнейшего ведения пациента, и потому интерпретация результатов биопсии простаты — одна из важнейших задач, которые стоят перед специалистом, практикующим в области урологии и онкоурологии.

Забор материала осуществляется в основном вдоль периферических отделов железы, в которых преимущественно выявляются ранние формы РПЖ. При трансректальной биопсии игла идет в косовертальном направлении сзади кпереди [4], при этом в биоптат попадает большое количество ткани гиперплазированных переходных зон, объем забираемой ткани периферической зоны при ее атрофии существенно меньше. Несмотря на то что этот метод считается «золотым стандартом» диагностики РПЖ, количество повторных биопсий растет. По данным разных авторов, всего 17–33% биопсий оказываются положительными [5].

С чем связана низкая чувствительность «золотого стандарта»

диагностики РПЖ? Во многих случаях при анализе патоморфологического исследования биоптата выявляются незлокачественные изменения железистого эпителия, ассоциированные с повышенным риском развития рака простаты у пациента и в связи с этим требующие проведения повторной биопсии. К такимстораживающим находкам относятся атипия с подозрением на аденокарциному или атипичная мелкоацинарная пролиферация (Atypical Small Acinar Proliferation, ASAP) и ПИН. Диагноз ПИН ставится в случае, когда в биоптате обнаруживаются железы, ацинусы и протоки которых выстланы атипичными клетками, однако присутствует интактный базальный слой, что отличает ПИН от аденокарциномы. Считается, что ПИН — это предраковое состояние, которое может иметь высокую или низкую степень неоплазии в зависимости от спектра и выраженности наблюдаемых неопластических изменений.

Исследования прошлых лет показали, что ПИН высокой степени ассоциирована с 27–65%-ным риском выявления рака простаты при ребиопсии [6], однако более современные работы, включившие данные расширенных биопсий, свидетельствуют о том, что риск все же не столь высок и составляет примерно 10–20%. В соответствии с рекомендациями Национальной всеобщей онкологической службы США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), в случае обнаружения ПИН высокой степени после стандартной секстантной биопсии (либо биопсии с количеством взятых проб менее 10) необходимо через 3 месяца провести повторную биопсию по расширенной методике (10 и более биоптатов). Если же с самого начала была проведена расширенная биопсия, больного следует подвергнуть повторной биопсии через 6–12 месяцев с использованием расширенной или сатурационной методики. Термин «атипическая мелкоацинарная пролиферация» был впервые предложен К. Iczkowski для характеристики желез с призна-

ками архитектурной и клеточной атипии, которые нельзя отнести к реактивной атипии, атипичной аденоматозной гиперплазии, ПИН или аденокарциноме простаты. ASAP не является предраковым состоянием, а выражает лишь неясность диагноза, то есть при ASAP нельзя с уверенностью сказать, соответствует ли наблюдаемая картина аденокарциноме или доброкачественному поражению. В связи с этим при получении диагноза ASAP рекомендуется консультация другого специалиста (желательно экспертного уровня) с пересмотром гистологических стекол, возможно использование иммуногистохимических методов анализа биоптатов.

Показано, что атипия с подозрением на рак ассоциирована примерно с 50%-ной вероятностью диагноза аденокарциномы при повторной биопсии, причем локализация аденокарциномы в большинстве случаев соответствует участку обнаруженной ранее атипии. По мнению Р. Humphrey, в 18–75% случаев под ASAP скрывается фокус аденокарциномы [7]. Именно поэтому в течение 3 месяцев после первой биопсии рекомендуется провести повторную биопсию по расширенной схеме, причем для повышения диагностической ценности ребиопсии NCCN рекомендует брать дополнительные пробы из участка атипии. Если при повторной биопсии рак не обнаружен, показано тщательное наблюдение с периодическим измерением уровня ПСА, проведением пальцевого ректального исследования и повторной биопсии (известно, впрочем, что проведения двух повторных биопсий после первоначальной достаточно для диагностики подавляющего большинства опухолей простаты).

## Материалы и методы

Нами было проведено исследование с целью анализа результатов повторных биопсий предстательной железы, выполненных по поводу наличия ПИН высокой степени и ASAP в первичной биопсии.



В исследование были включены 932 мужчины старше 50 лет, которые в 2009–2011 гг. были направлены в окружное урологическое отделение на базе городской поликлиники № 147 Западного округа Москвы для дообследования в связи с подозрением на рак простаты. Пациентам измерялся уровень ПСА, проводилось физикальное обследование, включая пальцевое ректальное и трансректальное ультразвуковое исследование простаты. Пациентам со значением ПСА больше 4 нг/мл выполнялась трансректальная мультифокальная биопсия простаты из 12 точек с последующим гистологическим исследованием, включая определение степени агрессивности рака простаты по шкале Глисона. Возраст больных варьировал от 50 до 79 лет, а средний возраст составил 62 года. По результатам гистологического исследования рак простаты был выявлен у 40% пациентов ( $n = 371$ ). Средний уровень ПСА среди всех пациентов составил 14,6 нг/мл. У 65% ( $n = 607$ ) пациентов с выявленным раком простаты значение ПСА находилось в так называемой «серой зоне» (4–10 нг/мл). Среднее значение ПСА «серой зоны» этой группы пациентов составило 6,7 (4,02–9,85) нг/мл. Был проведен анализ взаимосвязи уровня ПСА и индекса Глисона (табл. 1). Распределение пациентов по ПИН низкой и высокой степени и ASAP представлено в таблице 2.

## Результаты

При оценке гистологического материала выявлено, что порядка 23% ( $n = 214$ ) биоптатов содержали ПИН высокой степени в сочетании с различной фоновой патологией (ДГПЖ, хронический простатит). РПЖ был верифицирован в 40% ( $n = 371$ ) случаев. Сочетание ПИН + РПЖ обнаружено в 4,1% ( $n = 39$ ) гистологических образцов. Если в возрастной группе 50–59 лет 13,3% ( $n = 124$ ) биоптатов содержали ПИН, то в возрасте от 70 до 79 лет их доля составила 11,2% ( $n = 105$ ). При проведении повторных биопсий у 16 пациен-

Атипичная мелкоацинарная пролиферация не является предраковым состоянием, а выражает лишь неясность диагноза, когда нельзя с уверенностью сказать, соответствует ли наблюдаемая картина аденокарциноме или доброкачественному поражению.

Таблица 1. Взаимосвязь между значением ПСА и индексом Глисона ( $n = 347$ )

Индекс Глисона	Число пациентов, чел.	
	ПСА < 10 нг/мл	ПСА > 10 нг/мл
5,5	202	–
6,1	–	145

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от степени ПИН и наличия ASAP

Данные биопсий	2009 г.	2010 г.	2011 г.	Всего
Количество биопсий	376	236	320	932
РПЖ	171 (45,4%)	95 (40,2%)	105 (32,8%)	371
ПИН низкой степени	21	16	44	81
ПИН высокой степени	109	51	54	214
ASAP	32	22	35	89
ASAP + ПИН высокой степени	10	6	12	28

тов с ПИН высокой степени через 3 месяца РПЖ выявлен в 6 (37,5%) наблюдениях, через 6 месяцев у 28 пациентов число верифицированных РПЖ составило 13 (46,4%), через 12 месяцев у 14 пациентов выявлено еще 4 (28,5%) случая РПЖ.

ASAP был выявлен у 89 пациентов (9,5%). Повторной биопсии через 3 месяца подверглись 68 пациентов. Остальным диагноз РПЖ был подтвержден в результате пересмотра гистологического материала с использованием иммуногистохимических методов анализа. Среди 68 пациентов с ASAP, подвергшихся повторной биопсии через 3 месяца, диагноз РПЖ был выставлен в 26 случаях (38,2%). Среди пациентов с наличием ASAP и ПИН высокой степе-

ни из 11 повторных биопсий РПЖ выявлен у 10 пациентов (90,1%).

## Выводы

Таким образом, в течение 1 года у 23 (39,6%) из 58 пациентов с ПИН высокой степени при повторной биопсии подтвердился диагноз РПЖ. Выявляемость РПЖ при наличии ASAP в нашем исследовании составила 38,2% и 90,1% при наличии ASAP и сочетания ASAP с ПИН высокой степени в биоптате соответственно. Наше исследование подтвердило, что ПИН высокой степени является предраковым состоянием. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что выявление ПИН высокой степени и ASAP является показанием для ребиопсий предстательной железы. ☺

Урология



НИИ уронефрологии  
и репродуктивного  
здоровья человека  
ГБОУ ВПО  
«Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России,  
отдел клинических  
исследований  
лекарственных  
препаратов  
и диагностических  
тестов

## Перспективы комбинированной медикаментозной терапии растительным экстрактом *Serenoa repens* и тамсулозином с пролонгированным действием у больных аденомой простаты с выраженными расстройствами мочеиспускания: дизайн мультицентрового сравнительного клинического исследования

К.м.н. Л.Г. СПИВАК

В статье обсуждается необходимость проведения мультицентрового исследования комбинированной терапии с применением растительного экстракта пальмы ползучей (*Serenoa repens*) и альфа-1-адреноблокатора (тамсулозина) у пациентов с выраженными симптомами гиперплазии простаты.

В настоящее время ни у кого из урологов не вызывает сомнений преимущество комбинированной медикаментозной терапии умеренных и выраженных расстройств мочеиспускания, вызванных гиперплазией предстательной железы. Обоснованная профессором Ю.А. Пытелем концепция комбинированной терапии, которую он представил в программном докладе на Пленуме Всероссийского общества урологов 1994 г., впоследствии была полностью подтверждена многочисленными клиническими исследованиями [1].

Среди существующих вариантов комбинированной терапии препаратами разных групп наиболее популярной является комбинация ингибитора 5-альфа-редуктазы и альфа-1-адреноблокатора, доказавшая свою эффективность в мультицентровых плацебоконтролируемых исследованиях. Гиперплазия предстательной железы является прогрессирующим заболеванием.

В этой связи представляется важным, что данная комбинация облегчает симптомы гиперплазии простаты и замедляет клиническое прогрессирование заболевания эффективнее, чем монотерапия ингибиторами 5-альфа-редуктазы или блокаторами альфа-1-адренорецепторов [2]. Исследование CombAT подтвердило, что использование данной комбинации улучшало симптоматику, как субъективную (по Международной шкале оценки простатических симптомов – International Prostatic Symptom Score, IPSS), так и объективную (максимальная скорость мочеиспускания), в большей степени, чем каждый из препаратов в отдельности. Наличие синергизма действия влияет не только на эффективность комбинации, но и на ее безопасность: в исследовании CombAT был также продемонстрирован рост частоты нежелательных явлений, связанных непосредственно с приемом исследуемых лекарственных препара-

ратов. В основном увеличивалось число случаев расстройств половой сферы – эректильной дисфункции, снижения либидо, ретроградной эякуляции. Роста частоты нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы в данном исследовании отмечено не было [3]. Существует также и ряд других комбинаций лекарственных препаратов для лечения гиперплазии предстательной железы. Каждый из них имеет свои показания в зависимости от проявлений и выраженности симптомов. Одним из наиболее перспективных и пока, к сожалению, малоизученных в ходе мультицентровых исследований вариантов комбинации является применение растительного экстракта *Serenoa repens* и альфа-1-адреноблокаторов. Этот вариант отличается предположительно меньшим количеством нежелательных явлений ввиду высокого профиля безопасности растительного экстракта пальмы ползучей, который при этом обладает доказанным патогенетически обоснованным эффектом в отношении прогрессии аденомы простаты [4].

Следует отметить, что одной из причин выбора такой комбинации является наибольшая популярность данных лекарственных средств



в нашей стране. По официальным данным ЦМИ «Фармэксперт» за период с января по ноябрь 2012 г., самыми продаваемыми лекарственными средствами для лечения аденомы предстательной железы в розничной аптечной сети были альфа-1-адреноблокатор тамсулозин (2 675 432 упаковки) и экстракт *Serenoa repens* (2 039 615 упаковок, из них Простамол® Уно – 1 888 803 упаковки) [5].

Кроме того, представляется интересным изучить возможное усиление эффекта от совместного применения экстракта *Serenoa repens* и тамсулозина. Иными словами, позволит ли терапия данной комбинацией достичь синергизма действия, направленного на облегчение симптомов нижних мочевых путей и остановку прогрессии гиперплазии простаты, как это уже было продемонстрировано в исследовании CombAT, посвященном комбинированной терапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы и альфа-1-адреноблокаторами. В случае с комбинацией экстракта *Serenoa repens* и тамсулозина предполагается, что качество жизни пациентов с гиперплазией предстательной железы вырастет не только благодаря снижению симптоматики со стороны нижних мочевых путей и остановке (или замедлению) прогрессии роста аденомы простаты, но и благодаря уменьшению частоты нежелательных явлений.

Для достижения данной цели нами было предложено проведение рандомизированного, сравнительного, параллельно-группового, плацебо-неконтролируемого клинического исследования влияния на качество жизни комбинированной терапии растительным экстрактом *Serenoa repens* (Простамол® Уно) в дозировке 320 мг и тамсулозином (Профлосин®) в дозировке 0,4 мг в сравнении с монотерапией тамсулозином у больных с выраженной (IPSS > 19 баллов) симптоматикой гиперплазии простаты – PRO FLOW.

С целью создания однородной группы пациентов в исследовании, согласно критериям включения, примут участие только те больные, у которых имеется выраженная

симптоматика гиперплазии предстательной железы (IPSS > 19 баллов). Критерии включения основываются на данных по симптомам нижних мочевых путей при гиперплазии предстательной железы, опубликованных в руководстве по диагностике и лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы Европейской ассоциации урологов [6]. С целью определения эффективности, безопасности и синергизма применения комбинированной терапии, а также для объективного анализа полученных данных в исследование будет включена контрольная группа, пациенты которой будут получать монотерапию тамсулозином. По первым результатам исследования, которые будут получены через 12 месяцев, будет принято решение о целесообразности продолжения исследования в течение последующих 12 месяцев.

Пациенты, отвечающие всем критериям отбора, будут равномерно рандомизированы в две параллельные открытые группы. В ходе исследования будет проводиться сравнение приема комбинации двух препаратов – экстракта *Serenoa repens* (Простамол® Уно) в дозировке 320 мг по 1 капсуле в день и тамсулозина (Профлосин®) в дозировке 0,4 мг по 1 капсуле в день и монотерапии тамсулозином (Профлосин®) в дозировке 0,4 мг по 1 капсуле в день. Выбор стандартной дозировки экстракта *Serenoa repens* в 320 мг в сутки является оптимальным согласно данным международных исследований, так как при увеличении дозы эффективность не нарастает, а при снижении – уменьшается [7, 8]. Для исследования PRO FLOW не запланировано специального режима приема исследуемых препаратов. Они будут приниматься так же, как написано в инструкции по применению данных препаратов.

Общая продолжительность наблюдения составит 12 месяцев с возможным продлением еще на 12 месяцев. Все пациенты будут обследоваться не менее 4 раз за время исследования: на момент включения; через 0–7 дней перед рандомизацией ( $\pm 2$  дня) и далее

через каждые 6 месяцев ( $\pm 1$  неделя) с момента рандомизации.

Методами исследования эффективности будут:

- 1) изучение анамнеза заболевания;
- 2) изучение текущих жалоб;
- 3) пальцевое ректальное исследование предстательной железы;
- 4) оценка симптомов заболевания в баллах по шкале IPSS;
- 5) оценка симптомов заболевания в баллах по шкале качества жизни (Quality of life, QoL);
- 6) урофлоуметрия;
- 7) ультразвуковое исследование предстательной железы и мочевого пузыря (измерение объема остаточной мочи);
- 8) определение уровня простатспецифического антигена сыворотки крови;
- 9) общий анализ крови и биохимия (факультативно);
- 10) анализ мочи по Нечипоренко в 3 порциях (факультативно);
- 11) бактериологическое исследование 3-й порции мочи/секрета простаты после массажа простаты (факультативно).

С целью исследования безопасности будут применены следующие методы:

- 1) измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений;
- 2) регистрация нежелательных явлений и изучение их возможной связи с исследуемым препаратом;
- 3) электрокардиография в 12 стандартных отведениях;
- 4) общий и биохимический анализы крови, включая печеночные ферменты: аланин- и аспартатаминотрансфераза (факультативно).

Ответственными исследователями являются директор НИИ урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, член-корр. РАМН, председатель Российского общества урологов, профессор Ю.Г. Аляев и его заместитель по научной работе, д.м.н., профессор А.З. Винаров. В исследовании планируется участие не менее трех клинических центров. Более подробно о ходе исследования можно будет в ближайшее время узнать на сайте [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).



ГБОУ ВПО  
«Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России

<sup>1</sup> Университетская  
клиническая  
больница № 2

<sup>2</sup> Кафедра урологии

# Актуальность применения индигокармина в диагностике урологических заболеваний

К.м.н. А.М. ПШИХАЧЕВ<sup>1</sup>, К.М. МОСЯКОВА<sup>2</sup>

*В статье обосновывается актуальность применения индигокармина в диагностике урологических заболеваний. Индигокармин давно и успешно применяется для исследования выделительной функции почек и уродинамики верхних мочевых путей. Наряду с рентгенконтрастными препаратами индигокармин нередко используется для дифференциальной диагностики в ургентной хирургии и урологии. Кроме того, индигокармин применяется для интраоперационного контроля за уродинамикой при выполнении открытых, эндоурологических и малоинвазивных оперативных вмешательств.*

Несмотря на широкое внедрение в медицинскую практику современных высокотехнологичных методов диагностики (ультразвуковое исследование, компьютерная томография и др.), традиционные, проверенные многолетним опытом диагностические манипуляции до сих пор не утратили актуальности и незаменимы в некоторых сложных клинических ситуациях. Одной из таких методик является проба с применением красящего вещества – индигокармина [1].

Индиго использовался с древних времен для окрашивания тканей в синие цвета и добывался из некоторых растений рода *Indigofera*. В конце XIX века индиго был впервые синтезирован, после чего на-

чалось стремительное вытеснение натурального индиго синтетическим. В настоящее время основную часть индиго и его производных получают с помощью химического синтеза. Индигокармин производят путем сульфирования индиго, и он представляет собой динатриевую соль индиго-5,5'-дисульфо кислоты ( $C_{16}H_8N_2Na_2O_8S_2$ ) (рис. 1). Индигокармин хорошо известен как диагностическое средство в медицине, как химический индикатор, в том числе при гистологических методах исследования, как безопасный краситель пищевых продуктов (пищевая добавка E132) и некоторых лекарственных препаратов, кроме того, он применяется для изготовления чернил [2].

В урологической практике большое распространение получила индигокарминовая проба. Применение индигокармина в урологии основано на способности этого красителя быстро выделяться в неизменном виде с мочой, не вызывая нарушения функции почек. Для исследования выделительной функции почек и уродинамики верхних мочевых путей применяется хромоцистоскопия (от греч. *chroma* – цвет, *kystis* – пузырь, *skopeo* – рассматриваю, исследую) – функционально-диагностический метод, основанный на выделении индигокармина каждой почкой в отдельности. Для хромоцистоскопии применяют 0,2–0,4%-ный раствор химически чистого индигокармина (рН 4,0–5,5), который вводят внутривенно (5 мл) или иногда внутримышечно (15 мл). В норме индигокармин появляется в мочевом пузыре через 3–5 минут после внутривенного вливания и через 10–12 минут после внутримышечной инъекции. При внутривенном введении индигокармина в моче наступает между 5–10 минутами, а при внутримышечном – через 20 минут после инъекции, заканчивается



через 1–1,5 часа. Первые «капли» индигокармина выбрасываются из устья мочеточника в виде маленького синего облачка, а затем – уже в виде струи, которая тотчас же растворяется в жидкости, заполняющей мочевой пузырь [3].

Отсутствие или запоздалое выделение индигокармина из одного из мочеточников свидетельствует о патологическом процессе в почке или мочевыводящих путях на соответствующей стороне, являясь очевидным доказательством нарушения динамики опорожнения чашечек и почечной лоханки вследствие механических причин (камень, стриктура), атонии мочеточника нейрогенного происхождения, а также значительных деструктивных или атрофических изменений паренхимы почки, резко нарушающих ее функцию (гидронефроз, пиелонефроз, гнойный пиелонефрит) (рис. 2) [4].

Метод хромоцистоскопии с успехом применяется для дифференциальной диагностики между почечной, аппендикулярной или печеночной коликой, кишечной непроходимостью, так как, в отличие от почечной колики, при острых заболеваниях органов брюшной полости выделение индигокармина из обоих устьев не нарушено. Отсутствие выделения индигокармина из какой-либо почки может помочь врачу поставить правильный диагноз и избавить больного от ненужной диагностической лапароскопии или лапаротомии.

Следует отметить недостатки хромоцистоскопии: при опухоли почки индигокармин может выделяться своевременно, окраска его будет интенсивной, если сохранился участок нормальной паренхимы и не нарушен отток мочи; невозможно отличить нарушение секреторной функции почки при патологическом процессе в паренхиме от нарушения мочевыделительной функции, например, при конкременте мочеточника. Кроме того, замедление выделения индигокармина возможно не только при заболеваниях почек, но и при декомпенсации сердечной

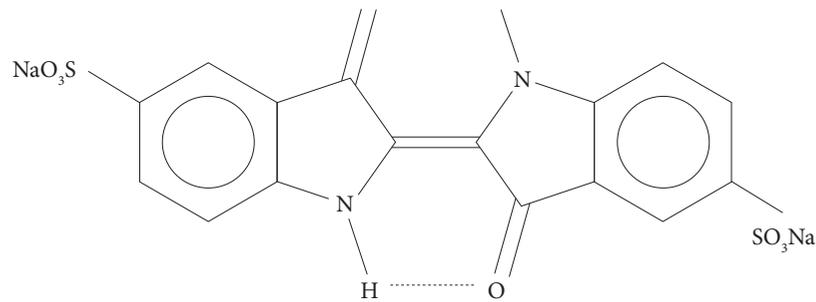


Рис. 1. Структурная формула индигокармина

деятельности, гипертонической болезни и других заболеваниях, сопровождающихся нарушением почечного кровотока [3].

Следует отметить, что в настоящее время хромоцистоскопию успешно заменяет неинвазивное ультразвуковое исследование (УЗИ), при котором нарушение оттока мочи подтверждается дилатацией верхних мочевых путей [1]. Появление таких высокоинформативных визуализирующих методов исследования, как мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонансная томографии, изучение функциональных способностей почек с помощью радиоизотопных методов исследования, ограничило проведение индигокарминовой пробы.

Несмотря на это, в современной урологии индигокармин нередко используется наряду с рентгенконтрастными препаратами для дифференциальной диагностики в ургентной хирургии и урологии. Это обусловлено тем, что в экстренных ситуациях, нередко возникающих в условиях центральных районных больниц, полевых условиях военных госпиталей и госпиталей МЧС, где зачастую нет сложной диагностической аппаратуры, хромоцистоскопия остается одним из доступных методов диагностики вышеперечисленных критических состояний.

Кроме того, в настоящее время индигокармин используется для интраоперационного контроля за уродинамикой при выполнении открытых, эндouroлогических и малоинвазивных оперативных вмешательств. Так, индигокармин применяется для определения по-

вреждения мочеточника при урологических, гинекологических, проктологических и хирургических вмешательствах. Во время гинекологических операций наибольшая опасность для мочеточников возникает при отделении мочевого пузыря от шейки матки и влагалища. В общехирургической практике повреждения нижней трети мочеточника встречаются при аппендэктомии, грыжесечении, реконструктивных сосудистых операциях, поясничной симпатэктомии, но наиболее часто – при радикальных вмешательствах по поводу рака толстой и прямой кишки [5]. В таких случаях индигокарминовая проба является одним из наиболее

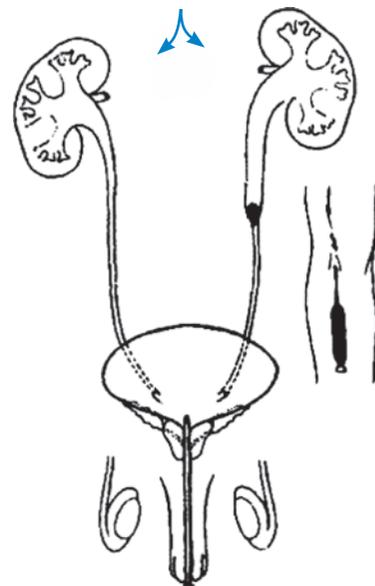


Рис. 2. Схема красочной пробы с индигокармином. Отток мочи и раствора индигокармина из левой почки нарушен конкрементом в средней трети мочеточника



Метод хромоцистоскопии с успехом применяется для дифференциальной диагностики между почечной, аппендикулярной или печеночной коликой, кишечной непроходимостью, так как при острых заболеваниях органов брюшной полости выделение индигокармина из обоих устьев не нарушено.

быстрых, высокоинформативных и малозатратных диагностических методов выявления повреждения мочеточника. Поступление красителя в рану при проведении индигокарминовой пробы заставит оперирующего хирурга сосредоточить свое внимание на поиске источника поступления красящего раствора и своевременно устранить повреждение мочевых путей [1].

Мочеточниково-влагалищные и мочеточниково-маточные свищи являются одними из самых опасных осложнений женской тазовой хирургии. Они образуются вследствие нарушений васкуляризации и ранений мочеточников, преимущественно во время больших по объему гинекологических операций. Для диагностики мочеточниково-влагалищных свищей также используется индигокарминовая проба. Окрашивание вагинального тампона синим цветом позволяет подтвердить наличие сообщения мочевых путей с влагалищем, а обнаружение выделения окрашенной мочи индигокармином, введенным внутривенно, при осмотре влагалища в зеркалах помогает определить локализацию мочеточниково-влагалищного или мочепузырно-влагалищного свища.

Развитие эндouroлогии способствовало использованию эндouroлогических методик в диагностике и лечении большинства урологических заболеваний. Это, прежде всего, относится к доброкачест-

венной гиперплазии и раку простаты, опухоли мочевого пузыря, камням и стриктурам нижних и верхних мочевых путей. Высокая эффективность и малая травматичность эндouroлогических вмешательств позволили расширить показания к их применению и в ряде случаев стать методом выбора в лечении многих урологических заболеваний.

В эндouroлогии применение индигокарминовой пробы может оказать существенную помощь в сложных диагностических ситуациях. Нередко при выполнении трансуретральных вмешательств во время цистоскопии возникают ситуации, когда не удается визуализировать устье одного или обоих мочеточников (буллезный отек слизистой мочевого пузыря, трабекулярный мочевой пузырь и пр.). В таких случаях хромоцистоскопия обеспечивает необходимую информацию. При технической сложности обнаружения устьев и нарушенном оттоке мочи с одной стороны выделение индигокармина с противоположной стороны значительно облегчает установление локализации устья другого мочеточника.

Индигокарминовая проба неопределима при определении локализации дистопированного устья мочеточника, а также при поиске второго устья мочеточника при полном удвоении верхних мочевых путей.

У больных с уретероцеле (при необходимости проведения эндоскопических манипуляций на мочеточнике и отсутствии показаний к рассечению) хромоцистоскопия в большинстве случаев позволяет обнаружить «смещенное» устье. Несмотря на высокую эффективность открытых и лапароскопических реконструктивно-пластических операций по поводу стриктур и облитераций уретры и мочеточника, в настоящее время нередко выполняются коррекции этих состояний эндоскопическими методами (рассечение, баллонная дилатация, реканализация и др.). Это связано, прежде всего, с минимальной инвазивностью

и высокой эффективностью эндоскопических методов, а в некоторых случаях – наличием тяжелого сопутствующего патологического состояния у больных, не позволяющего применять более радикальные методы лечения. Основным фактором риска развития осложнений при эндоскопической коррекции этих состояний во время уретро- и уретеропиелоскопии является насильственное беспроводниковое и бесконтрольное проведение инструмента [6]. Зачастую даже использование проводника вызывает значительные сложности, которые связаны с отсутствием в результате выраженного рубцового процесса ориентиров. Антеградное или ретроградное введение индигокармина позволяет визуализировать «точечное» отверстие в области сужения и облегчает проведение струны и инструмента, что, в свою очередь, способствует профилактике таких осложнений, как перфорация органа, ранение крупных сосудов или кавернозных тел с развитием мочевых затек и интраоперационного кровотечения.

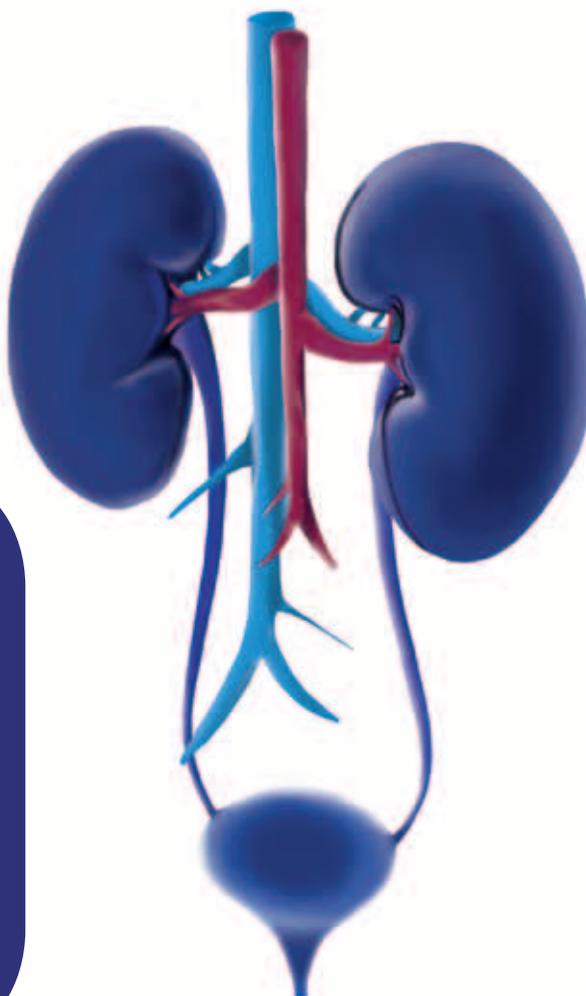
Отсутствие постоянного внимательного визуального контроля за зоной мочепузырного треугольника во время трансуретральной резекции (ТУР) простаты, особенно при больших ее размерах и значительном внутривезикулярном росте, может привести к ятрогенному повреждению устья мочеточника, что потребует дренирования верхних мочевых путей мочеточниковым катетером или внутренним стентом. С целью идентификации устья мочеточника внутривенно вводится раствор индигокармина [6]. В случае невозможности определения устья мочеточника из-за его коагуляции, в послеоперационном периоде отмечается развитие суправезикальной обструкции, которая чаще всего успешно ликвидируется чрескожной пункционной нефростомией, антеградным бужированием устья мочеточника и установкой внутреннего стента.

Основным фактором риска развития травмы устья при трансурет-

# ИНДИГОКАРМИН

Раствор для инъекций 4 мг/мл

**Диагностическое средство, которому доверяют**



## Применяется:

- В онкологии
- В гинекологии
- В гастроэнтерологии
- В проктологии
- В урологии
- В хирургии

Исследование выделительной функции почек и динамической деятельности почечных лоханок и мочеточников.

Для визуального выявления нарушений целостности полостных органов и протяженности свищевых ходов.



При аппендэктомии, грыжесечении, реконструктивных сосудистых операциях, вмешательствах по поводу рака толстой и прямой кишки индигокарминовая проба является одним из наиболее быстрых, высокоинформативных и малозатратных диагностических методов выявления повреждения мочеточника.

ральной резекции мочевого пузыря является локализация опухоли в области устья мочеточника и невозможность его визуализировать при цистоскопии перед резекцией опухоли. Индигокарминовая проба высокоэффективна при поиске устья мочеточника, прикрытого опухолевым процессом в мочевом пузыре [6]. Нередко при такой локализации опухоли с целью сохранения радикальности операции во время ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью приходится выполнять и резекцию устья мочеточника с последующим дренированием верхних мочевых путей катетером-стендом. Хромоцистоскопия значительно облегчает визуализацию интрамурального отдела мочеточника в зоне резекции, которая в большинстве случаев является непростой задачей.

У некоторых пациентов, которым после радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря было выполнено отведение мочи в тонко- или толстокишечный резервуар, проведение диагностических и лечебных мероприятий на верхних мочевых путях вызывает значительные трудности в связи со сложностью определения устья мочеточника. Даже применение гибкого цистоскопа не всегда решает эту проблему. В таких случаях сложную задачу обнаружения устья мочеточника облегчает внутривенное введение индигокармина [7].

Одним из основных этапов выполнения радикальной простат-

эктомии при раке простаты является «отсечение» предстательной железы от шейки мочевого пузыря. При больших размерах простаты с выраженным внутрипузырным ростом во время этой процедуры следует соблюдать особую осторожность, чтобы не повредить устья мочеточников в зоне пересечения шейки мочевого пузыря. При близком расположении устья мочеточников к этой зоне также существует опасность их прошивания при формировании пузырно-уретрального анастомоза. Визуализация устьев мочеточников при открытой и даже лапароскопической радикальной простатэктомии иногда затруднена. Поступление индигокармина из устьев мочеточников облегчает их поиск и способствует профилактике вышеуказанных осложнений.

Наименее инвазивным и достаточно эффективным методом лечения большинства кист почки является ее пункция (с дренированием или без него). Однако характер жидкостных образований в забрюшинном пространстве не всегда можно достоверно определить даже после проведения такого современного метода исследования, как мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием. Нередки ситуации, когда приходится дифференцировать жидкостные структуры, расположенные в непосредственной близости с почкой, с такими патологиями, как киста почки, дивертикул чашечки, гидронефроз половины удвоенной почки, киста забрюшинного пространства или соседних органов. Окрашивание пункционного содержимого после предварительного внутривенного введения индигокармина или поступление окрашенной жидкости по установленному дренажу позволяет диагностировать наличие/отсутствие взаимосвязи жидкостного образования с мочевыми путями и, соответственно, определить правильную тактику лечения таких пациентов.

Большинство открытых и лапароскопических хирургических

вмешательств на органах мочеполовой системы сопряжено с нарушением целостности мочевых путей с последующим восстановлением их герметичности (резекция почки с вскрытием чашечки, пластика лоханочно-мочеточникового сегмента или мочеточника, радикальная цистэктомия или простатэктомия, пиело- или уретеролитотомия и др.). Такие операции заканчиваются дренированием брюшной полости, забрюшинного пространства или малого таза. Длительное и обильное выделение светлой жидкости по страховому дренажу в послеоперационном периоде является показанием для исключения несостоятельности сформированных анастомозов и швов. Наиболее быстрым, простым и информативным методом дифференциальной диагностики в таких случаях может стать внутривенное введение индигокармина. Окрашивание отделяемого по дренажу свидетельствует о нарушении герметичности мочевого тракта и поступлении мочи в рану.

Необходимо также отметить, что раствор индигокармина можно вводить в полости и свищи для выявления нарушений целостности полости, определения протяженности и направления свищевых ходов [2, 4]. Его также используют во время открытых пластических операций по поводу стриктуры уретры для определения протяженности и границ сужения.

Таким образом, несмотря на то что диагностические методики с использованием индигокармина известны давно и применяются уже длительное время, они и сегодня остаются актуальными. В урологической, гинекологической, хирургической практике существуют ситуации, когда применению индигокармина нет альтернативной замены. Во многих случаях применение индигокармина является достаточным. Кроме того, диагностика с использованием индигокарминовой пробы экономически выгодна и может заменить более дорогостоящие и трудоемкие методы исследования. ☺



# V Всероссийская урологическая видеоконференция

**Оперативное лечение заболеваний органов мочеполовой системы**

**14–15 февраля 2013 года**

Москва, Ленинский проспект, д. 158,  
гостиница «Салют»

**Конференция проводится при поддержке  
Министерства здравоохранения РФ  
и Российского общества урологов**

**ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ:**

Кафедра урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
Минздравсоцразвития России,  
НП «Ассоциация “Видеоурология”»

**ПРЕДСЕДАТЕЛИ:**

Л.В. Адамян, Н.А. Лопаткин, О.Б. Лоран, Ю.А. Шелыгин, С.П. Даренков

Формат конференции инновационный – видеодоклады, позволяющие изучить актуальные теоретические и практические вопросы оперативного лечения урологических заболеваний. На конференции будут представлены видеодоклады по следующим темам:

- Реконструктивные операции в урогинекологии
  - Нейроурология
  - Онкоурология
- Лапароскопические и эндоскопические операции в урологии
  - Оперативная андрология

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

**Организационная поддержка: ООО «ВидеоМед»**

**Тел.: +7 (495) 952-43-45, +7 (985) 446-64-34; e-mail: [sobilen@mail.ru](mailto:sobilen@mail.ru), [darenkov@list.ru](mailto:darenkov@list.ru)**



# Применение абсорбирующих средств при недержании мочи у мужчин

Д.м.н. Ю.Л. ДЕМИДКО

*В статье анализируются принципы выбора абсорбирующих средств индивидуального ухода для мужчин, страдающих недержанием мочи. Прежде чем рекомендовать пациенту те или иные средства ухода, следует учесть множество факторов (степень и тяжесть недержания мочи, уровень активности и способность пациента к самообслуживанию, его индивидуальные предпочтения и образ жизни и др.). Главными требованиями, которым должны отвечать подобные средства ухода, являются нейтрализация неприятного запаха, защита от протекания, незаметность и удобство применения. Выбор оптимального средства позволит обеспечить удовлетворительное качество жизни, полноценную медицинскую и социальную реабилитацию пациентам с недержанием мочи.*

Недержание мочи у мужчин встречается реже, чем у женщин, однако эта проблема очень часто становится причиной нетрудоспособности и социальной изоляции. Распространенность недержания мочи в США и Европе среди мужчин в возрасте старше 65 лет, живущих дома, составляет от 5 до 15% и более 50% у их ровесников в домах престарелых [1]. Факторами риска недержания мочи у мужчин являются возраст, симптомы со стороны нижних мочевых путей, инфекция мочевых путей, когнитивные нарушения, симптомы неврологических заболеваний и простатэктомия [2]. Однако недержание мочи, возникающее и прогрессирующее с возрастом, не является нормой.

Известно, что недержание мочи оказывает негативное влияние на качество жизни. При этом важен сам факт недержания, а не его частота или количество потеряемой мочи. В клинике урологии Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова проведен анализ кратких опросников по влиянию недержания мочи на качество жизни (International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form, ICIQ-SF) у 75 больных после радикальной простатэктомии. Возраст исследуемой группы составил  $63,7 \pm 5,6$  года (рис. 1). Анализ показал, что даже единичные эпизоды недержания мочи могут значительно ухудшить качество жизни (рис. 2). При этом ухудше-

ние качества жизни наблюдается независимо от количества потеряемой мочи (рис. 3).

В связи с этим не вызывает сомнений необходимость как можно раньше облегчить состояние пациента, поскольку должный уровень качества жизни является обязательным условием успешного лечения и социальной активности [3]. Можно научить пациента жить с этой проблемой, рекомендуя для создания и поддержания комфортных условий использовать средства индивидуальной гигиены (абсорбирующие прокладки и вкладыши).

Основой одноразовых абсорбирующих или впитывающих урологических прокладок и вкладышей, специально предназначенных для ухода за пациентами с недержанием мочи, является суперабсорбент – водонабухающий полиакриламид. Это вещество обладает способностью связывать жидкость (1 грамм впитывает и удерживает в себе 50 мл жидкости). Водонабухающий полиакриламид используют не только в медицине, но и в производстве для осушения масел, в которых примесь воды нежелательна, при изготовлении косметических средств и даже в военном-промышленном комплексе. Так, на основе водонабухающего полиакриламида создают не только одноразовые бинты и простыни для больниц, но и водонаполнен-



ные взрывчатые вещества, гели для фиксации причесок и др. [4].

При производстве урологических прокладок используются также распушенная (то есть обработанная различными способами) целлюлоза, полипропиленовая и полиэтиленовая пленки. Различные комбинации этих материалов обеспечивают не только впитывание, но и удержание жидкости. При этом достигается нейтрализация неприятного запаха, защита от протекания, незаметность и удобство применения. Кроме того, абсорбирующие средства, применяемые при недержании, должны:

- препятствовать повреждению кожи мочой;
- поддерживать оптимальный уровень pH кожи (5,5);
- оказывать антибактериальный эффект;
- быть комфортными и удобными при ношении в любое время года.

Выбирая абсорбирующие изделия, необходимо помнить о том, что материалы при их производстве могут быть источниками (даже в незначительных количествах и в пределах допустимых норм) вредных веществ. Например, из распушенной целлюлозы могут выделяться формальдегид, фенол, метанол и даже крезолы, которые используются при ее производстве в качестве смягчителей. В связи с этим подобные впитывающие средства должны с осторожностью применяться у пациентов с аллергией.

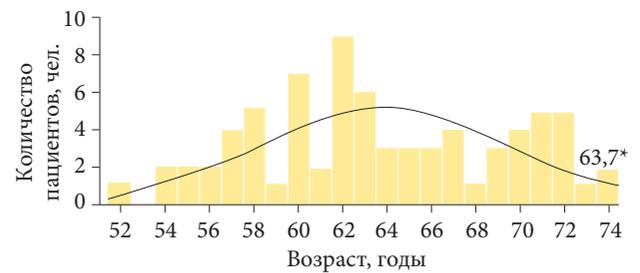
Наличие сопутствующих симптомов при недержании мочи также влияет на выбор индивидуальных средств ухода. У некоторых мужчин скорость мочеиспускания снижена настолько, что основная проблема заключается в том, что моча попадает на белье, одежду и на пол в туалете. Применение впитывающих прокладок у этой категории пациентов может уменьшить неприятные симптомы.

Недержание мочи может быть преходящим, поэтому применение абсорбирующих прокладок не должно ограничивать или освобождать пациента от привычного

посещения туалета, так как это может снижать мотивацию к лечению недержания. В наиболее благоприятный период в течение суток выбор может быть сделан в пользу многоразовых изделий с заменяемыми прокладками или одноразовых прокладок.

Таким образом, перед тем как рекомендовать пациенту те или иные абсорбирующие средства ухода, необходимо расспросить его самого, а также его близких об образе жизни, возможности самостоятельно передвигаться и обслуживать себя, степени необходимости постороннего ухода. Врач также должен обратить внимание на привычный стиль одежды пациента, что особенно важно для пожилых мужчин со своими сложившимися привычками. Мужчины молодого возраста чаще носят одежду спортивного стиля. Необходимо учитывать и способность пациента быстро пользоваться предметами туалета. Зная вид и объем абсорбирующих средств, можно подобрать наиболее подходящий вариант одежды и нижнего белья. При этом можно посоветовать заменить пуговицу, крючок или молнию в брюках застежкой на липучке. Применение абсорбирующих средств и соответствующей одежды делает посещение туалета максимально комфортным. В целом, выбор средств ухода лучше всего осуществлять после того, как будет поставлен окончательный диагноз, определен прогноз заболевания и тактика его лечения, а не наоборот.

В своей практике мы рекомендовали нашим пациентам применять мужские урологические прокладки MoliMed. Эти прокладки V-образной формы изготовлены из экологически чистой целлюлозы, отбеленной без хлора, которая предотвращает раздражение кожи. Трехслойная конструкция обеспечивает максимальную защиту от протекания. Поверхность, соприкасающаяся с кожей, создает ощущение комфорта. Верхний проводящий слой на основе закрученной целлюлозы оказывает антибактериальное действие и под-



\* Стандартное отклонение = 5,61.

Рис. 1. Возраст обследованных пациентов (n = 75)



Рис. 2. Влияние частоты недержания мочи (НМ) на повседневную жизнь у больных после радикальной простатэктомии (n = 75)

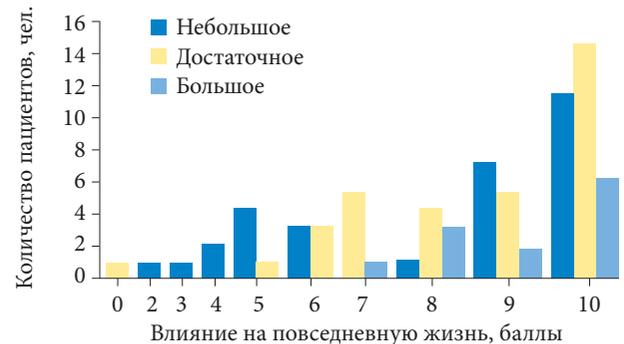


Рис. 3. Влияние количества теряемой мочи на повседневную жизнь у больных после радикальной простатэктомии (n = 75)

держивает pH кожи на уровне 5,5. Впитывающий слой, состоящий из мощного абсорбента, надежно удерживает жидкость. Широкая клеящая полоса позволяет надежно фиксировать прокладку к белью. Продукция MoliMed также прошла дерматологическое тестирование и является гипоаллергенной.

Имеются два вида вкладышей: MoliMed Premium for men Active в форме «кармашка» (впитываемость 338 мл) и MoliMed Premium for men protect в форме «лодоч-

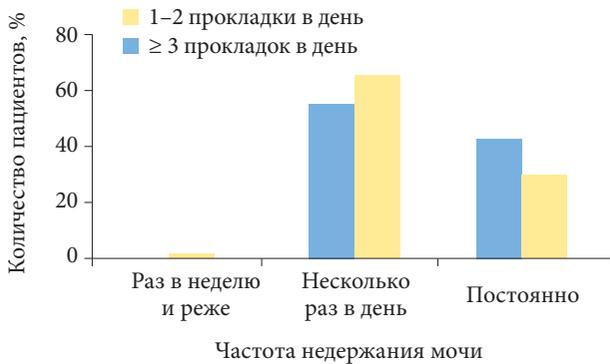


Рис. 4. Влияние частоты недержания мочи на количество применяемых прокладок в сутки у пациентов после радикальной простатэктомии (n = 75)

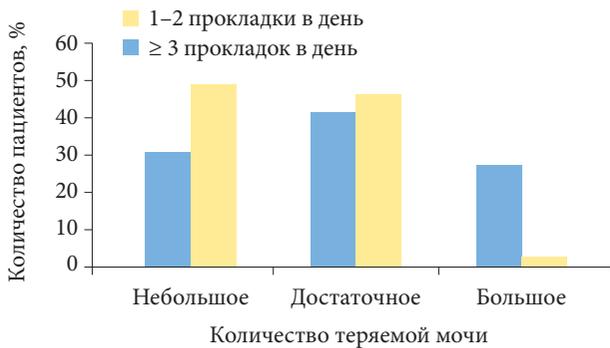


Рис. 5. Влияние объема теряемой мочи на количество применяемых прокладок в сутки у пациентов после радикальной простатэктомии (n = 75)

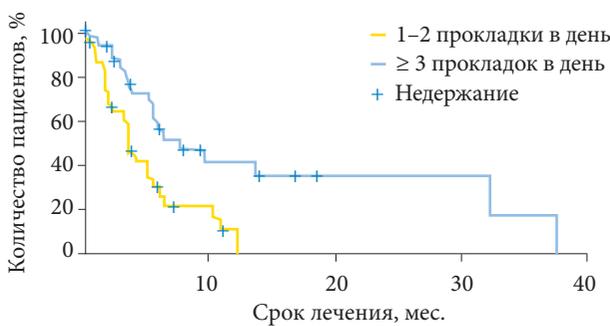


Рис. 6. Эффективность тренировки мышц таза у больных после радикальной простатэктомии (n = 75) в зависимости от числа применяемых прокладок

ки» (впитываемость 481 мл). Эти продукты разработаны с учетом анатомии мужского тела. Для того чтобы подобрать оптимальную форму прокладки, необходимо учитывать частоту и степень недержания, а также объем теряемой мочи и особенности

мочеиспускания в течение суток. Информация о количестве применяемых в сутки прокладок позволяет уточнить эти вопросы. На диаграммах представлены результаты анкетирования и опроса 75 пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (рис. 4). Было выявлено, что число применяемых в сутки прокладок не зависит от частоты подтекания мочи ( $p = 0,217$ ) (рис. 5), но коррелирует с количеством теряемой мочи ( $p = 0,01$ ).

Учет количества применяемых прокладок позволяет не только оценить степень тяжести недержания мочи, но и прогнозировать эффективность лечебных мероприятий. Так, в качестве первой линии терапии недержания мочи после радикальной простатэктомии рекомендованы упражнения для мышц тазового дна под контролем биологической обратной связи по электромиограмме. Этот метод позволяет пациенту в режиме реального времени получать информацию о функционировании мышц таза, а также контролировать это усилие. В клинике урологии Первого МГМУ проводится обучение пациентов упражнениям для мышц таза, результаты тренировок представлены на рисунке 6. Медиана восстановления функции удержания мочи у больных после радикальной простатэктомии, использующих 3 и более прокладки в день, составила 7,6 месяцев, а у больных, использующих 1 и 2 прокладки в сутки, – 3,5 месяца. Различия между группами было статистически достоверно ( $p = 0,0018$ ) (применен логранговый критерий). Исходно группы больных не различались по возрасту и сумме баллов по опроснику ICIQ-SF.

Существуют изделия индивидуального ухода, которые могут использоваться неоднократно, периодически подвергаясь обработке. К этой группе изделий относятся специальные панталоны, которые целесообразно использовать при периодическом недержании, под-

текании мочи после мочеиспускания, при тренировке мочевого пузыря. Очень удобна комбинация из приспособления в виде трусов, которая обеспечивает надежную фиксацию, позволяет вести активный образ жизни и незаметна для окружающих. Материал этих «трусов» выполнен в виде сеточки, что способствует вентиляции и профилактике кожных осложнений от длительного контакта с жидкостью. При этом возможно применять различные типы прокладок в зависимости от частоты эпизодов недержания и количества теряемой мочи. Эта комбинация помогает адаптировать пациента с недержанием мочи к ежедневной активной жизни. В случае необходимости во время реабилитационных мероприятий возможно контролировать динамику количества и тип применяемых абсорбирующих средств. При использовании многоразовых изделий необходимо знать, как их правильно обрабатывать (мыть, стирать), чтобы они не утрачивали своих свойств. Кроме того, следует помнить о том, что длительное применение абсорбирующих средств может вызвать неблагоприятные последствия. Нередко у пациентов с недержанием наблюдается мацерация кожи вследствие длительного контакта с мочой, кожа перестает выполнять барьерную функцию и практически не препятствует распространению инфекции. Таким образом, при оценке проблемы недержания мочи у конкретного пациента необходимо учитывать множество факторов (степень и тяжесть недержания мочи, уровень активности и способность пациента к самообслуживанию, его индивидуальные предпочтения и образ жизни и др.). Врач должен предоставить пациенту исчерпывающую информацию о разнообразных специальных изделиях, а также дать необходимые рекомендации при их выборе. Это позволит обеспечить пациентам с недержанием мочи оптимальное качество жизни, полноценную медицинскую и социальную реабилитацию. 🌐

# Не успеваете дойти до туалета?



Урологические прокладки для мужчин **MoliMed. for men** возвращают комфорт и уверенность в себе при легком недержании мочи.



#### Надежная защита при недержании специально для мужчин:

- ▶ высокая впитываемость
- ▶ дерматологически протестированы
- ▶ форма прокладок разработана специально для мужчин

#### Незаметны для окружающих:

- ▶ нейтрализуют неприятный запах
- ▶ незаметны под одеждой
- ▶ надежно фиксируются к белью



Телефон бесплатной горячей линии: 8-800-505-12-12

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



# Мужское бесплодие в XXI веке – реалии и перспективы. Новые возможности использования комбинированной стимулирующей терапии гонадотропинами

К.м.н. Е.Ю. ПАШКОВА, д.м.н., проф. С.Ю. КАЛИНЧЕНКО

*Авторы предлагают пересмотреть подходы к диагностике и лечению мужского бесплодия. Выявление и устранение причин мужского бесплодия позволит восстановить фертильность и не прибегать к вспомогательным репродуктивным технологиям либо повысить их результативность. Предложенная схема стимулирующей гормональной терапии, направленная на восстановление гормонального баланса, может рассматриваться в качестве патогенетического лечения мужского бесплодия.*

## **Актуальность проблемы мужского бесплодия**

По данным статистических исследований в США, в настоящее время 10–15% супружеских пар страдают бесплодием. Не последнюю роль в этом играет поздний возраст планирования первой беременности и обусловленное этим снижение фертильности женщины. Однако в XXI веке все больше внимания уделяется мужскому бесплодию, которое даже при выявлении, как правило, не лечат. Пара отправляется в клинику, специализирующуюся на экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО), где чаще всего ей предлагается самый простой вариант лечения мужского бесплодия –

использование спермы донора, в результате чего увеличивается процент мужчин, воспитывающих генетически чужих детей.

Несмотря на большие успехи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), результативность ЭКО, оцениваемая по количеству живорожденных детей, за последние 10 лет практически не изменилась и составляет не более 30%, что стали связывать с отсутствием лечения мужского бесплодия и подготовки мужчин к ВРТ. Учитывая спад рождаемости и прогрессирующее мужское бесплодие, крайне важно пересмотреть подходы не только к диагностике, но и лечению мужского бесплодия, в том числе его тяжелых форм, неадек-

ватная терапия которых нередко заканчивается несколькими неудачными попытками ЭКО и применением в конечном итоге спермы донора.

## **Мужское бесплодие: классификация, причины, подходы к лечению**

Выделяют три типа мужского бесплодия: обструктивное, подлежащее хирургическому лечению (38%), эякуляторное (2%) и необструктивное, связанное с нарушением сперматогенеза (60%). К основным причинам, приводящим к необструктивному бесплодию, относятся гипогонадотропный гипогонадизм, генетические аномалии, варикоцеле, крипторхизм, травмы, опухоли, перекрут яичка, перенесенный орхит, воздействие лекарственных препаратов и гонадотоксиков. Гипогонадотропный гипогонадизм встречается в рамках синдрома Каллмана, гемохроматоза, синдрома Барде – Бидля, синдрома Прадера – Вилли, семейной церебральной атаксии, гиперпролактинемии, при опухолях гипофиза и гипоталамуса, туберкулезе, грибковых инфекциях,



при применении опиатов и психотропных средств, при ожирении, хронических соматических заболеваниях, после хирургических вмешательств на головном мозге или лучевой терапии [1]. Различают несколько типов изменений в спермограмме: снижение общего количества сперматозоидов – олигозооспермия, нарушение их подвижности – астенозооспермия, изменение морфологии сперматозоидов – тератозооспермия. Однако чаще всего в клинической практике встречается коморбидная патология – олигоастенотератозооспермия (ОАТ), которая признана самой частой причиной мужского бесплодия [2]. Выявление и устранение причин мужского бесплодия может дать возможность многим парам восстановить фертильность и не прибегать к ВРТ. Несмотря на все возможности диагностики, в 25% случаев мы не можем выявить причину изменений в спермограмме; такие случаи относят к идиопатическому бесплодию и назначают неспецифическое лечение. Спектр схем эмпирической терапии достаточно широк, но ни одна из них не показала эффективности в рандомизированных исследованиях. К наиболее распространенным вариантам эмпирической терапии относят назначение антиэстрогенов, витаминов-антиоксидантов, ингибиторов ароматазы, L-карнитина, цинка. Любая терапия должна продолжаться не менее 3–6 месяцев, так как полный цикл сперматогенеза занимает 72 дня [3]. Поскольку лечение длительно, а эффективность его недостаточно высока, многие пары предпочитают воспользоваться ЭКО. Для бесплодных пар с неудовлетворительными показателями спермограммы супруга или имевшим неудачные попытки ЭКО сегодня предлагается интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ИКСИ). Морфологические характеристики сперматозоидов считаются основным фактором, позволяющим предсказать исход внутриматочной инсеминации или ЭКО. Однако доля сперматозоидов

с нормальной морфологией в нативной сперме или даже после отделения фракции с наибольшей подвижностью не влияет на исход ИКСИ [4].

Высказано предположение, что использование сперматозоида с «невидимыми повреждениями» может привести к неудаче попытки ИКСИ, нарушению эмбрионального развития, низкой вероятности наступления беременности. Таким повреждением считается нарушение целостности ДНК сперматозоида – фрагментация [5]. Влияние нарушения целостности ДНК сперматозоидов на исходы ИКСИ изучалось с использованием различных методик. При этом были получены противоречивые результаты. Одни авторы выявили четкую отрицательную взаимосвязь между долей сперматозоидов с фрагментированным ДНК и их оплодотворяющей способностью в цикле ИКСИ. Другие исследователи не обнаружили такую зависимость, но отметили низкую вероятность наступления беременности после переноса эмбрионов [6, 7]. Такие двойственные результаты можно объяснить тем, что фрагментация ДНК во всех этих исследованиях изучалась в общем пуле сперматозоидов (как морфологически нормальных, так и измененных). Для ИКСИ всегда отбирается только морфологически нормальный сперматозоид. Оказалось, что даже в таких хорошо подвижных и морфологически нормальных при обычной микроскопии сперматозоидах может быть фрагментированная ДНК. Этот факт крайне важен, поскольку даже у субфертильных пациентов с пограничными и нормальными показателями спермограммы фрагментация ДНК определялась в 25% случаев [8]. При этом ни у кого из фертильных мужчин группы контроля в морфологически нормальных сперматозоидах фрагментация ДНК не выявлена. Длительное время подготовке мужчин к процедуре ЭКО и ИКСИ не уделялось достаточно внимания, и, возможно, улучшение качества сперматозоидов позволит не толь-

ко повысить результативность ВРТ, но и в ряде случаев получить естественную беременность, что мы нередко наблюдаем в результате подготовки мужчины к ВРТ.

### Цикл развития зародышевых клеток сперматогенного эпителия

В последнее десятилетие сделаны ключевые открытия в понимании сложного процесса регуляции развития сперматогенных клеток. Раскрытие основных механизмов действия гормонов на зародышевые клетки сперматогенного эпителия дает ключ к лечению мужского бесплодия. Большая часть данных получена при изучении приматов, и, хотя их нельзя полностью экстраполировать на человека, однозначно существует межвидовая общность в регуляции основных биологических процессов [9]. Так, в середине 1970-х гг. в исследованиях на приматах была определена важнейшая роль тестостерона для сперматогенеза. В последнее десятилетие определена не менее важная роль фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), хотя ранее однозначного мнения о его необходимости в постнатальном периоде не было.

Для лучшего понимания предложенных нами терапевтических подходов необходимо рассмотреть схему развития зародышевых клеток сперматогенного эпителия, находящуюся под контролем ФСГ и тестостерона.

Зародышевые клетки проходят последовательно митотическое и мейотическое деление, в процессе которых происходит дупликация, репарация и сегрегация ДНК в 4-фазном клеточном цикле. Во время клеточного цикла сперматогонии растут в фазе G1, синтезируют ДНК в фазе S, подготавливаются к митозу в фазе G2 и проходят митоз и мейоз в M-фазе (состоит из 4 подфаз: профазы, метафазы, анафазы и телофазы). В своем развитии сперматогонии проходят 2 мейотических деления. В профазе 1, метафазе 1 и телофазе 1 первого мейотического деления сперматоциты последовательно



Стимулирующая гормональная терапия при мужском бесплодии может применяться *in vivo* для достижения естественного оплодотворения или повышения результативности процедуры ЭКО, а также *in vitro* для повышения оплодотворяющей способности сперматозоидов.

## Урбология

превращаются в лептотеновые, зиготеновые и пахитеновые сперматоциты, а затем в диплотеновые клетки. Во время 2-го мейотического деления синтез ДНК не происходит, и в результате деления диплотеновых клеток образуется 4 гаплоидных зародышевых клетки, что знаменует окончание М-фазы [10]. В конце клеточного цикла у клетки есть два дальнейших пути развития: она может вступить в новый клеточный цикл или перейти в фазу покоя (G0). Например, клетки Сертоли в препубертате остаются в фазе G0. Клетка может находиться в фазе покоя неопределенно долгое время, прежде чем возобновит пролиферацию. Клеточный цикл может прерываться как на ключевых этапах развития (G1 и G2), так и в любую фазу клеточного цикла. Для прохождения нормального клеточного цикла необходимо присутствие определенных внешних ростовых факторов, в отсутствие которых клетка переходит в фазу G0. При создании благоприятных условий клетка может возобновить клеточный цикл [11]. Недостаток или длительное отсутствие этих факторов препятствует переходу клетки в следующую фазу и запускает механизмы апоптоза, приводящие к ее гибели [12].

### Гормональная регуляция сперматогенеза

Процесс сперматогенеза запускается и регулируется гормонами гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГНРГ) выделяется в пуль-

сирующем ритме и воздействует на гипофиз, стимулируя секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ. Фолликулостимулирующий гормон воздействует на клетки Сертоли, лютеинизирующий – на клетки Лейдига. На зародышевых клетках рецепторы к тестостерону не обнаруживаются, и андрогены, секретлируемые клетками Лейдига, действуют через рецепторы на клетках Сертоли. Тестостерон, образующийся в клетках Лейдига, ингибин клеток Сертоли и эстрогены, получившиеся в результате ароматизации тестостерона, действуют на гипоталамус, регулируют секрецию гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи. У человека развитие сперматогоний, мейоз и процесс отделения сперматид от клеток Сертоли (спермиация) контролируются ФСГ и тестостероном [13].

Для сперматогенеза необходимы функциональные и соединительнотканые взаимосвязи между клетками Сертоли и клетками зародышевого эпителия. Сами зародышевые клетки не имеют рецепторов к гормонам, и эти субстанции оказывают свое биологическое действие на сперматогенез, связываясь с рецепторами, расположенными внутри или на поверхности клеток Сертоли. Для процесса спермиации необходимо наличие определенной популяции клеток Сертоли, которая формируется к пубертатному возрасту (11–13 лет) [14]. Численность популяции клеток Сертоли определяется в раннем постнатальном периоде и является важнейшей составляющей сперматогенеза во взрослом состоянии.

При старте сперматогенеза клетки Сертоли проходят стадию пролиферации, и многочисленными исследованиями *in vivo* и *in vitro* показано, что ФСГ является основным регулятором этого процесса. Известно, что популяция клеток Сертоли у взрослого мужчины неизменна и не зависит от колебаний уровня гормонов после пубертата. Тем не менее при изучении мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом выяснилось, что

клетки Сертоли сохраняют пролиферативную активность и могут приобретать черты, свойственные незрелым клеткам Сертоли [15].

Численность зародышевых клеток определяется балансом между их апоптозом и делением. В препубертате проходит ранняя волна апоптоза сперматогоний (обуславливающая гибель 70% сперматогоний), которая необходима для формирования правильного соотношения между клетками Сертоли и зародышевыми клетками [16]. Ранее предполагалось, что количество зародышевых клеток находится под контролем клеток Сертоли, однако при пересадке зародышевых клеток крысы в яичко бесплодного самца мыши оказалось, что зародышевые клетки сами, в отсутствие клеток Сертоли, осуществляют выбор времени и этапность протекания сперматогенеза [16].

Тестостерон вырабатывается в клетках Лейдига под действием ЛГ и оказывает биологическое действие на сперматогенез через андрогеновые рецепторы, расположенные на клетках Сертоли [17]. ФСГ оказывает свое действие через G-ассоциированные рецепторы к ФСГ, находящиеся на мембране клеток Сертоли. Взаимодействие ФСГ с рецептором клетки Сертоли активирует по меньшей мере 5 сигнальных путей, таких как циклический аденозинмонофосфат и протеинкиназа, MAP-киназа, кальций, фосфатидилинозитол-3-киназа и фосфорилаза A2 [18].

Под влиянием ФСГ в клетках Сертоли повышается активность ароматазы, способствующей конверсии андрогенов в эстрогены, а также вырабатываются ингибин и активин. Ингибин является важной составляющей обратной связи в регуляции секреции ФСГ. При изолированном поражении клеток Сертоли, возникающем после радио- или химиотерапии, дефицит ингибина сопровождается значительным повышением ФСГ, в то время как уровень ЛГ остается в пределах нормальных значений. ФСГ регулирует также количество андрогеновых рецеп-

**FERRING**

PHARMACEUTICALS



**Менопур®**  
МЕНОТРОПИН  
сбалансированный выбор



Менотропин – мочевой гонадотропный гликопротеин, обладающий фолликуло-стимулирующей (ФСГ) и лютеинизирующей (ЛГ) активностью 75 МЕ в соотношении 1:1.

У женщин применяется для стимуляции роста фолликулов. По результатам многочисленных международных исследований Менопур обеспечивает высокое качество эмбрионов, хорошую подготовку эндометрия к имплантации, большое число родов живого плода.

Высокая степень очистки, доступность, простота и безопасность применения, подтвержденная 40-летней практикой использования, делают Менопур препаратом выбора для программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

У мужчин применяется для стимуляции сперматогенеза при азооспермии или олигоастеноспермии, обусловленных первичным или вторичным гипогонадизмом (в сочетании с терапией чХГ).

**Хорагон®**  
Хорионический гонадотропин



Препарат человеческого хорионического гонадотропина (чХГ).

Имеет свойства лютеинизирующего гормона (ЛГ) передней доли гипофиза, однако обладает более выраженным действием вследствие продолжительного периода полувыведения (29–30 часов).

У женщин препарат вызывает овуляцию и стимулирует синтез эстрогенов и прогестерона.

У мужчин – стимулирует сперматогенез и продукцию половых стероидов (тестостерона, 17ОН-прогестерона, эстрадиола).

Применяется у женщин в программах ВРТ, у мужчин – при задержке полового развития, гипогонадотропном гипогонадизме, крипторхизме.

**Декапептил®**  
Трипторелин



Трипторелина ацетат – синтетический аналог гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). В отличие от природного ГнРГ имеет более выраженное сродство к рецепторам ГнРГ и более продолжительный период полураспада. Сразу после введения трипторелин вызывает повышение уровня ФСГ и ЛГ в крови, что приводит к кратковременному повышению концентрации половых гормонов. Продолжительная стимуляция гипофиза (при постоянной концентрации трипторелина в крови) приводит к блокаде гонадотропной функции. Результатом этого является снижение уровня половых гормонов в крови до посткастрационного или менопаузного уровня.

Описанный механизм действия является обратимым.

В дозе 0,1 мг/мл используется при лечении бесплодия с применением ВРТ для контроля индукции овуляции. В дозе 3,75 мг/мл применяется для лечения эндометриоза, миомы матки, а также при лечении гормонозависимого рака предстательной железы у мужчин.

ООО «Ферринг Фармасетикалз», 115054, Москва, Космодамианская наб., д. 52, стр. 4.

Тел.: (495) 287-03-42, [www.ferring.ru](http://www.ferring.ru)

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Рег.удост.:Менепур - П№015764\01-28.07.11, Декапептил - ПН 013581/01 от 24.03.09, Хорагон - ПН 012469/01-2000-180211



Хорионический гонадотропин (препарат Хорагон), секретируемый плацентой, получают из мочи беременных женщин и используют для восполнения дефицита лютеинизирующего гормона и повышения содержания внутритестикулярного тестостерона.

торов и андроген-связывающего глобулина, что крайне важно для регуляции сперматогенеза [19]. ФСГ необходим для поддержания высокой локальной концентрации андрогенов в семенных канальцах [20]. Блокада рецепторов к ФСГ у взрослых макак-резус приводит к бесплодию. Бионейтрализация циркулирующего человеческого ФСГ снижала качество и количество сперматозоидов [21].

В течение всего периода сперматогенеза гаметы получают питание от клеток Сертоли, которые располагаются в пространстве от базальной мембраны до просвета семенного канальца. Клетки Сертоли секретируют необходимые электролиты и жидкость под действием ФСГ и тестостерона.

Во взрослом состоянии ФСГ необходим для прогрессии прелептотеновых сперматозоидов и частично – пахитеновых. Острый дефицит ФСГ приводит к снижению количества прелептотеновых сперматозоидов даже в присутствии нормального уровня андрогенов. ФСГ принимает участие в спермиогенезе, вероятно, регулируя степень адгезии между клетками Сертоли и сперматидами [22]. Показано, что после нейтрализации ФСГ прекращается выделение спермы, что свидетельствует о роли ФСГ в спермиогенезе [23]. Тестостерон частично обеспечивает созревание сперматозоидов, тем не менее он играет важнейшую роль в превращении округлых сперматид в удлиняющиеся. При культивации семенных канальцев человека в средах, лишенных ФСГ, отмечено существенное усиление

фрагментации ДНК в первичных сперматозоидных и удлиняющихся/удлиненных сперматидях, что связывают с активацией апоптоза [24]. Острый дефицит ФСГ на животных моделях запускает процесс апоптоза сперматогоний [25].

Сегодня доказано, что ФСГ и тестостерон действуют как антиапоптотические факторы, регулируя каскад реакций, приводящий к активации генов апоптоза, в значительно меньшей степени эти гормоны регулируют пролиферацию. ФСГ способствует устранению апоптотических изменений в структуре сперматозоидов, вызванных микробной инфекцией, и повышает оплодотворяющий потенциал сперматозоидов [26].

### Гормональная терапия мужского бесплодия

Нарушение тонкого гормонального баланса является одной из причин мужского бесплодия, поэтому именно стимулирующая гормональная терапия может рассматриваться как патогенетический подход к лечению. Она может применяться *in vivo* для достижения естественного оплодотворения или повышения результативности процедуры ЭКО, а также *in vitro* для повышения оплодотворяющей способности сперматозоидов.

ЛГ и ФСГ относятся к гипофизарным гонадотропинам, третьим гонадотропином является хорионический гонадотропин (ХГЧ), секретируемый плацентой. ХГЧ близок по структуре к ЛГ и взаимодействует с тем же рецептором на клетках Лейдига. Поскольку гонадотропины играют ключевую роль в инициации сперматогенеза, их пытаются применять для лечения различных форм мужского бесплодия.

ХГЧ получают из мочи беременных женщин и используют для восполнения дефицита ЛГ и повышения содержания внутритестикулярного тестостерона. Менопаузальный гонадотропин получают из мочи женщин в постменопаузе, он обладает одновременно ЛГ- и ФСГ-активностью. Существуют также очищенный мочевой и рекомбинантный ФСГ [27].

До недавнего времени полагали, что повышения интратестикулярной концентрации тестостерона при помощи препаратов хорионического гонадотропина достаточно для того, чтобы качественно восстановить сперматогенез у взрослых. Оказалось, что такой подход не всегда дает ожидаемый результат. При длительном дефиците как ФСГ, так и тестостерона введение только ФСГ не восстанавливает полный цикл сперматогенеза, хотя и несколько повышает количество сперматогоний и влияет на все зародышевые клетки до стадии пахитеновых сперматозоидов. Тем не менее даже при наличии незначительного (ниже нормы) уровня тестостерона происходит восстановление сперматогоний, то есть для осуществления ФСГ своей функции необходимо присутствие хотя бы небольшого количества тестостерона.

Давно известна эффективность терапии препаратами ФСГ при гипогонадотропном гипогонадизме и изолированном дефиците ФСГ. При этих состояниях терапия ФСГ или ФСГ совместно с ЛГ позволяет получить нормальную спермограмму даже при исходной азооспермии [28]. Лечение пациентов с олигоастенотератозооспермией препаратами ЛГ и ФСГ повышает вероятность наступления беременности в цикле ЭКО и ИКСИ на 47,2%, при этом параметры спермограммы на фоне терапии практически не меняются [29].

В нашей практике мы используем следующие схемы применения стимулирующей терапии при лечении гипогонадотропного гипогонадизма, а также подготовки мужчин к ВРТ: препараты ХГЧ (Хорагон) в дозе 1500 ЕД 2–3 раза в неделю или в дозе 5000 ЕД 1 раз в неделю в течение 2–3 месяцев с последующим присоединением препаратов ФСГ (Менопур) – 75–150 ЕД 3 раза в неделю. Продолжительность лечения составляет от 3 до 12–18 месяцев. У большинства пациентов такая терапия позволяет достичь наступления спонтанной беременности или повышает результативность ВРТ. ☺



Департамент здравоохранения Томской области

Кафедра урологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Томское региональное отделение Российского общества урологов

# II Конгресс урологов Сибири

**Томск**  
25-26 апреля 2013 г.

г. Томск, Театр юного зрителя, пер. Нахановича, 4.

## Основные темы конгресса:

- Организационные вопросы урологии
- Мочекаменная болезнь
- ДГПЖ
- Воспалительные заболевания
- Урогинекология
- Детская урология-андрология
- Репродуктология
- Нейроурология
- Сексология
- Онкоурология

В работе конференции примут участие ведущие специалисты в области урологии Сибирского федерального округа и европейской части Российской Федерации. Во время работы конгресса планируется проведение пленарных, сателлитных заседаний, конкурса молодых ученых и медицинской выставки.

Организационный взнос за участие в конференции составляет 1500 рублей.

Студенты, интерны, ординаторы и члены Томского регионального отделения РОУ освобождаются от уплаты оргвзноса при предоставлении соответствующего документа.

Будет издан сборник трудов конференции. Доклады ведущих специалистов публикуются полностью. Тезисы принимаются **до 4 марта 2013 г. по e-mail: vsbosh@mail.ru.**

## АДРЕС И КОНТАКТНЫЕ ЛИЦА ОРГКОМИТЕТА:

Гудков Александр Владимирович т/ф 8 (3822) 419851, e-mail: avgudkov51@yandex.ru

Бощенко Вячеслав Семенович т.р. (3822) 417578, моб. 89234261777, e-mail: vsbosh@mail.ru

Царева Анна Викторовна моб.89138554870, e-mail: docann81@mail.ru

По вопросам размещения стендов, оплаты участия, питания, банкета, бронирования гостиниц, авиа- и железнодорожных билетов, организации трансфера просьба обращаться к техническому организатору и партнеру конгресса:

Филиал ЗАО «Нико Тур» в г. Новосибирск

Контактное лицо: Кундик Екатерина, тел. (383) 249-40-25, e-mail: kundik@nicko.ru



# «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть первая: метаболическая невропатия – легко диагностировать, трудно лечить

К.м.н., проф. Л.О. ВОРСЛОВ, д.м.н., проф. С.Ю. КАЛИНЧЕНКО,  
И.В. ГАДЗИЕВА

*В статье обосновывается необходимость проведения комплексной метаболической терапии, основанной на понимании патогенетических механизмов клеточного старения и развития основных болезней цивилизации: ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа. Метаболическая терапия включает в себя гормональную терапию, поддержание физиологического уровня витамина D, а также терапию полиненасыщенными жирными кислотами омега-3 и тиоктовой кислотой, обладающей выраженным антиоксидантным эффектом. Обсуждаются возможности тиоктовой кислоты в лечении и профилактике вегетативной невропатии, неизбежно развивающейся при физиологическом старении.*

С конца XIX – начала XX века заболеванием, связанным с эндокринно-метаболическими нарушениями в организме, в медицинском сообществе стало уделяться все больше внимания. Так, А. Bouchardat в 1875 г. описал взаимосвязь между ожирением и сахарным диабетом, Е. Neubauer в 1910 г. обнаружил взаимосвязь артериальной гипертензии и гипергликемии. В 1922 г. Г.Ф. Ланг обратил внимание на коморбидность таких патологий, как гипертензивная болезнь, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, ожирение, нарушения липидного и пуринового обмена [1]. Впервые предположение о роли инсулино-

резистентности в патогенезе сахарного диабета и артериальной гипертензии было высказано в 1988 г., когда G. Reaven предложил термин «синдром X» или «синдром инсулинорезистентности», включавший в себя:

- инсулинорезистентность;
- нарушение толерантности к глюкозе и гиперинсулинемию;
- повышение холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, снижение липопротеидов высокой плотности;
- артериальную гипертензию.

Стоит отметить, что G. Reaven выделил среди симптомов, составляющих метаболический

синдром, именно инсулинорезистентность как ведущее звено в патогенезе сахарного диабета, артериальной гипертензии и, как выяснилось со временем, многих других патологических состояний. В 1989 г. N. Kaplan ввел, на наш взгляд, более точно отражающий суть проблемы термин «смертельный квартет», или «метаболический синдром», объединив:

- андронное ожирение;
- нарушение толерантности к глюкозе;
- гиперинсулинемию;
- артериальную гипертензию.

Основываясь на понимании патогенетических механизмов клеточного старения и развития основных болезней цивилизации: ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа, мы сформулировали концепцию «квартета здоровья» – комплексной метаболической терапии. Понятие «метаболическая терапия» подразумевает лечение, направленное в первую очередь на поддержание или восстановление клетки как наименьшей единицы живого, ее физиологических функций, структуры тканей и организма в целом. Термин «метаболическая» подчеркивает характер терапии, направ-



ленной на восстановление гормонально-биохимического фона, соответствующего 30–35-летнему возрасту пациента.

«Квартет здоровья» включает в себя гормональную терапию (прежде всего заместительную гормональную терапию половыми гормонами при гипогонадизме), поддержание физиологического уровня витамина D и терапию незаменимыми жирными кислотами: омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) и тиоктовой (альфа-липовой) кислотой. Каждый компонент «квартета здоровья» обоснован и одинаково важен. В настоящее время в современной литературе активно обсуждается заместительная гормональная терапия, терапия андрогенами, препаратами омега-3 ПНЖК, растет интерес к коррекции дефицита (гиповитаминоза) витамина D. Между тем антиоксидантная терапия препаратами тиоктовой кислоты или вообще не рассматривается, или обсуждается только в связи с назначением при алкогольной или диабетической невропатии. Именно поэтому начать рассмотрение «квартета здоровья» мы решили с тиоктовой кислоты как одной из составляющих метаболической терапии.

### Тиоктовая кислота как составляющая «квартета здоровья»

Тиоктовая кислота состоит из 8 атомов углерода и двух атомов серы (рис. 1) [2]. Тиоктовая кислота была выделена в клетках аэробов и изначально носила название «витамин N», что подчеркивало ее незаменимость и важность для функции нервной ткани (витамины – незаменимые вещества, поступающие с пищей, N – «невро»). Однако витамином она не является по химической структуре, к тому же в небольшом количестве образуется в организме (показана способность *E. coli* к синтезу этой кислоты), что не позволяет отнести ее к «абсолютно» незаменимым жирным кислотам. Тем не менее стоит отметить крайне низкое ее содержание в продуктах питания

(табл. 1) [3]. Следует подчеркнуть, что тиоктовая кислота является:

1. Коферментом как минимум двух дегидрогеназных комплексов цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса).
2. Необходимым компонентом в рецикле основных антиоксидантов, таких как витамин E, глутатион, убихинон (коэнзим Q<sub>10</sub>).
3. Веществом, непосредственно обладающим собственной антиоксидантной активностью.
4. Веществом, обладающим липотропной активностью: способствует образованию коэнзима A, облегчает перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в митохондриальный матрикс, ускоряя окисление жирных кислот и способствуя снижению липидов в плазме крови.

Ключевое значение дефицита именно тиоктовой кислоты как кофермента доказано экспериментально в проведенных исследованиях и теоретически обосновано [2–4]. Дефицит возникает из-за того, что актуальный для других коферментов (витамины группы B, пантотеновая кислота) алиментарный способ поступления необходимых доз тиоктовой кислоты невозможен: содержание этой кислоты в продуктах питания крайне мало (табл. 1). Так, больше всего тиоктовой кислоты содержится в гепатоцитах млекопитающих – концентрация в говяжьей печени составляет 10 мг/30 г. В то же время в условиях окислительного стресса отмечается повышенный расход тиоктовой кислоты, и ее суточная потребность для взрослого человека достигает 200–300 мг/сут.

Таблица 1. Содержание тиоктовой кислоты в продуктах

Пищевые продукты	Содержание тиоктовой кислоты, мкг/кг
Субпродукты (печень, почки, сердце)	Более 1000
Молоко	900
Говядина	725
Рис	220
Капуста белокочанная	115

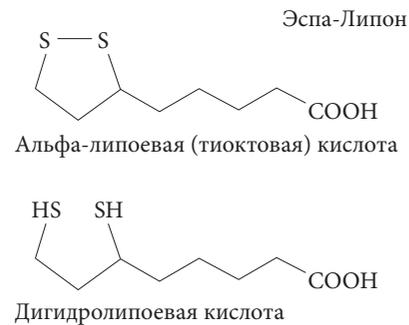


Рис. 1. Молекула альфа-липовой (тиоктовой) и дигидролиповой кислоты

Тиоктовая кислота – самый эффективный из всех известных антиоксидантов, но ее терапевтическая ценность недооценена, а показания к назначению необоснованно сужены. «Классически» показаниями к назначению препаратов тиоктовой кислоты считаются диабетическая полиневропатия и, отчасти, хроническая неврологическая боль различной локализации и патогенеза, широко освещенные в опубликованных данных нескольких крупных и фундаментальных рандомизированных клинических исследований [5, 6]. Между тем, исходя из представлений о биохимических свойствах тиоктовой кислоты (табл. 2), истории ее изучения и доказанной эффективности в лечении, в том числе невропатии любой этиологии, показания к ее применению должны быть значительно расширены. Кроме того, тиоктовая кислота является не только универсальным антиоксидантом, но и повышает эффективность любой другой терапии.



## Роль окислительного стресса в старении организма

Многие тысячелетия человечество задается одними и теми же вопросами. Почему человек стареет? Можно ли замедлить этот процесс? Почему одни люди уже в 40 лет больны и некрасивы, а другие здоровы и привлекательны даже в 70? На сегодняшний день предложено множество теорий старения, выявлены различные пагубные процессы, со временем развивающиеся в организме, и разработаны методы их торможения. Одной из основных гипотез старения является теория свободных радикалов [7].

Свободные радикалы – нестабильные атомы и соединения, действующие как агрессивные окислители и в результате повреждающие жизненно важные структуры организма, – образуются при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды (экология, курение, токсины). Кроме того, выработка свободных радикалов растет при инсулинорезистентности, повышении уровня сахара в крови, ожирении, возрастном снижении половых гормонов как у мужчин, так и у женщин. Окислительный стресс – несостоятельность антиоксидантной системы

организма – неизбежно возникает при нарастающем поступлении и/или нарастающем образовании *in vivo* свободных радикалов и преобладании окислительных реакций над восстановительными. Образование свободных радикалов и свободнорадикальные реакции – физиологический процесс, неизбежно приобретающий патофизиологические черты с течением жизни человека. Физиологичность заключается в том, что некоторые свободные радикалы (активные формы кислорода, перекиси) закономерно образуются при окислении жирных кислот как энергетического субстрата и в норме нейтрализуются антиоксидантной системой; при перекисном окислении липидов – необходимом процессе в обновлении фосфолипидных клеточных мембран; при индуцированном локальном окислительном стрессе (при контакте иммунокомпетентных клеток с антигеном с целью его разрушения). Физиологичность прекращается при лавинообразном нарастании окислительных процессов. Рассмотрим лишь несколько классических примеров «патофизиологического перехода»:

- Инсулинорезистентность. Невозможность использования глю-

козы как субстрата для выработки аденозинтрифосфата (АТФ) в инсулинзависимых тканях (печень, мышцы), переход исключительно на окисление жирных кислот (увеличение образования свободных радикалов), неминуемое ожирение, нарастание инсулинорезистентности, концентрации свободных жирных кислот (тоже имеющих свободнорадикальную активность) – истощение антиоксидантной системы.

- Гипергликемия, так называемая «глюкозотоксичность». Усиленное гликирование не что иное, как окисление субстратов глюкозой (выступает как свободный радикал плюс инактивация ферментов).
- Физиологическое старение. Неизбежная кумуляция (накопление) свободных радикалов и эффект накопления мутаций в течение жизни наряду с «дисфункцией транскрипции генов» на фоне гипогонадизма (андрогадный дефицит у мужчин и женщин, постменопауза) – прогрессивное нарастание окислительного стресса.

Таким образом, окислительный стресс следует рассматривать как неизбежный для каждого человека процесс – основную причину старения и возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе доброкачественных и злокачественных опухолей.

## Окислительный стресс как причина невропатии

Невропатия – это дистрофически-дегенеративные изменения нервной ткани, развивающиеся вследствие различных процессов, в том числе старения, приводящие к нарушению функции центральной, периферической чувствительной, двигательной и вегетативной нервной системы и гармоничной работы всех органов и систем. Это связано с тем, что невропатия затрагивает всю нервную ткань, включая рецепторы – сложные образования нервной ткани, обеспечивающие взаимодействие всех органов и систем [4]. Несмотря

Таблица 2. Основные эффекты тиоктовой кислоты

Известные эффекты тиоктовой кислоты	Область терапевтического применения
Улучшение углеводного обмена	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Инсулинорезистентность</li> <li>■ Сахарный диабет 2 типа, независимо от тяжести течения и степени компенсации</li> </ul>
Липотропное и антиоксидантное действие	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Дислипидемия и атеросклероз (профилактика и лечение)</li> <li>■ Заболевания печени любой этиологии (гепатиты, цирроз печени, алкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит)</li> </ul>
Антиоксидантное действие	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Гемолитические анемии</li> <li>■ Пожилой возраст</li> <li>■ Хронический стресс</li> <li>■ Избыточный радиационный фон</li> <li>■ Тяжелые инфекции</li> <li>■ Полиневропатии любой этиологии (диабетическая, алкогольная, токсическая, травматическая и др.)</li> <li>■ Различные отравления (тяжелыми металлами, мышьяком, фосфорорганическими соединениями, цианидами, этанолом, ототоксическими и химиотерапевтическими препаратами)</li> </ul>

# ЭСПА-ЛИПОН

Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота



## Всё в наших руках!



- ✓ доза таблетки 600 мг соответствует терапевтической\*\*\*
- ✓ раствор в виде этилендиаминовой соли альфа-липоевой кислоты имеет доказанный эффект при клиническом применении\*\*\*\*
- ✓ привлекательные фармакоэкономические показатели

## Алкогольная полинейропатия\* Диабетическая полинейропатия\*\*



\* исследования ALADIN, ALADIN III, SYDNEY и NATHAN II

\*\* Министерство Здравоохранения РФ утвердило в стандартах лечения наркологических больных приказом №140 от 28 апреля 1998 года применение альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты

\*\*\* Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis. Diabetic Medicine 2004; 21:114-21

Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial, Diabetes Care, 2006 Nov;29(11):2365-70.

\*\*\*\* Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии М.И. Балаболкин, Э.Р.Хасанова, А.М.Мкртумян, В.М.Креминская, «Клиническая фармакология и терапия», 1998, т.7, №2

Реклама

**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)



Рис. 2. Клинические проявления невропатии

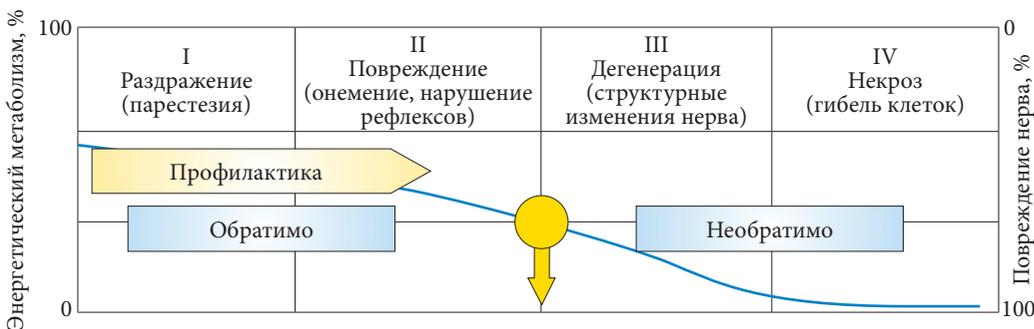


Рис. 3. Стадии полиневропатии

на причину, патогенез невропатии всегда обусловлен двумя процессами: нарушением энергетического обмена и окислительным стрессом [2]. Можно выделить несколько характерных особенностей нервной ткани. Во-первых, обновление нервных волокон невозможно, несмотря на то что возможность деления у нервных клеток существует. В противном случае неизбежны прерывания в проведении импульса во время апоптоза и паузы, до возникновения новой дифференцированной клетки. Во-вторых, нервная ткань инсулиннезависима. Глюкоза (единственный субстрат для синтеза АТФ в нервной ткани) проникает в клетки по градиенту концентраций без участия инсулина и включается в цикл Кребса. В ферментных системах последнего выделяют два «слабых звена»: пируватдегидро-

геназный и кетоглутаратдегидрогеназный комплексы, нарушение работы которых может привести к остановке работы цикла Кребса. Оба они очень схожи между собой и состоят из трех ферментов, пяти коферментов (коэнзимы) и одного кофактора ( $Mg^{+}$ ). Коферментами катализируемых реакций являются витамины  $B_1$ ,  $B_6$ , пантотеновая кислота, никотинамид и тиоктовая кислота. Дефицит коферментов может привести к указанной остановке работы цикла трикарбоновых кислот, которая губительна для нервной клетки: прекращение выработки АТФ (энергетический голод), накопление конечных продуктов окисления глюкозы, активация гликирования внутриклеточных ферментов (глюкоза постоянно поступает в клетку – простая диффузия, тем более катастрофическая при гиперглике-

мии), накопление осмотически активных компонентов – глюкоза в отсутствие переработки трансформируется в сорбитол. Начинается гидратация клеток, которая вкуче с энергетическим голодом и окислительным стрессом приводит к гибели нервной клетки. Учитывая «тропность» окислительного стресса к нервной ткани, роль которой переоценить невозможно, в задачи врача любой специальности должна входить не только тщательная диагностика проявлений невропатии (рис. 2), но и активное лечение невропатии препаратами тиоктовой кислоты. В связи с тем что профилактика невропатии наиболее эффективна до развития симптомов, терапия препаратами тиоктовой кислоты, как одним из компонентов «квартета здоровья», должна начинаться как можно раньше (рис. 3). Особое внимание следует уделять выявлению и профилактике вегетативной невропатии, которая проявляется клинически значительно раньше периферической и которую, исходя из вышесказанного, можно рассматривать как метаболическую невропатию. Вегетативная невропатия развивается неизбежно (так как она всегда имеет место при физиологическом старении) и парадоксально игнорируется во врачебной практике.

## Заключение

Противостояние «смертельному квартету» необходимо начинать до появления первых клинических проявлений – в этом заключается идеология профилактической медицины. Особенно это актуально для профилактики невропатии, которая наиболее эффективна до развития симптомов. Известно, что невропатия развивается в результате двух процессов: нарушения энергетического обмена и окислительного стресса. В этой связи следует не только тщательно диагностировать проявления невропатии, но и активно лечить невропатию препаратами тиоктовой кислоты – самым эффективным из всех известных антиоксидантов. ☺



Уральский федеральный округ  
Полномочный представитель  
Президента России



Правительство  
Свердловской  
области



Законодательное  
собрание  
Свердловской области



# Евразийский конгресс Медицина, фармация и общественное здоровье 2013

с международным участием  
г. Екатеринбург, 21-23 мая 2013 года,  
ЦМТЕ, ул. Куйбышева, 44

С 21 по 23 мая 2013 года, на границе Европы и Азии, в г. Екатеринбурге состоится

**Евразийский Конгресс с международным участием**  
**«Медицина, фармация и общественное здоровье-2013»**,  
который соберет на дискуссионной площадке специалистов,  
занимающихся вопросами охраны здоровья человека.

**Цель Конгресса** – обсуждение проблем, связанных с научно-практической деятельностью в сфере сохранения и укрепления здоровья общества, организации медицинской помощи, лекарственного обеспечения и совершенствования межведомственного взаимодействия.

## НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА

### I. Актуальные вопросы применения лекарственных средств в:

- акушерстве и гинекологии
- онкологии
- аллергологии
- офтальмологии
- вакцинопрофилактике
- педиатрии и неонатологии
- гастроэнтерологии
- пульмонологии
- дерматовенерологии
- реаниматологии и анестезиологии
- иммунологии
- репродуктологии
- кардиологии
- стоматологии
- косметологии
- терапии
- неврологии и психиатрии
- урологии
- нефрологии
- эндокринологии

### II. Фармация и общественное здоровье:

- Актуальные вопросы законодательства в области надлежащей фармацевтической практики.
- Современные достижения экспериментальной и клинической фармакологии, фармацевтической химии и технологии.

## Интеграция наук во имя человека

Информационная поддержка



группа компаний  
**ММ Форум**

Оператор форума

Группа компаний «ММ Форум» (ООО «ММ») — организатор  
крупномасштабных мероприятий в сфере здравоохранения на Урале  
Телефон: (343) 348-61-74, 348-45-81  
E-mail: med@ymama.ru



# Современные аспекты применения иммуномодуляторов в урологической практике

К.м.н. М.Н. ШАТОХИН, д.м.н., проф. О.В. ТЕОДОРОВИЧ, С.Н. ЧИРКОВ

*В статье обсуждается необходимость комплексного лечения хронических инфекционно-воспалительных процессов, которое должно включать как этиотропные химиотерапевтические средства, направленные на элиминацию возбудителя, так и иммуномодулирующие препараты, назначаемые с целью нормализации функционального состояния иммунной системы больного человека. При выборе иммуностропных лекарственных средств рекомендуется отдавать предпочтение иммуномодуляторам, способным корректировать активность иммунной системы в зависимости от исходных значений, не проявляя при этом избыточного стимулирующего или супрессорного воздействия на иммунитет. Одним из таких препаратов является Галавит®, который обладает иммуномодулирующими, противовоспалительными, антиоксидантными свойствами. В клинических исследованиях подтверждена эффективность и безопасность использования Галавита в составе комплексной терапии урогенитальных инфекций, а также комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы.*

## Введение

Одной из наиболее актуальных проблем современной урологии являются инфекции мочеполовой системы. На долю инфекций мочевыводящих путей приходится около 40% случаев в структуре госпитальных инфекционных заболеваний и около 70% случаев в амбулаторной практике [1–8]. Необходимо отметить, что в настоящее время прослеживается отчетливая тенденция к увеличению доли мочеполовых инфекций, вызываемых ассоциацией условно-патогенных или оппортунистических микроорганизмов, характеризующихся множественной резистентностью к традиционным

антибиотикам и атипичными биологическими свойствами [3]. Как правило, такие заболевания отличаются вялым, рецидивирующим течением. Они трудно поддаются лечению антибиотиками и другими химиотерапевтическими препаратами [4].

Упорно рецидивирующие мочеполовые инфекции у женщин в возрасте от 35 до 65 лет встречаются в 35% случаев. При этом наиболее частой патологией является цистит. В течение жизни 25–35% женщин испытывают хотя бы один эпизод учащенного мочеиспускания в сочетании с болями над лоном и жжением в области мочеиспускательного канала [9].

У мужчин наиболее распространенным инфекционно-воспалительным заболеванием мочеполовой сферы остается хронический простатит. По сводным данным зарубежных авторов [10–12], заболеваемость хроническим простатитом варьирует от 35 до 98%, хотя доказанная распространенность составляет лишь около 11%, что связано с отсутствием четких клинико-лабораторных критериев болезни и обилием субъективных жалоб. При этом в последнее время отмечается увеличение среди пациентов с хроническим простатитом доли мужчин молодого и среднего возраста. На сегодняшний день почти в 80% случаев заболевание выявляется в возрасте 20–40 лет, то есть в период наибольшей трудовой и репродуктивной активности, что, безусловно, повышает его социальную значимость [13–16].

Не менее значимой для медицины проблемой является такая инфекционно-воспалительная патология мочеполовой системы у лиц обоего пола, как генитальный герпес (ГГ). ГГ в настоящее время относится к наиболее распространенным заболеваниям, передаваемым половым путем. Частота генитального герпеса, регистрирующаяся в разных странах, значительно увеличилась за последние годы, что во многом связано с распространением бессимптомной и недиагностированной герпетической инфекции. По совре-



менным оценкам, в России число больных, обращающихся по поводу генитального герпеса, составляет около 15% от реальной частоты заболевания, а общее число больных, страдающих острыми и рецидивирующими формами генитального герпеса, может составлять около 8 млн человек. В целом у 90% взрослого населения в крови содержатся антитела к вирусу простого герпеса, при этом многие из них ни разу не перенесли клинически выраженного эпизода заболевания. Согласно данным исследователей, только 20% инфицированных вирусом простого герпеса имеют диагностированный генитальный герпес, 60% – нераспознанный симптоматический генитальный герпес (атипичную форму) и 20% – бессимптомный герпес. Бессимптомная форма представляет наибольшую эпидемиологическую угрозу, так как больные с бессимптомным генитальным герпесом чаще всего становятся источниками инфицирования, а беременные женщины – источником инфицирования ребенка. Герпетическая инфекция, наряду с цитомегаловирусной, является одним из главных тератогенных факторов, повышая частоту самопроизвольных аборт, преждевременных родов и рождения детей с патологией центральной нервной системы и внутренних органов. Кроме того, многочисленные исследования показали наличие связи между рецидивирующей герпесвирусной инфекцией и развитием онкологической патологии у женщин, что еще раз подчеркивает актуальность и социально-экономическую значимость данной проблемы. По мнению большинства исследователей, одной из главных причин роста заболеваемости инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовой системы и частоты хронизации урогенитальных инфекций является снижение иммунологической резистентности организма, позволяющее маловирулентным возбудителям проявлять свои патогенные свойства. В настоящее

время не вызывает сомнений, что иммунореактивность организма играет решающую роль на всех стадиях развития любой воспалительной реакции, в том числе возникающей в ответ на патологическую активность различных микроорганизмов [17]. Элиминация любого инфекционного возбудителя является результатом синергического взаимодействия защитных сил макроорганизма и антимикробных агентов. В этой связи становится понятной причина их малой эффективности при лечении хронических инфекционных процессов, особенно в тех случаях, когда патогенные микроорганизмы проявляют множественную, перекрестную антибиотикорезистентность. Именно поэтому применение только этиотропной терапии не позволяет в полной мере справиться с растущей заболеваемостью урогенитальными инфекциями и снизить частоту их рецидивирования и хронизации. Очевидно, что лечение хронических инфекционно-воспалительных процессов должно быть комплексным и включать как этиотропные химиотерапевтические средства, направленные на элиминацию возбудителя, так и иммуномодулирующие средства, назначаемые с целью нормализации функциональной активности иммунной системы больного человека.

Несмотря на то что назначение иммуномодуляторов находится в компетенции иммунолога и требует изучения иммунологического статуса пациента, на практике, особенно в амбулаторном звене, такое исследование проводится достаточно редко по причине высокой стоимости и сложности интерпретации результатов. В соответствии с рекомендациями иммунологов показанием для назначения иммуномодуляторов в составе комплексной терапии является клиническая картина вторичного иммунодефицита, характеризующаяся наличием у пациента хронического, часто рецидивирующего инфекционно-воспалительного процесса, трудно поддающегося

традиционной фармакотерапии. При выборе иммуномодулирующих лекарственных средств следует отдавать предпочтение, прежде всего, так называемым «истинным» иммуномодуляторам – препаратам, способным корректировать активность иммунной системы в зависимости от исходных значений, не проявляя при этом избыточного стимулирующего или супрессорного воздействия на иммунитет [10].

На отечественном фармацевтическом рынке иммуномодулирующих лекарственных средств особый интерес вызывает препарат Галавит®, обладающий не только иммуномодулирующими и противовоспалительными, но и антиоксидантными свойствами. Механизм действия Галавита связан с его способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров). Кроме этого, Галавит® нормализует антителообразование, опосредованно стимулирует выработку эндогенных интерферонов (интерферон-альфа и интерферон-гамма). При воспалительных заболеваниях препарат обратимо на 6–8 часов ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6, других провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, уровень которых определяет степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации и уровень оксидантного стресса. Нормализация функционального состояния макрофагов приводит к восстановлению антигенпредставляющей и регулирующей функций макрофагов, снижению уровня аутоагрессии. Галавит® стимулирует активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям. Данный препарат доказал свою эффективность в лечении и профилактике различных инфекций бактериальной и вирус-

урология



ной этиологии. При применении Галавита побочные эффекты практически отсутствуют, за исключением редких случаев индивидуальной непереносимости.

К настоящему времени накоплен значительный материал экспериментального изучения эффективности Галавита в составе комплексной терапии урогенитальных инфекций.

### Изучение эффективности Галавита в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы

На базе Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко изучалась эффективность препарата Галавит® в лечении инфекций мочеполовой системы. В исследование включались пациенты с обострением хронического цистита (n = 10), хронического пиелонефрита (n = 10) и хронического простатита (n = 30) в возрасте 23–50 лет (средний возраст составил 32–34 года). Пациенты были разделены на две группы, характеристика которых приведена в таблице 1. Больные с обострением

хронического цистита и пиелонефрита равномерно распределялись по группам с учетом длительности анамнеза и выраженности клинических симптомов (табл. 2).

В 1-й группе (n = 25) помимо стандартной терапии назначался препарат Галавит® по следующей схеме: в/м по 100 мг/сут ежедневно – 5 инъекций, затем в/м по 100 мг/сут через день – еще 5 инъекций, затем суппозитории ректальные 1 раз в 3 сут – 10 суппозиторияев. Пациенты 2-й группы (n = 25) получали только стандартную терапию.

Оценку эффективности терапии урогенитальных инфекций проводили с учетом динамики данных субъективного (жалобы, общее самочувствие, показатели оценочных шкал выраженности симптомов хронического простатита (модифицированная Международная шкала оценки простатических симптомов (International Prostate Symptom Score, IPSS) и оценочная шкала мужской копулятивной функции (МКФ)) и объективного обследования (иммунограмма, трехстаканная проба мочи, пальцевое ректаль-

ное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, урофлоуметрия).

Проведенные исследования показали, что у пациентов с хроническим простатитом в 1-й группе купирование симптомов отмечено в 80% случаев, при этом выраженность клинической симптоматики по шкале IPSS уменьшалась на 12,5 баллов, а показатели урофлоуметрии улучшились у 9 пациентов. Во 2-й группе купирование симптомов наблюдалось в 53,3% случаев, симптоматика уменьшилась на 10,1 балла, а показатели урофлоуметрии улучшились только у 6 пациентов. Результаты анализов мочи и секрета предстательной железы свидетельствовали о более ранней нормализации показателей у пациентов основной (1-й) группы по сравнению с контрольной.

У больных хроническим циститом и пиелонефритом в 1-й группе отмечалось более раннее купирование клинических симптомов – на 5-е и 7-е сутки, а во 2-й группе – через 7 и 10 дней соответственно. В иммунологическом статусе у больных 1-й группы отмечалось повышение уровня CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов; изменения уровней иммуноглобулинов были незначительными для выбранного периода наблюдения. У больных 2-й группы изменение популяций лимфоцитов было менее выраженным.

Таким образом, результаты клинико-лабораторных и инструментальных исследований продемонстрировали высокую эффективность применения Галавита в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы.

### Изучение влияния Галавита на нормализацию иммунологических нарушений при хроническом простатите

В Урологическом центре НУЗ ЦКБ № 1 ОАО «РЖД» г. Москвы (клиническая база кафедры эндоскопической урологии ГБОУ ДПО РМАПО) с 2007 по 2010 г. была проведена сравнительная оцен-

Таблица 1. Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Показатель, диагноз	1-я группа: традиционная терапия + Галавит®	2-я группа: традиционная терапия
Средний возраст, лет	32,5 ± 2,6	34,4 ± 1,9
Хронический простатит	15	15
Хронический пиелонефрит, обострение	5	5
Хронический цистит, обострение	5	5
Всего, чел.	25	25

Таблица 2. Распределение больных с хроническим простатитом по группам в зависимости от выраженности клинической симптоматики

Выраженность симптомов	1-я группа: традиционная терапия + Галавит®		2-я группа: традиционная терапия	
	Абс.	%	Абс.	%
Легкая	5	33,3	4	26,6
Умеренная	7	46,7	9	60
Тяжелая	3	20,0	2	13,4



Таблица 3. Уровень цитокинов и компонентов системы комплемента в плазме крови у больных хроническим простатитом в зависимости от вида лечения и в сравнении с показателями здоровых добровольцев

Показатель	Здоровые добровольцы (n = 12)	До лечения (n = 71)	Традиционное лечение (n = 20)	Традиционное лечение + Ферровир + Мексидол + Фосфоглив (n = 24)	Традиционное лечение + Галавит® + Олифен + Эссенциале (n = 27)
ФНО-альфа, пг/мл	5,85 ± 0,73	22,1 ± 1,4* <sup>1</sup>	16,3 ± 1,21* <sup>1,2</sup>	13,73 ± 0,77* <sup>1-3</sup>	7,87 ± 0,34* <sup>1-4</sup>
ИЛ-1бета, пг/мл	3,33 ± 0,21	14,61 ± 1,16* <sup>1</sup>	10,3 ± 1,06* <sup>1,2</sup>	6,12 ± 0,96* <sup>1-3</sup>	7,08 ± 1,05* <sup>1-3</sup>
ИЛ-6, пг/мл	7,8 ± 1,01	19,09 ± 1,18* <sup>1</sup>	8,46 ± 0,87* <sup>2</sup>	7,45 ± 0,55* <sup>2</sup>	7,23 ± 1,08* <sup>2</sup>
ИЛ-8, пг/мл	2,43 ± 0,13	4,28 ± 0,26* <sup>1</sup>	4,19 ± 0,22* <sup>1</sup>	3,88 ± 0,11* <sup>1</sup>	3,48 ± 0,17* <sup>1-4</sup>
ИЛ-4, пг/мл	0,87 ± 0,07	4,35 ± 0,41* <sup>1</sup>	5,38 ± 0,31* <sup>1,2</sup>	2,02 ± 0,08* <sup>1-3</sup>	1,54 ± 0,13* <sup>1-4</sup>
ИЛ-10, пг/мл	0,54 ± 0,09	1,12 ± 0,2* <sup>1</sup>	2,41 ± 0,27* <sup>1,2</sup>	1,88 ± 0,21* <sup>1-3</sup>	1,07 ± 0,06* <sup>1,3,4</sup>
ИЛ-1РА, пг/мл	432,6 ± 51,2	730,2 ± 45,8* <sup>1</sup>	1050,6 ± 87,2* <sup>1,2</sup>	502,8 ± 31,4* <sup>2,3</sup>	721,4 ± 22,3* <sup>1,3,4</sup>
С3, мг/дл	104,4 ± 3,3	229,8 ± 6,78* <sup>1</sup>	200,4 ± 8,77* <sup>1,2</sup>	171,25 ± 5,53* <sup>1-3</sup>	121,33 ± 6,96* <sup>1-4</sup>
С3а, нг/мл	31,1 ± 2,27	108,4 ± 4,23* <sup>1</sup>	89,2 ± 5,21* <sup>1,2</sup>	65,0 ± 3,89* <sup>1-3</sup>	77,1 ± 5,0* <sup>1-4</sup>
С4, мг/дл	21,2 ± 1,98	55,4 ± 2,21* <sup>1</sup>	51,7 ± 2,18* <sup>1</sup>	39,0 ± 2,74* <sup>1-3</sup>	18,67 ± 1,76* <sup>2-4</sup>
С5, нг/мл	41,1 ± 2,07	71,1 ± 4,44* <sup>1</sup>	65,1 ± 4,09* <sup>1</sup>	54,0 ± 3,45* <sup>1-3</sup>	45,1 ± 4,8* <sup>2-4</sup>
С5а, нг/мл	12,1 ± 1,15	33,6 ± 3,0* <sup>1</sup>	30,1 ± 2,38* <sup>1</sup>	20,1 ± 2,05* <sup>1-3</sup>	26,1 ± 2,06* <sup>1,2,4</sup>
С1-инг., мг/мл	221,97 ± 14,06	205,15 ± 9,98	215,5 ± 14,1	267,98 ± 13,65* <sup>1-3</sup>	229,8 ± 18,23
Фактор Н, мг/мл	27,4 ± 3,78	67,4 ± 5,1* <sup>1</sup>	74,2 ± 4,06* <sup>1</sup>	88,3 ± 7,24* <sup>1-3</sup>	90,1 ± 4,4* <sup>1-3</sup>

\* p < 0,05. Цифры рядом со звездочкой означают, по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны: 1 – здоровые добровольцы; 2 – больные до лечения; 3 – пациенты, леченные по традиционной схеме; 4 – пациенты, получавшие традиционное лечение + Ферровир + Мексидол + Фосфоглив.

ка эффективности комбинаций иммуномодуляторов, антиоксидантов и цитопротекторов (Ферровир + Мексидол + Фосфоглив и Галавит® + Олифен + Эссенциале) в коррекции иммунных и метаболических нарушений при хроническом простатите.

За указанный период под наблюдением находился 71 пациент с обострением хронического простатита. Больные были распределены на 3 группы:

- 1-я группа (n = 20) – было назначено традиционное лечение (обезболивающие препараты, спазмолитики, антибиотикотерапия с учетом микробиологического исследования секрета простаты, препараты, улучшающие тонус сосудов, – Детралекс, Флебодиа 600, физиотерапевтические процедуры, массаж простаты);
- 2-я группа (n = 24) – помимо базовой терапии дополнительно был назначен иммуномоду-

лятор Ферровир (5,0 мл 1,5% раствора в/м 2 р/сут в течение 10 дней), антиоксидант Мексидол (200 мг в/м 2 р/сут в течение 10 дней), цитопротектор Фосфоглив (по 2 капсулы внутрь 3 р/сут в течение 30 дней);

- 3-я группа (n = 27) – помимо базовой терапии дополнительно был назначен иммуномодулятор Галавит® (100 мг в/м 1 р/сут – 5 инъекций, затем 100 мг в/м 1 р в 3 сут – 20 инъекций), антиоксидант Олифен (2,0 мл 7%-ного раствора в/в в 200 мл 5%-ного раствора глюкозы 1 р/сут в течение 7 дней), цитопротектор Эссенциале (5,0 мл в/в 1 р/сут в течение 10 дней).

При поступлении в стационар и по окончании курса лечения у пациентов в плазме крови и секрете предстательной железы были оценены следующие показатели:

- концентрация основных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов;

- концентрация компонентов системы комплемента и ее регуляторов;
- интенсивность процессов перекисного окисления липидов;
- активность антиоксидантной системы плазмы крови;
- концентрация белков острой фазы воспаления.

В качестве контроля исследовалась плазма крови и секрет предстательной железы 12 здоровых добровольцев. Были рассчитаны степени нарушения лабораторных показателей, на основании которых для каждой схемы лечения вычисляли собственные корректирующие эффекты, а затем сумму показателей степеней коррекции.

При поступлении в стационар у больных хроническим простатитом в плазме крови выявлено повышение концентрации провоспалительных (ФНО-альфа, ИЛ-1бета, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-1РА) цитокинов, а также всех

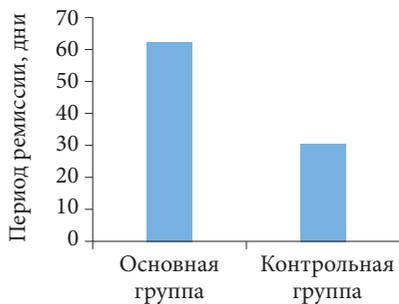


Рис. Длительность клинической ремиссии в основной (терапия Галавитом) и контрольной группах после лечения

исследованных компонентов системы комплемента: как неактивных (С3, С4, С5), так и продуктов их активации (С3а, С5а) (табл. 3). В секрете простаты больных хроническим простатитом концентрации всех изучаемых цитокинов и компонентов комплемента оказались также повышенными. Традиционное лечение позволило у больных хроническим простатитом в плазме крови нормализовать уровень ИЛ-6, частично корригировать концентрацию ФНО-альфа, ИЛ-1бета, С3-, С3а-компонентов комплемента и повысить уровень противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-1РА), а на локальном уровне – частично нормализовать концентрацию ФНО-альфа, ИЛ-1бета, ИЛ-6, ИЛ-8, С3-, С3а-компонентов комплемента, повысить уровень фактора Н и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1РА, ИЛ-4, ИЛ-10).

Комплексное применение Галавита, Олифена и Эссенциале на локальном уровне нормализовало содержание С3-, С3а-, С4-компонентов комплемента, все изученные показатели метаболического статуса, за исключением повышенной концентрации альфа-1-АТ, а также в большей степени корригировало уровень ФНО-альфа, ИЛ-1бета, ИЛ-8.

На системном уровне обе схемы показали сравнимые результаты, так как суммы степеней коррекции для комбинации «Ферровир + Мексидол + Фосфоглив» составляли 874, а для комбина-

ции «Галавит® + Олифен + Эссенциале» – 789. На местном уровне более эффективным оказалось второе сочетание препаратов, так как сумма степеней коррекции для него составила 1256, а для первой комбинации – 945.

Таким образом, действие традиционного лечения по коррекции иммунных и метаболических нарушений было недостаточным на системном и практически неэффективным на местном уровне. Дополнительное включение в комплексное лечение иммуномодулятора Галавита, антиоксидантов и цитопротекторов способствует более полной нормализации нарушенных показателей иммунного и метаболического статуса как на системном, так и на локальном уровне.

Эффективность препарата Галавит® изучалась в небольших наблюдательных исследованиях у мужчин с хламидийным уретритом и простатитом в КВД № 10 г. Москвы (n = 32). Препарат применялся в форме инъекций (n = 17) и суппозиториях (n = 15). После курса терапии с дополнительным включением Галавита эрадикация возбудителя достигалась в 88 и 86% соответственно. У пациентов с трихомонадным уретритом (n = 13) при добавлении препарата Галавит® (инъекции) эрадикация возбудителя наблюдалась в 100% случаев.

### Исследование эффективности Галавита в составе комплексной терапии генитальной герпесвирусной инфекции

Для исследования было отобрано 30 человек в возрасте от 16 до 65 лет с клиническими проявлениями генитальной формы герпесвирусной инфекции, резистентной к противовирусной терапии.

На предварительном этапе отбора методом произвольной выборки были сформированы две группы пациентов. В основную группу вошли 20 человек, которые получали базисную терапию препаратом Валтрекс по 500 мг 2 р/сут в комплексе с Галавитом по 100 мг в/м ежедневно – 5 инъекций, далее

по 100 мг через день – еще 15 инъекций. Контрольную группу составили 10 человек, которые получали только базисную терапию Валтрексом.

Оценка эффективности лечения осуществлялась по первичному и вторичным критериям. Первичным критерием служило время достижения полного выздоровления (полная реэпителизация), вторичными были время, необходимое для образования корочек, и продолжительность местных симптомов (боль, зуд).

В основной группе больных исчезновение везикул и образование корочек на фоне лечения Галавитом отмечались уже на третий день от начала лечения, в то время как в контрольной группе острая фаза местного воспаления купировалась лишь к пятому дню. Полная реэпителизация в основной и контрольной группах наступила к началу седьмого дня лечения. При этом возбудитель вируса простого герпеса 2 типа в мазках методом ПЦР не выявлялся у 97% больных основной группы и у 95% больных группы контроля. В процессе лечения препаратом свежие высыпания ни у кого не наблюдались. Было также отмечено увеличение длительности клинической ремиссии в отдаленном периоде в основной группе до 4 месяцев (в среднем до 68 дней), в контрольной группе она осталась практически без изменений – 35 дней (рис.).

### Заключение

Таким образом, приведенные данные литературы и результаты собственных исследований показывают обоснованность назначения иммунотерапии в составе комплексной терапии хронических рецидивирующих урогенитальных инфекций. Для иммунотерапии может быть использован отечественный иммуномодулятор с противовоспалительной активностью – Галавит®, мобилизующий резервы иммунной системы. Галавит® отличается высокой эффективностью, хорошей переносимостью и безопасностью применения. 🌐

# ГАЛАВИТ®

## **Профилактика:**

По 1 таблетке подъязычно 2 раза в день,  
принимать в течение 10 дней.

## **Лечение:**

### **Таблетки подъязычные**

По 1 таблетке подъязычно 4 раза в день,  
принимать в течение 5 дней.  
Затем по 1 таблетке 4 раза в день через день,  
принимать в течение 10 дней.

### **Суппозитории ректальные**

### **Порошок для приготовления инъекций**

### **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



\*Код АТХ: L03, G02

Регистрационное удостоверение P N000088/02; P N000088/03; ЛСР-008746/09.

За более подробной информацией обращайтесь в ЗАО «ЦСМ «Медикор» тел. +7 (499) 951-30-11  
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА СЛЕДУЕТ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



<sup>1</sup> ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики "Плюс"», Ярославль

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО РУДН, кафедра эндокринологии ФПК МР

<sup>3</sup> ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

# Оптимизация клинического применения комплекса L-карнитина и ацетил-L-карнитина в современной фармакотерапии идиопатического мужского бесплодия

К.м.н., проф. И.А. ТЮЗИКОВ<sup>1</sup>, д.м.н., проф. С.Ю. КАЛИНЧЕНКО<sup>2</sup>,  
к.м.н., проф. Л.О. ВОРСЛОВ<sup>2</sup>, Е.А. ГРЕКОВ<sup>3</sup>

*По данным статистики, частота мужского фактора в семейном бесплодии в настоящее время достигла угрожающего показателя в 50%, при этом не менее чем у 20–40% бесплодных мужчин этиология бесплодия остается неизвестной (идиопатическое мужское бесплодие). Эмпирическая медикаментозная терапия идиопатического бесплодия у мужчин характеризуется крайне низкой эффективностью, поэтому перед клиницистами стоит ключевая задача – максимально использовать фармакологический потенциал ограниченного числа препаратов, обладающих доказанным в отношении фертильности эффектом. Согласно данным международных клинических исследований, одним из наиболее перспективных и эффективных средств коррекции патоспермии при идиопатическом мужском бесплодии в настоящее время является комплекс L-карнитина и ацетил-L-карнитина. В статье рассмотрены новые подходы к клиническому применению данного препарата, основанные на авторской концепции гормонально-метаболической гетерогенности пациентов с идиопатическими нарушениями сперматогенеза. Концепция подразумевает изменение традиционных подходов к диагностике и терапии любых нарушений сперматогенеза.*

## Введение

В России XXI века гендерные демографические процессы применительно к мужской части популяции характеризуются двумя основными взаимообусловленными демографическими негативными тенденциями: высоким

показателем бесплодия в браке у сравнительно молодых семейных пар, а также низкой продолжительностью и качеством жизни российских мужчин старшего возраста по сравнению с женщинами [1, 2]. Такая ситуация угрожает российской популяции в целом,

которая, по прогнозам, к 2025 г. не будет превышать 107 млн чел. [1, 2]. В 2010-х гг. в структуре российского населения мужчин было в среднем меньше на 16,2%, чем женщин, эта тенденция наблюдается практически во всех субъектах Российской Федерации [1, 2]. Демография государства считается проблемной, если уровень семейного бесплодия в стране превышает 15% [2]. Коэффициент рождаемости в России до 2030 г., согласно официальной статистике, ожидается на уровне 1,4 [2]. При этом известно, что воспроизводство населения наблюдается при коэффициенте не менее 2,1, а для прироста населения необходим коэффициент не менее 3,0 [1, 2]. В настоящее время увеличивается число пар, которые начинают заниматься вопросами репродукции поздно, после 30–40 лет – в возрасте возможного начала возрастного андрогенного дефицита у мужчин, тесно связанного с развитием у них метаболических нарушений (ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии). Кроме того, в течение последних 20 лет



в мировой популяции мужчин вообще прогрессирует снижение уровня тестостерона, находящееся в достоверной взаимосвязи с возрастом. Одной из ведущих причин андрогенного дефицита называется ожирение (Массачусетское исследование старения мужчин – Massachusetts Male Aging Study, MMAS, 2006) [3].

### Мужское бесплодие: кто виноват и что делать?

Мужское бесплодие – это неспособность мужчины зачать ребенка в связи с имеющимися у него нарушениями сперматогенеза, вызванными различными причинами, с любой здоровой партнершей. Частота изолированного мужского фактора или мужского фактора в сочетании с нарушениями репродукции у женщины составляет сегодня, по общим оценкам, не менее 50% [4, 5]. Рассмотрение причин нарушения мужской фертильности может занять много времени, поэтому для краткости изложения материала ограничимся новыми данными Европейского общества урологов (2012), согласно которым современная этиологическая структура мужского бесплодия выглядит следующим образом [6]:

- идиопатическое бесплодие – 31–44%;
- варикоцеле – 15,6%;
- гипогонадизм – 8,9%;
- урогенитальные инфекции – 8,0%;
- крипторхизм – 7,8%;
- нарушения эякуляции и сексуальные дисфункции – 5,9%;
- иммунные факторы – 4,5%;
- системные заболевания – 3,1%;
- обструкция семявыносящих путей – 1,7%;
- другие аномалии – 5,5%.

Таким образом, сегодня мы не вправе говорить о том, что можем полноценно диагностировать, а также правильно и эффективно лечить мужское бесплодие. Это обусловлено тем, что у большинства пациентов с нарушениями сперматогенеза (в Европе – у 30–40%, а в России – до 60–70% бесплодных мужчин) мы не можем

выявить истинные причины этих нарушений. Такое бесплодие получило название неуточненное, или идиопатическое [6].

### Место комплекса L-карнитина и ацетил-L-карнитина (Спермактин) в современной фармакотерапии идиопатического мужского бесплодия

Комплекс L-карнитина и ацетил-L-карнитина (Спермактин) в течение последних лет рассматривается как один из наиболее перспективных из фармакологической группы препаратов для коррекции нарушений сперматогенеза. Он может применяться как в виде монотерапии, так и как компонент комплексной терапии, в том числе у мужчин с идиопатическим бесплодием [7–15].

L-карнитин – аминокислота, которая участвует в метаболизме жирных кислот в цикле Кребса (уникальный переносчик длинноцепочечных жирных кислот из клеточного цитозоля через мембрану митохондрий), благодаря чему происходит обеспечение организма энергией. Таким образом, от поступления в организм L-карнитина и его производных (ацетил-L-карнитин) зависит энергетический обмен, который во многом определяет качество эякулята: процесс сперматогенеза, созревание, подвижность и «долгожительство» сперматозоидов [7–10]. Это подтверждено многочисленными клиническими исследованиями: L-карнитин достоверно увеличивает подвижность сперматозоидов, их концентрацию, количество спермы [7–16]. Кроме того, по данным ряда исследователей, L-карнитин защищает сперматозоиды от окислительного повреждения (предупреждение окислительного стресса эндоплазматического ретикулума за счет снижения концентрации свободных жирных кислот и избыточного клеточного ацетил-коэнзима А (первичная антиоксидантная защита сперматозоидов) [10, 11, 14, 15].

Хотелось бы остановиться на некоторых аспектах практичес-

кой фармакотерапии нарушений сперматогенеза комплексом L-карнитина и ацетил-L-карнитина (Спермактином). Дело в том, что его применение в урологической практике, по нашему мнению, неоправданно ассоциируется только с локальным (тестикулярным) метаболическим эффектом комплекса (улучшением сперматогенеза у мужчин), который можно оценить в рутинной практике с помощью динамического сперматологического мониторинга [14–16]. Идиопатическое, с точки зрения уролога, бесплодие у мужчины вовсе не означает отсутствие у него явных или скрытых гормонально-метаболических причин нарушения репродуктивной функции, роль которых явно недооценивается. К этим причинам относятся все случаи «необъяснимой» патоспермии у молодых мужчин с ожирением, сахарным диабетом и другими компонентами метаболического синдрома, которые могут индуцировать системный и локальный (спермальный) окислительный стресс [17–31] (рис. 1). Согласно имеющимся клиническим данным, эффективность монотерапии Спермактином при идиопатической астенозооспермии, оцененной по динамике сперматологических показателей, составляет 35–45% [7–16, 32–37]. Однако нарушения репродукции – это «зеркальное отражение» нарушений системного гормонально-метаболического гомеостаза, поэтому мы считаем, что при лечении бесплодия у мужчин с гормонально-метаболическими нарушениями следует также более активно использовать системные метаболические эффекты L-карнитина и ацетил-L-карнитина, направленные на максимальную коррекцию или полную ликвидацию данных системных метаболических нарушений, приведших к репродуктивным нарушениям, хотя доказать такую связь нередко бывает достаточно сложно [32–37]. Системные (претестикулярные) метаболические эффекты L-карнитина сводятся к следующим [32–37]:

Урология



- снижение инсулинорезистентности за счет утилизации свободных жирных кислот (стабилизация (снижение) массы тела за счет уменьшения жировых отложений (анаболический эффект));
- мощный системный антиоксидантный и дезинтоксикационный эффект, в том числе при почечной и печеночной недостаточности;
- мощное репаративное действие в отношении миокарда, почек, костной ткани;
- антиостеопоротический эффект;
- мощный антистрессовый эффект;
- протекторный эффект в отношении центральной и периферической нервной системы (нейропротекция);
- системный вазопротекторный эффект – улучшение эндотелиальной функции.

Такой оптимизированный подход к клиническому применению уже известного препарата не просто позволит улучшить фертильность мужчины для достижения зачатия в паре (тестикулярный эффект), но и будет способствовать устранению метаболических нарушений при одновременном назначении со Спермактином по показаниям других препаратов метаболической терапии (аналогов лютеинизирующего гормона, нейротропов, корректоров инсулинорезистентности и т.д.) (претестикулярный эффект).

На основании собственного опыта лечения пациентов с идиопатическим мужским бесплодием препаратами L-карнитина можем представить свой вариант решения этой важной проблемы, предложив оптимизированный алгоритм клинического применения L-кар-

нитина при мужском бесплодии (рис. 2) [17–19, 28–31, 38]. Согласно разработанному нами алгоритму, при выявлении у пациента четких «урологических» причин бесплодия их коррекция должна быть направлена на ликвидацию потенциальных факторов риска. При лечении хронических воспалительных заболеваний урогенитальной сферы мы считаем целесообразным назначение Спермактина на весь период терапии, так как это нивелирует уже имеющийся в связи с инфекцией спермальный окислительный стресс, а также предотвращает дополнительные повреждения сперматозоидов, связанные с непосредственными негативными эффектами антибиотиков в отношении сперматогенного эпителия и токсикоспермией вследствие распада бактериальных клеток (эндотоксины) на их фоне. В послеоперационном



Рис. 1. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома в патогенезе идиопатического мужского бесплодия\*

\* Адаптировано по [20–31].

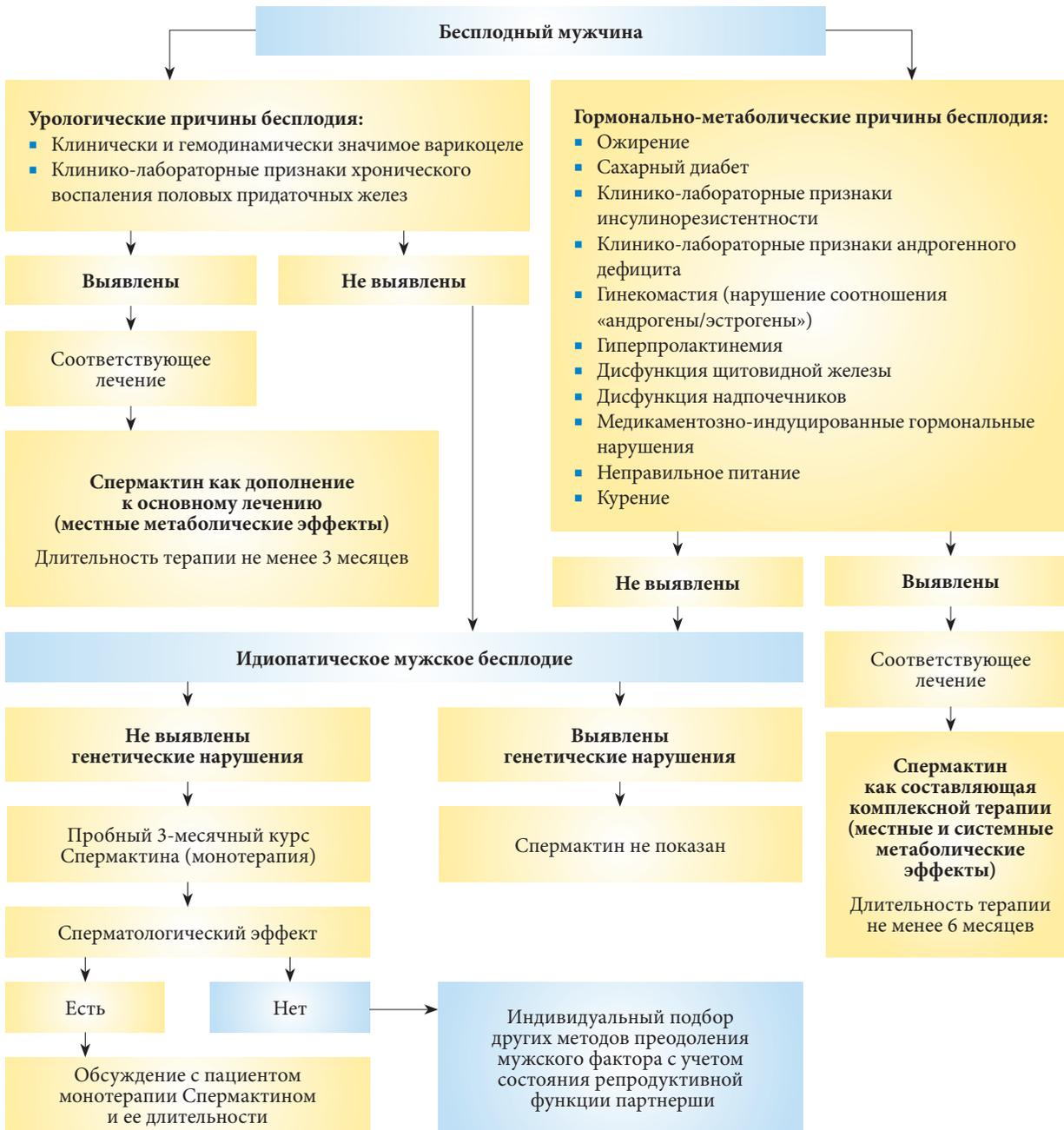


Рис. 2. Оптимизированный алгоритм клинического применения L-карнитина при мужском бесплодии\*

\* Адаптировано по [17–19, 28–31, 38].

периоде варикоцелеэктомии назначение Спермактина на 3–6 месяцев также способствует более полному и более быстрому восстановлению функций сперматозоидов, если нарушения были связаны с негативным влиянием варикоцеле. В данном случае назначение Спермактина целесообразно ввиду его

тестикулярных (местных) метаболических эффектов. Если у пациента с патоспермией значимые урологические причины не выявлены, следует определить, есть ли у него гормонально-метаболические нарушения. Лучше всего, если эти оба этапа обследования будут осуществляться

параллельно. Любое выявленное нарушение метаболического или эндокринного статуса позволяет рассматривать на первичном этапе бесплодие как гормонально-метаболическое, а значит, подлежащее коррекции соответствующими препаратами. Оправдано назначение комплекса L-карнитина и аце-



тил-L-карнитина (Спермактин) с первого дня фармакокоррекции нарушений метаболического и гормонального гомеостаза и на весь период лечения, необходимый для нормализации того или иного системного нарушения метаболизма (не менее 6 месяцев, в ряде случаев – до 1 года). В данном случае мы используем и местные (тестикулярные), и системные (претестикулярные) эффекты Спермактина. Таким образом, если бесплодие вызвано и урологическими, и метаболическими факторами, помимо коррекции урологических факторов показана коррекция метаболического синдрома путем назначения Спермактина.

Наиболее сложен вопрос о целесообразности и длительности терапии в том случае, если ни урологические, ни гормонально-метаболические причины патоспермии не выявлены, то есть речь идет об идиопатическом бесплодии. Наиболее частыми причинами этого вида бесплодия являются окислительный стресс сперматозоидов неясного генеза или генетические нарушения. Очевидно, таким пациентам следует провести предварительные генетические исследования (микроделеции Y-хромосомы, AZF-фактор (Azoospermia Factor – фактор азооспермии), ген муковисцидоза), так как генетические нарушения сперматозоидов коррекции не подлежат (генетическое бесплодие) и лечение корригируемых причин инфертильности пока не в состоянии помочь этим пациентам.

В отсутствие генетических причин патоспермии речь идет, очевидно, об истинном идиопатическом бесплодии, и тогда в качестве фармакологического теста можно использовать полноценный 3-месячный курс применения Спермактина. Улучшение показателей спермограммы можно рассматривать как признак индивидуальной чувствительности к препарату, и лечение должно быть продолжено либо до нормализации показателей спермограммы и зачатия, либо до тех показателей, которых

достаточно для участия мужчины в качестве донора спермы в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Отсутствие убедительного улучшения качества эякулята в течение 3 месяцев может быть показанием для прекращения этого вида терапии и подбора других индивидуальных способов преодоления мужского фактора семейного бесплодия с учетом состояния репродуктивной функции партнерши.

## Заключение

Фармакотерапия идиопатического мужского бесплодия в настоящее время остается недостаточно эффективным методом преодоления мужского фактора в семейном бесплодии. Однако в клинической практике доступны препараты, которые обладают фармакологическими характеристиками, позволяющими надеяться на улучшение показателей фертильности в течение периода, необходимого для зачатия. К ним относится, в частности, комплекс L-карнитина и ацетил-L-карнитина (Спермактин).

Эффективность Спермактина с точки зрения улучшения сперматологических показателей достигает 35–45%, однако она может быть выше при условии оптимизации фармакотерапии. Дело в том, что в составе комплексной терапии комплекс часто назначается хаотично, короткими курсами, а в виде монотерапии – рекомендуется пациентам, у которых заранее предсказуема неэффективность такого лечения. Следует также отметить, что при использовании комплексов, содержащих L-карнитин, очень важно правильно подобрать дозировку. Минимальная суточная дозировка L-карнитина или ацетил-L-карнитина должна быть от 1000 до 4000 мг в сутки, в зависимости от массы тела пациента. Причиной многих случаев идиопатического мужского бесплодия может быть окислительный стресс сперматозоидов, приводящий к нарушению фертильных свойств эякулята. Спермальный окислительный стресс связан

с системными гормонально-метаболическими нарушениями, которые в рутинной урологической практике не выявляются и редко корректируются (ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, андрогенный дефицит), что способствует поддержанию триггера гиперокисления и снижению тестикулярных эффектов Спермактина. Для оптимизации терапии L-карнитином и повышении ее эффективности необходимо нейтрализовать системные факторы окислительного стресса путем проведения гормонально-метаболического скрининга всех пациентов, у которых урологические причины патоспермии не выявлены. После этого следует провести фармакологическую коррекцию гормонально-метаболических причин бесплодия, в рамках которой следует также использовать позитивные системные метаболические эффекты Спермактина.

Дифференцированный и индивидуальный подход необходим и к пациентам с идиопатическим бесплодием, так как эта категория мужчин представляется достаточно неоднородной с точки зрения гормонально-метаболического статуса. Среди них есть как абсолютно здоровые во всех других аспектах здоровья мужчины, так и больные с тяжелым ожирением и недиагностированным сахарным диабетом, которые даже не знают об этом и долгие годы получают необоснованную эмпирическую терапию не прошедшими соответствующие клинические испытания комплексами и препаратами, что затягивает период инфертильности. Следовательно, сегодня даже эмпирическая терапия идиопатического бесплодия у мужчин не может оставаться бессистемной. Это необходимо, чтобы не компрометировать эффективные средства для лечения мужского бесплодия и не формировать психологический комплекс неполноценности у мужчины, а наоборот, подарить ему возможность увидеть счастливые глаза матери его детей и услышать: «Ты – лучший папа на свете!»

# Man's formula® СпермАктин®

## Оригинальный метаболический препарат

- Эффективная терапия всех форм патоспермии
- Эмпирическая терапия идиопатического бесплодия
- Полноценная подготовка пациентов к ЭКО-ИКСИ



Произведено в США в соответствии с международным стандартом качества фармацевтического производства и сертифицировано по системе Госстандарта России  
Рекомендовано Лигой специалистов мужской репродукции

Консультация специалиста: (495) 744-0627  
Спрашивайте в аптеках города  
Подробнее на сайте [www.pharmamed.ru](http://www.pharmamed.ru)



ГБОУ ВПО  
«Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России,

<sup>1</sup> кафедра урологии

<sup>2</sup> Университетская  
клиническая  
больница № 2

# Системная энзимотерапия в метафилактике мочекаменной болезни

Д.м.н. В.С. САЕНКО<sup>1</sup>, С.В. ПЕСЕГОВ<sup>2</sup>

*В статье обсуждаются перспективы системной энзимотерапии (на примере препарата Вобэнзим) в метафилактике мочекаменной болезни. Подчеркивается, что системная энзимотерапия позволяет оптимизировать традиционные методы лечения, устранить побочные эффекты базисной терапии, а также снизить медикаментозную нагрузку на организм. Применение Вобэнзима, обладающего комплексным действием, показано после оперативного лечения больных мочекаменной болезнью, с целью эффективного лечения хронического пиелонефрита, а также профилактики склеротических процессов в зоне вмешательства. Кроме того, комплексная терапия антибиотиками и Вобэнзимом в предоперационном периоде способствует снижению частоты активного воспалительного процесса в почках и уменьшению частоты послеоперационных осложнений.*

## Введение

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одним из наиболее широко распространенных урологических заболеваний, занимая второе место в мире после воспалительных неспецифических заболеваний почек и мочевых путей. МКБ развивается в результате нарушения обмена веществ, встречается в любом возрасте и характеризуется высоким риском рецидивирования. Если профилактические мероприятия не проводятся, то рецидив камнеобразования в течение 3 лет отмечается почти у 40% пациентов [1]. МКБ страдают не менее чем 3% населения, и заболеваемость МКБ, по прогнозам ученых, будет возрастать в связи с изменениями характера и качества питания, а также увеличением числа неблагоприятных экологических, социальных и наследственных

факторов. Глобальное изменение экологических, социальных условий и демографического развития способствует росту заболеваемости МКБ взрослых и детей. В России МКБ занимает одно из первых мест среди урологических заболеваний, составляя в среднем 34,2% [2]. Согласно официальной статистике Минздравсоцразвития РФ, за период 2002–2009 гг. абсолютное число зарегистрированных больных нефролитиазом увеличилось на 17,3%: с 629 453 до 738 130 человек, а показатель заболеваемости МКБ на 100 000 населения вырос на 18,1%, составив к 2009 г. 629,1 на 100 000 взрослого населения [3].

## Этиология

МКБ является полиэтиологичным заболеванием. Доминирующими в образовании мочевых камней могут быть как причины

местного характера (инфекции мочевых путей, анатомические дефекты, приводящие к нарушению нормального оттока мочи), так и сосудистые и метаболические расстройства. Среди ведущих этиологических факторов возникновения МКБ важную роль играют генетические, которые могут стать причиной развития полигенно наследуемых мембранопатий, врожденных и приобретенных энзимопатий, тубулопатий и метаболических нефропатий, а также некоторых моногенных форм нарушения обмена литогенных веществ [4–6].

Большое значение в камнеобразовании, особенно рецидивном, принадлежит хроническому калькулезному пиелонефриту [7], причем от активности воспалительного процесса зависит усиление экскреции литогенных веществ. Кроме того, в последнее время было установлено, что кальций-оксалатные конкременты могут иметь инфекционное происхождение. Внутриклеточные нанобактерии способны образовывать фосфатную оболочку и служить центрами кристаллизации и последующего роста конкрементов [8–10].

Одной из причин камнеобразования являются метаболические нарушения: гиперкальциемия, гиперкальциурия, гиперурикемия, гиперурикурия, гипопитратурия, гипероксалурия и пр. Согласно ведущим теориям литогенеза, факторами процесса камнеобразования считаются концентрация в моче ли-



тогенных ионов, дефицит ингибиторов кристаллизации и агрегации кристаллов, присутствие в моче активаторов камнеобразования и значение локальных изменений. К факторам риска возникновения и рецидива МКБ относят заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Болезнь Крона, синдром мальабсорбции, состояния после резекции кишечника, формирования обводного анастомоза, хроническая диарея, анатомическая недостаточность, расстройства моторики и кровоснабжения, дисбактериоз, колит приводят к развитию гипероксалурии, гиперкальциурии, гиперфосфатурии вследствие повышенного всасывания оксалатов, кальция и фосфора из ЖКТ. В нормальном кишечнике большинство оксалатов связывается с кальцием и выводится в виде нерастворимых соединений. Увеличение в просвете кишечника неабсорбирующихся жирных кислот (стеаторея) приводит к тому, что они связывают кальций и экскретируются в виде кальциевых комплексов. Таким образом, у пациентов с патологией ЖКТ в результате недостатка кальция для связи оксалатов в кишечнике их абсорбция возрастает. Снижение всасывания кальция вызывает гипокальциемию, что приводит к вторичному гиперпаратиреозу и гиперкальциурии – создаются условия для камнеобразования.

### Принципы метафилактики МКБ

Выбор метода оперативного лечения основывается на оценке предполагаемой эффективности методики (дистанционная литотрипсия, чрескожная нефролитотрипсия, контактная уретеролитотрипсия, «традиционное» оперативное лечение) с учетом прогностических критериев: локализации, размеров и структурной плотности камня; функционального состояния верхних мочевых путей, технической возможности выполнения того или иного вмешательства. Однако удаление камня тем или иным путем или его самостоятельное отхождение не приводит к излечению от МКБ, а лишь создает условия для эффективного лечения инфекции

мочевых путей, адекватной коррекции метаболических нарушений с целью предупреждения рецидивов камнеобразования. В то же время, по мнению G.M. Preminger и соавт. [11], необходимо соблюдать осторожность и обоснованно подходить к отбору пациентов для оперативного лечения, поскольку в 19–26% наблюдений операция является дополнительным фактором повреждения почечной паренхимы. Метафилактические мероприятия подразделяются на период ранней послеоперационной метафилактики и период динамической метафилактики, предполагающий проведение мероприятий, направленных на предупреждение рецидива МКБ. Задачами периода ранней послеоперационной метафилактики являются: терапия воспалительных изменений в почке, мочевых путях и окружающих тканях; проведение мероприятий, направленных на улучшение гемо- и уродинамики, уменьшение рубцово-склеротических процессов в зоне оперативного вмешательства; стимуляция отхождения дезинтегрированных фрагментов конкремента. В этот период проводится антибактериальная терапия, основанная на данных бактериологического исследования; литокинетическая (нестероидные противовоспалительные средства: диклофенак, индометацин), спазмолитическая (Но-шпа, Гинипрал) терапия; лечение альфа-адреноблокаторами. Целесообразно применение физиотерапии (ультразвук, синусоидальные модулированные токи, индукотермия), бальнеотерапии (Нафтуса, Боржом, Ессентуки и др.), фитотерапии (Канефрон и др.).

Первостепенной задачей в период ранней послеоперационной метафилактики является терапия хронического воспалительного процесса в почках и мочевых путях. Оценить эффективность проводимого лечения возможно только с помощью проведения лабораторного мониторинга. Диагностический минимум обследования пациента в послеоперационном периоде амбулаторного наблюдения включает:

- общий анализ мочи с микроскопией осадка (практически всегда наблюдается пиурия или бактериурия);
- общий анализ крови;
- исследование в крови уровней мочевины, креатинина, С-реактивного белка, мочевой кислоты;
- ультразвуковое исследование почек и органов малого таза;
- микробиологическое исследование мочи (диагностически значимой величиной является количество бактерий в титре  $10^4$  КОЭ/мл и выше).

У подавляющего большинства больных (76,9%), выписанных из стационара после выполнения тех или иных оперативных пособий, при обращении в амбулаторно-поликлиническую службу в анализах мочи определяются изменения воспалительного характера [12]. Из больных, перенесших различные виды пиелолитотомии, уретеролитотомии, хронический воспалительный процесс в мочевых путях выявлен у 89%, дистанционную литотрипсию – камни в почке у 87%, в мочеточнике у 72%. Близкие показатели отмечены после проведения чрескожной нефролитотрипсии – 87,5% и контактной уретеролитотрипсии – 73%. Наиболее выраженные признаки обострения хронического пиелонефрита отмечаются у больных, перенесших открытые оперативные пособия, сопровождавшиеся дренированием мочевых путей, особенно наружными методами.

Больным показано проведение противовоспалительной, антибактериальной терапии, основанной на данных результатов посева мочи и антибиотикограммы. Контрольные исследования мочи проводятся не реже 1 раза в 10 дней. После оценки динамики изменений в анализах мочи проводится коррекция антибиотикотерапии. Оптимальным признан 7–10-дневный курс антибактериальной терапии. Слишком короткий курс, как и слишком продолжительный, может привести к возникновению резистентного штамма. При неэффективности проводимого лечения в течение 2–3 недель необходимо



повторное бактериологическое исследование мочи с определением антибиотикограммы и последующей коррекцией антибактериальной терапии. Длительность проведения антимикробной терапии определяется сроками нормализации показателей анализов мочи. Контрольные исследования анализов после их нормализации целесообразно проводить ежемесячно в течение полугода, затем через каждые 3–4 месяца.

## Преимущества системной энзимотерапии

Для оптимизации традиционных методов лечения, обеспечения воздействия на основные патогенетические звенья заболевания, сохраняя их высокую эффективность и безопасность при минимальном уровне побочных эффектов, способность предупреждать или устранять побочные эффекты базисной терапии, а также для снижения медикаментозной нагрузки на организм в 1954 г. М. Вольфом и К. Рансбергером разработана системная энзимотерапия. Системная энзимотерапия представляет собой дополнительный или самостоятельный метод лечения и профилактики заболеваний комбинацией энзимов растительного и животного происхождения за счет влияния на патофизиологические или физиологические процессы в организме. В основе метода лежит многостороннее комплексное воздействие на организм биологических катализаторов через модуляцию работы собственных ферментных систем или систему антипротеаз и цитокинов. Базисным препаратом метода системной энзимотерапии является лекарственный препарат Вобэнзим. При воспалительном процессе Вобэнзим уменьшает инфильтрацию интерстиция плазматическими белками, увеличивая элиминацию белкового детрита и депозитов фибрина из зоны воспаления и способствуя физиологическому течению воспалительного процесса. Энзимы, входящие в состав Вобэнзима, способствуют улучшению волеических свойств крови, микроциркуляции и трофики тканей

за счет активации фибринолиза, снижения агрегационной способности тромбоцитов, тромбосана, повышения эластичности и пластичности эритроцитов. Влияние энзимов на трансформирующий фактор роста, фактор роста нервов, тромбоцитарный фактор роста препятствует избыточному рубцеванию. Вторичный анальгезирующий эффект обусловлен прямым протеолизом медиаторов воспаления и косвенного влияния в виде уменьшения отека тканей, сдавления нервных окончаний, уменьшения ишемии за счет нормализации микроциркуляции.

Лекарственный препарат Вобэнзим оказывает иммунорегулирующее действие за счет модуляции активности мононуклеарных фагоцитов, снижения уровня патологических противовоспалительных и профиброзных цитокинов, ингибирования экспрессии различных классов адгезивных молекул, повышения активности киллерных клеток, регуляции уровня иммуноглобулинов, снижения уровня циркулирующих иммунных комплексов, стимуляции интерфероногенеза, а также за счет иммуномодулирующего эффекта на уровне Т-клеточного звена иммунитета.

Энзимы, входящие в состав Вобэнзима, повреждают микробные колонии, прерывают межмикробное взаимодействие и передачу факторов резистентности, что определяет высокую эффективность применения антибактериальных препаратов. Благодаря потенцированию действия антибактериальных препаратов системными энзимами облегчается их проникновение в ткани, особенно в очаг воспаления, что приводит к снижению разовой и курсовой дозы антибиотиков и длительности терапии, уменьшая вероятность рецидива заболевания. Доказано, что Вобэнзим угнетает образование биопленок и потенцирует действие антибиотиков на бактерии, находящиеся в составе уже сформировавшихся сообществ.

Важным аспектом применения препаратов системной энзимотерапии (Вобэнзима, Флогэнзима)

в урологии, особенно при проведении хирургических вмешательств, является модулирование течения репаративных процессов.

## Клиническая эффективность Вобэнзима

Нами проведена оценка возможностей лекарственного препарата Вобэнзим в терапии хронического пиелонефрита в период ранней послеоперационной метафилактики. В исследовании приняли участие 125 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет. Пациентам первой группы (n = 55) были назначены антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, растительные диуретики, а пациенты второй группы (n = 70) получали те же препараты и Вобэнзим по 3–5 таблеток 3 раза в день.

До начала лечения у всех больных была выявлена лейкоцитурия, у 87% – бактериурия, диагностированы признаки гиперкоагуляции, повышение перекисидации липидов. В результате лечения у пациентов, получавших Вобэнзим, наблюдалась более быстрая нормализация общего состояния и субъективных симптомов, нормализация и стабилизация лабораторных показателей мочи, иммунологических показателей крови, уровня фибриногена и показателей фибринолиза. Элиминация возбудителя достигнута в 64% случаев, клиническое улучшение определено у 82% больных. После достижения ремиссии доза Вобэнзима снижалась до 3 таблеток 3 р/сут, длительность терапии составляла от 1 до 3–4 месяцев. Необходимо подчеркнуть, что применение Вобэнзима у больных хроническим пиелонефритом улучшает качество жизни и способствует большей длительности безрецидивного течения болезни. Период ремиссии у них составляет не менее 6 месяцев.

Еще в 2000 г. было предложено использовать Вобэнзим у больных МКБ перед выведением у них дистанционной литотрипсией. Противоотечное действие энзимных препаратов способствует усилению миграции фрагментов дезинтегрированных камней. Известно,



что одним из главных и наиболее серьезных послеоперационных осложнений является окклюзия мочеточника фрагментами разрушенного конкремента. По данным Ю.Г. Аляева и соавт. (2001), к моменту выписки из стационара полное отхождение фрагментов камня после дистанционной литотрипсии отмечается у 28,1% больных [13]. Миграция фрагмента конкремента вызывает стойкий локальный спазм мочеточника, наступающий окклюзия мочеточника, приводящая к почечной колике, которая является важным патогенетическим звеном развития острого гнойного пиелонефрита. Исходное инфицирование почки, отсутствие должной предоперационной подготовки, использование высокоэнергетических импульсов и возникновение обструкции мочевых путей способствуют быстрому развитию острого пиелонефрита. Применение литотрипсии на фоне дренирования чашечно-лоханочной системы катетером или катетером-стендом не исключает возможности возникновения окклюзии после удаления катетера.

Нами наблюдались 87 пациентов, проходивших амбулаторное лечение после оперативных методов лечения МКБ (дистанционная литотрипсия, чрескожная нефролитотрипсия, контактная уретеролитотрипсия), на фоне внутреннего дренирования мочевых путей. Фрагменты камня располагались в почке у 56 (64,4%) больных, в мочеточнике – у 23 (26,4%) больных, одновременно в почке и мочеточнике – у 8 (9,2%) больных. У всех пациентов определялись признаки инфицирования мочевых путей (лейкоцитурия и бактериурия) (табл.).

Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от локализации камней. В каждой группе пациенты разделялись на две подгруппы. Пациентам контрольной подгруппы (n = 39) проводилась противовоспалительная, антибактериальная терапия, с учетом данных бактериологического исследования и чувствительности к антибиотикам, литокинетическая терапия –

Таблица. Сравнение эффективности стандартной терапии и терапии с включением Вобэнзима у пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу мочекаменной болезни

Локализация камней	Количество больных	Стандартная терапия		Стандартная терапия + Вобэнзим	
		Количество больных	Больные с отхождением фрагментов	Количество больных	Больные с отхождением фрагментов
Почка	56 (64,4%)	25	16 (64%)	31	24 (74%)
Мочеточник	23 (26,4%)	10	8 (80%)	13	12 (92%)
Почка + мочеточник	8 (9,2%)	4	3 (75%)	4	3 (75%)
Всего	87 (100%)	39 (44,8%)		48 (55,2%)	

прием растительных диуретиков (Цистон, Пролит, Канефрон и т.д.), физиотерапия, соблюдение питьевого режима (объем жидкости до 2–2,5 л/сут). Пациенты основной подгруппы (n = 48) дополнительно получали препарат Вобэнзим по 5 таблеток 3 р/сут. Сроки амбулаторного лечения на фоне стентирования мочевых путей составили до 3–5 недель. Критериями оценки эффективности препарата Вобэнзим служили сроки отхождения дезинтегрированных конкрементов после дистанционной ударно-волновой литотрипсии, снижение лейкоцитурии, увеличение суточного диуреза, нормализация рН мочи.

Отхождение дезинтегрированных конкрементов в течение периода наблюдения среди пациентов с камнем в почке произошло у 40 (71,4%) больных, при этом в подгруппе, получавшей базисное лечение (n = 25), – у 16 (64%) пациентов, а в подгруппе больных, принимавших Вобэнзим (n = 31), – у 24 (74,4%) пациентов. У больных с камнями в мочеточнике отхождение фрагментов отмечено в 20 (87%) случаях, при этом в основной подгруппе (n = 10) – у 8 (80%) пациентов, а в контрольной (n = 13) – у 12 (92%) пациентов. У пациентов с камнями и в почке, и в мочеточнике отхождение фрагментов наблюдалось у 6 (75%) больных, и в подгруппе базисного лечения (n = 4), и в подгруппе, получавшей Вобэнзим (n = 4), – по 3 (75%) пациента. Аналогичные изменения отмечены в отношении лейкоцитурии и бактериурии у пациентов во всех группах. По-види-

мому, это обусловлено комплексным действием лекарственного препарата Вобэнзим, вследствие которого уменьшались воспалительные изменения слизистой оболочки мочевых путей.

Дренирование мочевых путей приводит к уменьшению их сократительной способности, обеспечивает создание им относительного покоя и способствует уменьшению воспалительной реакции. Кроме того, имеющаяся гипотония создает условия для миграции фрагментов конкрементов из чашечек в мочеточник. Применение Вобэнзима, обладающего противоотечным и вторичным анальгезирующим эффектами, увеличивает вероятность самостоятельного отхождения фрагментов камней как на фоне внутреннего дренирования, так и без него. Активное применение физических методов лечения и лечебной физкультуры также способствует улучшению уро- и гемодинамики, миграции фрагментов камня.

Проведение комплексной антибактериальной, противовоспалительной, литоизгоняющей, системной энзимотерапии и физиотерапии как на фоне внутреннего дренирования мочевых путей, так и после удаления катетера создает предпосылки для сокращения сроков лечения пиелонефрита, миграции фрагментов камня и, как следствие, улучшения отдаленных результатов лечения МКБ. Кроме того, применение в предоперационном периоде антибактериальной терапии в сочетании с Вобэнзимом позволяет существенно снизить частоту ак-



тивного воспалительного процесса в почках в 8,5 раз, по сравнению с пациентами, которым проводилась стандартная антибактериальная терапия. Это позволяет выполнить оперативные вмешательства при минимальном количестве осложнений.

Обструкция, вызываемая как наличием фрагмента камня, так и развитием склеротических изменений в тканях мочевых путей и окружающей клетчатке, является вторым наиболее важным осложнением после нарушения технологии дробления, способствующим угнетению функции почки и развитию острого пиелонефрита [14]. Применение открытых операций, особенно повторных, длительное нахождение конкремента в области лоханочно-мочеточникового сегмента или в мочеточнике приводит к развитию выраженных рубцово-склеротических изменений в тканях.

Мы наблюдали 50 больных с умеренными ретенционными изменениями мочевых путей со стороны выполненной ранее операции в сроки от 1 месяца до 2 лет. С целью верификации данных, полученных при ультразвуковом исследовании, всем больным выполнена экскреторная урография с рентгентелевизионной записью. При этом у 42 больных определено сужение в области лоханочно-мочеточникового сегмента, у 8 – нарушение пассажа мочи по мочеточнику на уровне средней и нижней трети. Выявляемые изменения создают предпосылки для дальнейшего ухудшения уродинамики, способствуют рецидивированию хронического пиелонефрита и камнеобразования. Обратимые изменения в мочевых путях на основании фармакоультразвукового исследования (ФУЗИ) были выявлены у 33 человек (включены в первую группу). Изменения признаны необратимыми у 17 больных (составили вторую группу), при этом 12 больным выполнена ранее пиело(нефро)литотомия по поводу коралловидного камня, 4 – пиелолитотомия, 1 пациенту выполнена чрескожная нефролитотрипсия по поводу крупного камня лоханки. Всем пациентам проводилась

длительная комплексная терапия ангиопротекторами, противовоспалительная, системная энзимотерапия и физиотерапевтические мероприятия, направленные на уменьшение склеротических изменений в тканях. У всех больных первой группы по данным контрольного ФУЗИ отмечена положительная динамика, исчезновение расширения чашечно-лоханочной системы. У пациентов второй группы существенной динамики по результатам контрольного ФУЗИ не было. У 6 из 8 больных с исходными нарушениями уродинамики на уровне различных отделов мочеточника отмечена нормализация состояния после проведенного курса лечения; у 2 пациентов при последующем динамическом наблюдении выявлено формирование стриктуры мочеточника.

Таким образом, эвакуация фрагментов конкремента, терапия воспалительного процесса и профилактика рубцово-склеротических изменений в тканях являются важным способом профилактики рецидивного камнеобразования и сохранения функционального состояния почек и мочевыводящих путей.

## Выводы

Применение Вобэнзима показано после различных видов оперативного лечения больных МКБ, в том числе открытых оперативных пособий, с целью эффективного лечения хронического пиелонефрита, профилактики склеротических процессов в зоне вмешательства, и особенно после выполнения уретеролизиса и пластических операций.

Одновременное назначение ангиопротекторов, антиагрегантов, противовоспалительных и антибактериальных средств существенно сокращает период рассасывания инфильтрации в зоне операции и препятствует формированию рубцовых изменений в паранефральной и парауретеральной клетчатке. Применение энзимных препаратов представляется нам патогенетически обоснованным у больных, перенесших различные хирургические вмешательства,

с целью профилактики рубцово-склеротических процессов, а также для улучшения гемо- и уродинамики в почке и мочевых путях.

Профилактическое применение энзимов целесообразно также у больных после проведения дистанционной нефро- и уретеролитотрипсии (особенно неоднократной), а также при длительном стоянии камня в одном месте. Суммируя данные различных авторов, изучавших влияние дистанционной литотрипсии на почечную ткань, можно заключить, что к типичным изменениям после данной операции следует относить нарушения почечной микроциркуляции, деструкцию почечной ткани в зоне клубочков, отек и интерстициальные нарушения медуллярного слоя почки, разрыв капилляров, тромбоз венул, кровоизлияние и частичный некроз канальцев с исходом в нефросклероз, снижение функции почки и артериальную гипертензию [15].

В предоперационном периоде комплексная терапия антибиотиками и Вобэнзимом позволяет существенно снизить частоту активного воспалительного процесса в почках и уменьшить частоту послеоперационных осложнений и, соответственно, способствует улучшению качества жизни и продлению безрецидивного течения болезни. Применение Вобэнзима, благодаря его противоотечному и вторично-анальгезирующему эффекту, увеличивает вероятность самостоятельного отхождения фрагментов как на фоне внутреннего дренирования, так и без дренирования мочевых путей.

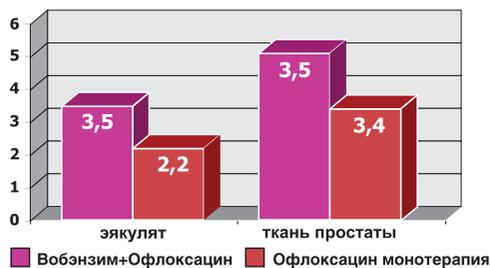
Таким образом, эффективность лечения пациентов с МКБ во многом зависит от последовательного, комплексного проведения индивидуально разработанных лечебных мероприятий на различных стадиях заболевания. Кроме того, нам представляется перспективным применение препаратов системной энзимотерапии при коррекции метаболических нарушений в ходе метафилактики рецидивного камнеобразования у больных с гастроинтестинальными нарушениями. 🌐

# ЭНЗИМЫ ПОВЫШАЮТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОВ

## Антибиотики + Вобэнзим®

### ДВОЙНОЙ УДАР ПО ИНФЕКЦИИ

Концентрация офлоксацина через 2 часа у больных хроническим бактериальным простатитом (мг/л)



Ткачук В.Н. и соавторы // «Врачебное сословие» №5, 2007

#### ПОКАЗАНИЯ В УРОЛОГИИ:

- ◆ Простатит
- ◆ Цистит
- ◆ Цистопиелит
- ◆ Инфекции, передающиеся половым путем

СДЕЛАНО  
В  
ГЕРМАНИИ



**Вобэнзим®**  
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

- 1 Улучшает проникновение антибиотиков в микробные колонии
- 2 Повышает эффективность антибиотиков и их концентрацию в очаге воспаления
- 3 Повышает противомикробный иммунитет, выработку интерферона и лизоцима
- 4 Уменьшает побочные эффекты антибиотиков
- 5 Поддерживает микрофлору кишечника, снижает риск развития дисбиоза

Один препарат **5** действий

#### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Вобэнзим назначается на весь курс антибиотикотерапии в дозе 5 таб. 3 раза в день. После окончания курса антибиотиков для предупреждения побочных эффектов и осложнений ВОБЭНЗИМ можно принимать по 3 таб. 3 раза в день курсом 2 недели. Длительность курса определяется врачом. Препарат принимать за 30 мин. до еды, таблетки не раскусывая запивать водой.

## ЭНЗИМЫ – УСКОРЯЮТ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ

С.-Петербург (812) 406-7540  
Москва (495) 231-2731

[mucos.ru](http://mucos.ru)



# Литература

**Т.И. ДЕРЕВЯНКО, И.М. ЛАЙПАНОВ, В.В. РЫЖКОВ,  
Р.М. КАДИЕВ, Э.В. РЫЖКОВА**  
**Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений  
после открытых хирургических и эндоурологических  
манипуляций на органах мочевыводящих путей  
и репродуктивной системы у мужчин**

1. Гвоздев М.Ю., Гальчиков И.В., Дьяков В.В. Профилактика осложнений при малоинвазивных вмешательствах в урологии // Фарматека. 2005. № 4/5. С. 54–57.
2. Франц М., Хорл У. Наиболее частые ошибки диагностики и ведения инфекции мочевых путей // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2. № 4. С. 340–347.
3. Берников А.Н., Раснер П.И., Говоров А.В., Бормотин А.В. Профилактическая антибактериальная терапия при трансректальной биопсии предстательной железы // Фарматека. 2002. № 10. С. 59–60.
4. Манухин И.Б., Рыжков В.В., Федосова Г.Н. Профилактика репродуктивных потерь. Ставрополь, 1999. 245 с.
5. Гостищев В.К. Пути и возможности профилактики инфекционных осложнений в хирургии // Рациональные подходы к профилактике инфекционных осложнений в хирургии: методические рекомендации. М., 1997. С. 2–11.
6. Страчунский Л.С., Козлов Р.С. Антибиотикопрофилактика в хирургии: взгляд клинического фармаколога // Рациональные подходы к профилактике инфекционных осложнений в хирургии: Методические рекомендации. М., 1997. С. 12–25.
7. National Nosocomial Infections Study Report. Atlanta: Center for Disease Control, 1979. P. 2–14.

**А.Р. ГЕВОРКЯН, А.Ю. АВАКЯН, М.Д. ПАВЛЮК**  
**Анализ результатов биопсий и ребиопсий  
предстательной железы в окружном  
урологическом отделении ЗАО г. Москвы  
за трехлетний период**

1. Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004 // Ann. Oncol. 2005. Vol. 16. № 3. P. 481–488.
2. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2008 // CA Cancer J. Clin. 2008. Vol. 58. № 2. P. 71–96.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В. Ход реализации мероприятий по совершенствованию онкологической помощи населению России // Российский онкологический журнал. 2011. № 4. С. 4–7.
4. Русаков И.Г., Франк Г.А., Степанов С.О. и др. Биопсия предстательной железы: пособие для врачей. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002.
5. Kravchick S., Cytron S., Peled R. et al. Using gray-scale and two different techniques of color Doppler sonography to detect prostate cancer // Urology. 2003. Vol. 61. № 5. P. 977–981.
6. Pu Y.S., Fujimoto H., Kakizoe T., Myers R. The 18<sup>th</sup> International Symposium: Controversies in Prostate Cancer Diagnosis and Treatment // Jpn. J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 35. № 11. P. 680–689.
7. Humphrey P.A. Prostate pathology. Chicago, 2003. P. 556.

**Л.Г. СПИВАК**  
**Перспективы комбинированной медикаментозной  
терапии растительным экстрактом *Serenoa repens*  
и тамсулозином с пролонгированным действием у больных  
аденомой простаты с выраженными расстройствами  
мочеиспускания: дизайн мультицентрового  
сравнительного клинического исследования**

1. Пытель Ю.А. Медикаментозная терапия гиперплазии простаты // Пленум Всероссийского общества урологов. Саратов, 1994. С. 5–19.
2. Rhodes T., Girman C.J., Jacobsen D.J. et al. Longitudinal prostate volume in a community-based sample: 7 year followup in the Olmsted County Study of urinary symptoms and health status among men // J. Urol. 2000. Vol. 163. Suppl. 4. P. 249.
3. Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J. et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT Study // Eur. Urol. 2010. Vol. 57. № 1. P. 123–131.
4. Аляев Ю.Г., Анолихин О.И., Мазо Е.Б. и др. Результаты трехлетнего клинического исследования по изучению эффективности и безопасности препарата Простамол Уно у больных с начальными проявлениями аденомы предстательной железы и риском прогрессирования // Урология. 2010. № 6. С. 3–10.
5. Аудит розничных продаж лекарственных средств в РФ 2012 г. / ЦМИ Фармэксперт // www.pharmexpert.ru.
6. de la Rosette J., Alivizatos G., Madersbache S. et al. Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia // www.uroweb.org/fileadmin/user\_upload/Guidelines/11%20BPH.pdf.
7. Di Silvero F., Sciarra F. Esperienza con un nuovo antiestrogeno (*Serenoa repens*) nella terapia dell'ipertrofia Prostatica Benigna // L'ipertrofia Prostatica Benigna / Ed. by S. Khoury, C. Chatelain, L. Denis et al. Jersey: Scientific Communication International Ltd, 1993. P. 184–188.
8. Dathe G., Schmid H. Phytotherapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH) mit Extractum *Serenoa repens* (Permixon®) // Urologe [B]. 1991. Vol. 31. P. 220–223.

**А.М. ПШИХАЧЕВ, К.М. МОСЯКОВА**  
**Актуальность применения индигокармина  
в диагностике урологических заболеваний**

1. Саенко В.С., Дзеранов Н.К., Песегов С.В. Актуальность применения индигокармина в клинической диагностике // Эффективная фармакотерапия. Урология. 2012. № 2. С. 30–33.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Индигокармин // www.ellara.ru/files/instr.pdf.
3. Фрумкин А.П. Цистоскопический атлас // www.uroweb.ru/catalog/med\_lib/cyst\_atl/begin.htm.
4. Урология: учебник для студентов медицинских вузов / под ред. Ю.Г. Аляева. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 638 с.
5. Мартов А.Г., Меринов Д.С., Гурбанов Ш.Ш., Маслов С.А. Рентгенэндоскопическое лечение мочеточниково-влагалищных и мочеточниково-маточных свищей // Consilium medicum. 2007. Т. 9. № 4. С. 42–46.



6. Корниенко С.И. Осложнения трансуретральных эндоурологических вмешательств при заболеваниях нижних и верхних мочевых путей: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011. 62 с.
7. Yang W.J., Cho K.S., Rha K.H. et al. Long-term effects of ileal conduit urinary diversion on upper urinary tract in bladder cancer // *Urology*. 2006. Vol. 68. № 2. P. 324–327.
10. Wolgemuth D.J., Laurion E., Lele K.M. Regulation of the mitotic and meiotic cell cycles in the male germ line // *Recent Prog. Horm. Res.* 2002. Vol. 57. P. 75–101.
11. de Rooij D.G. Proliferation and differentiation of spermatogonial stem cells // *Reproduction*. 2001. Vol. 121. № 3. P. 347–354.
12. Rodriguez J.M., Glozak M.A., Ma Y., Cress W.D. Bcl-2-related ovarian killer, is cell cycle-regulated and sensitizes to stress-induced apoptosis // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. № 32. P. 22729–22735.
13. Matthiesson K.L., McLachlan R.I., O'Donnell L. et al. The relative roles of follicle-stimulating hormone and luteinising hormone in maintaining spermatogonial maturation and spermiation in normal men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 10. P. 3962–3969.
14. Zivkovic D., Hadziselimovic F. Development of Sertoli cells during mini-puberty in normal and cryptorchid testes // *Urol. Int.* 2009. Vol. 82. № 1. P. 89–91.
15. Sharpe R.M., McKinnell C., Kivlin C., Fisher J.S. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood // *Reproduction*. 2003. Vol. 125. № 6. P. 769–784.
16. Rodriguez I., Ody C., Araki K. et al. An early and massive wave of germinal cell apoptosis is required for the development of functional spermatogenesis // *EMBO J.* 1997. Vol. 16. № 9. P. 2262–2270.
17. Wahlström T., Huhtaniemi I., Hovatta O., Seppälä M. Localization of luteinising hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, and their receptors in human and rat testis using immunohistochemistry and radio receptor assay // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983. Vol. 57. P. 825–830.
18. McLachlan R.I., O'Donnell L., Meachem S.J. et al. Identification of specific sites of hormonal regulation in spermatogenesis in rats, monkeys, and man // *Recent Prog. Horm. Res.* 2002. Vol. 57. P. 149–179.
19. Matsumoto A.M. Hormonal control of human spermatogenesis // *The Testis* / Ed. by H. Burger, D. de Kretser. NY: Raven Press; 1989. P. 181–196.
20. Dohle G.R., Smit M., Weber R.F. Androgens and male fertility // *World J. Urol.* 2003. Vol. 21. № 5. P. 341–345.
21. Moudgal N.R., Murthy G.S., Prasanna Kumar K.M. et al. Responsiveness of human male volunteers to immunization with ovine follicle stimulating hormone vaccine: results of a pilot study // *Hum. Reprod.* 1997. Vol. 12. № 3. P. 457–463.
22. Shuka P., O'Donnell L., Bartles J.R., Stanton P.G. FSH regulates the formation of adherens junctions and ectoplasmic specialisations between rat Sertoli cells in vitro and in vivo // *J. Endocrinol.* 2006. Vol. 189. № 2. P. 381–395.
23. Saito K., O'Donnell L., McLachlan R.I., Robertson D.M. Spermiation failure is a major contributor to early spermatogenic suppression caused by hormone withdrawal in adult rats // *Endocrinology*. 2000. Vol. 141. № 8. P. 2779–2785.
24. Tesarik J., Martinez F., Rienzi L. et al. In-vitro effects of FSH and testosterone withdrawal on caspase activation and DNA fragmentation in different cell types of human seminiferous epithelium // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. № 7. P. 1811–1819.
25. Ruwanpura S.M., McLachlan R.I., Stanton P.G., Meachem S.J. Follicle-stimulating hormone affects spermatogonial survival by regulating the intrinsic apoptotic pathway in adult rats // *Biol. Reprod.* 2008. Vol. 78. № 4. P. 705–713.
26. Chausiaux O.E., Abel M.H., Baxter F.O. et al. Hypogonadal mouse, a model to study the effects of the endogenous lack of gonadotrophins on apoptosis // *Biol. Reprod.* 2008. Vol. 78. № 1. P. 77–90.

## Ю.Л. ДЕМИДКО

### Применение абсорбирующих средств при недержании мочи у мужчин

1. Левайн Ш., Барри П. Здоровье пожилых // *Общая врачебная практика по Джону Нобелю*: пер. с англ. М.: Практика, 2005.
2. Thuroff J.W., Abrams P., Schröder A. et al. EAU guidelines on urinary incontinence // *Eur. Urol.* 2011. Vol. 59. № 3. P. 387–400.
3. Fowler C.J., Panicker J.N., Emmanuel A. Pelvic organ dysfunction in neurological disease. Cambridge: University press, 2010. 358 p.
4. Иорданский А., Стрельникова Л. Шаг второй. Биотехнологический процесс внедрен в крупнотоннажное производство // *Химия и жизнь* 21 век. 1995. № 1. С. 8–15.

## Е.Ю. ПАШКОВА, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО

### Мужское бесплодие в XXI веке – реалии и перспективы. Новые возможности использования комбинированной стимулирующей терапии гонадотропинами

1. Raheem A.A., Ralph D., Minhas S. Male infertility // *Br. J. Med. Surg. Urol.* 2012. Vol. 5. Is. 5. P. 254–268.
2. Guzick D.S., Overstreet J.W., Factor-Litvak P. et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. № 19. P. 1388–1393.
3. Grigorova M., Punab M., Poolamets O. et al. Increased Prevalance of the -211 T allele of follicle stimulating hormone (FSH) beta subunit promoter polymorphism and lower serum FSH in infertile men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 1. P. 100–108.
4. Oehninger S., Kruger T. The diagnosis of male infertility by semen quality. Clinical significance of sperm morphology assessment // *Hum. Reprod.* 1995. Vol. 10. № 5. P. 1037–1038.
5. Barroso G., Valdespin C., Vega E. et al. Developmental sperm contributions: fertilization and beyond // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 92. № 3. P. 835–848.
6. Tesarik J., Greco E., Mendoza C. Late, but not early, paternal effect on human embryo development is related to sperm DNA fragmentation // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. № 3. P. 611–615.
7. Borini A., Tarozzi N., Bizzaro D. et al. Sperm DNA fragmentation: paternal effect on early post-implantation embryo development in ART // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. № 11. P. 2876–2881.
8. Avendaco C., Franchi A., Taylor S. et al. Fragmentation of DNA in morphologically normal human spermatozoa // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. № 4. P. 1077–1084.
9. Ruwanpura S.M., McLachlan R.I., Meachem S.J. Hormonal regulation of male germ cell development // *J. Endocrinol.* 2010. Vol. 205. № 2. P. 117–131.



27. *Madhukar D., Rajender S.* Hormonal treatment of male infertility: promises and pitfalls // *J. Androl.* 2009. Vol. 30. № 2. P. 95–112.
28. *Efesoy O., Cayan S., Akbay E.* The efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of various types of male-factor infertility at a single university hospital // *J. Androl.* 2009. Vol. 30. № 6. P. 679–684.
29. *Caroppo E., Niederberger C., Vizziello G.M., D'Amato G.* Recombinant human follicle-stimulating hormone as a pretreatment for idiopathic oligoasthenoteratozoospermic patients undergoing intracytoplasmic sperm injection // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 80. № 6. P. 1398–1403.
4. *Мальцев В.Н., Шатохин М.Н.* Влияние Лонгидазы на содержание цитокинов при патологии предстательной железы // *Аллергология и иммунология.* 2009. Т. 10. № 2. С. 243.
5. *Теодорович О.В., Шатохин М.Н., Мальцев В.Н. и др.* Коррекция местных иммунометаболических нарушений при аденоме предстательной железы в сочетании с хроническим простатитом // *Урология.* 2010. № 5. С. 22–26.
6. *Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича.* М.: Медицина, 1977. С. 67–69.

**Л.О. ВОРСЛОВ, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, И.В. ГАДЗИЕВА**  
**«Квартет здоровья» против «смертельного квартета».**  
**Часть первая: метаболическая невропатия –**  
**легко диагностировать, трудно лечить**

1. *Анциферов М.Б.* Исследование UKPDS и основные принципы пероральной терапии сахарного диабета II типа // *Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа / под ред. академика РАМН И.И. Дедова.* М., 2000. С. 53–61.
2. *Аметов А.С., Строков И.А., Баринев А.Н. и др.* Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial // *Фарматека.* 2004. № 11. С. 69–73.
3. *Hermann R., Niebch G.* Human pharmacokinetics of a-lipoic acid // *Lipoic acid in health and disease / Ed. by J. Fuchs, L. Packer, G. Zimmer.* N.Y., 1997. P. 337–359.
4. *Аметов А.С., Строков И.А.* Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее // *Российские медицинские вести.* 2001. Т. 6. № 1. С. 35–40.
5. *Бустаманте Дж., Лодж Дж., Маркоччи Л.* Метаболизм альфа-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии // [www.medi.ru/Doc/144409.htm](http://www.medi.ru/Doc/144409.htm).
6. *Афонина Ж.А., Строков И.А., Аметов А.С., Войчик Э.А.* Лечение тоннельных невропатий рук у больных сахарным диабетом // *РМЖ.* 2008. Т. 16. № 12. С. 1621–1625.
7. *Kaneto H., Katakami N., Matsuhisa M., Matsuoka T.A.* Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis // *Mediators Inflamm.* 2010. Vol. 2010. P. 453892.
7. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др.* Метод определения активности каталазы // *Лабораторное дело.* 1988. № 1. С. 16–19.
8. *Костюк В.А., Потапов А.Н., Ковалева Ж.В.* Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // *Вопросы медицинской химии.* 1990. № 2. С. 88–91.
9. *Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В.* Лечение и профилактика хронического рецидивирующего простатита у женщин // *Consilium medicum.* 2004. Т. 6. № 7. С. 25–27.
10. *Галактионова Л.П., Молчанов А.В., Ельчаинова С.А., Варшавский Б.Я.* Состояние перекисного окисления липидов у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // *Клиническая и лабораторная диагностика.* 1998. № 6. С. 10–14.
11. *Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Картавенко В.И. и др.* Генерация оксида азота лейкоцитами периферической крови в норме и при патологии // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2003. № 4. С. 11–13.
12. *Земсков А.М., Земсков В.М., Полякова С.Д.* Методы оценки эффективности иммунокоррекции // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 1997. № 1. С. 52.
13. *Конопля А.И., Будяков С.В., Конопля Н.А.* Иммунные и оксидантные нарушения у больных острыми и обострением хронических воспалительных заболеваний верхнечелюстных пазух // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2009. № 1. С. 73–81.
14. *Новиков А.В., Серегин С.П., Шестаков С.Г., Шатохин М.Н.* Антиоксидантный статус и состояние местного иммунитета у больных хроническим простатитом // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2001. № 2. С. 50–53.
15. *Ващенко В.И., Ващенко Т.Н.* Церулоплазмин – от метаболита до лекарственного средства // *Психофармакология и биологическая наркология.* 2006. Т. 6. № 3. С. 1254–1269.
16. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В.* Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // *Иммунология.* 2000. № 5. С. 47–50.
17. *Караулов А.В., Калюжин О.В.* Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: МЦФЭР, 2007. 144 с.

**М.Н. ШАТОХИН, О.В. ТЕОДОРОВИЧ, С.Н. ЧИРКОВ**  
**Современные аспекты применения иммуномодуляторов**  
**в урологической практике**

1. *Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г., Аполихин О.И.* Урология: учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. 245 с.
2. *Конопля А.И.* Взаимосвязь структуры и функции эритроцитов с иммунным гомеостазом. Курск: КГМУ, 2008. 40 с.
3. *Шестаков С.Г., Конопля А.И.* Состояние иммунного статуса и коррекция его нарушений у больных хроническим простатитом // *Окислительный, энергетический и иммунный гомеостаз (нарушение и коррекция) / под ред. Л.Г. Проккопенко, А.И. Лазарева, А.И. Конопля.* Курск: КГМУ, 2003. С. 253–289.

**И.А. ТЮЗИКОВ, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, Л.О. ВОРСЛОВ, Е.А. ГРЕКОВ**  
**Оптимизация клинического применения комплекса**  
**L-карнитина и ацетил-L-карнитина в современной**  
**фармакотерапии идиопатического мужского бесплодия**

1. *Здравоохранение в России. 2005: стат. сборник.* М.: Росстат, 2006.
2. *Предположительная численность населения Российской Федерации до 2025 года: статистический бюллетень // Ежегодный спра-*



- вочник. М.: Федеральная служба государственной статистики РФ, 2005. С. 55.
3. *Kupelian V., Shabsigh R., Araujo A.B.* Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study // *J. Urol.* 2006. Vol. 176. № 1. P. 222–226.
  4. *Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А.* Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с.
  5. *Wong W.Y., Thomas C.M., Mercus J.M. et al.* Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 73. № 3. P. 435–442.
  6. *Jungwirth A., Diemer T., Dohle G.R. et al.* Guideline on Male Infertility. European Association of Urology, 2012 // [www.uroweb.org/gls/pdf/15\\_Male\\_Infertility\\_LR%20II.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/15_Male_Infertility_LR%20II.pdf).
  7. *Jeulin C., Lewin L.M.* Role of free L-carnitine and acetyl-L-carnitine in postgonadal maturation of mammalian spermatozoa // *Hum. Reprod. Update.* 1996. Vol. 2. № 2. P. 87–102.
  8. *Loumbakis P., Anezinis P., Evangelidou A et al.* Effect of L-carnitine in patients with asthenospermia // *Eur. Urol.* 1996. Vol. 30. Suppl. 2. P. 255.
  9. *Кузин В.М.* Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике) // *РМЖ.* 2003. № 10. С. 609–610.
  10. *Божедомов В.А., Николаева М.А., Теодорович О.В.* Нормализация акросомальной реакции сперматозоидов в результате комплексной терапии карнитином, фруктозой и лимонной кислотой // *Проблемы репродукции.* 2003. № 6. С. 49–52.
  11. *De Rosa M., Boggia B., Amalfi B. et al.* Correlation between seminal carnitine and functional spermatozoal characteristics in men with semen dysfunction of various origins // *Drugs R. D.* 2005. Vol. 6. № 1. P. 1–9.
  12. *Ross C., Morriss A., Khairy M. et al.* A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility // *Reprod. Biomed. Online.* 2010. Vol. 20. № 6. P. 711–723.
  13. *Фесенко В.Н., Михайличенко В.В., Новиков А.И., Фесенко С.В.* Оценка влияния L-карнитина тартрата на репродуктивную функцию мужчин фертильного возраста // *Проблемы репродукции.* 2011. № 6. С. 4–9.
  14. *Тарасов Н.И., Бавильский В.Ф., Кандалов А.М., Матыгин А.С.* Эффективность и безопасность применения Карнитона в комплексной терапии больных с патоспермией // *Андрология и генитальная хирургия.* 2011. № 3. С. 15–18.
  15. *Галимов Ш.Н., Громенко Д.С., Галимова Э.Ф. и др.* Влияние L-карнитина на показатели эякулята у мужчин из бесплодных пар // *Урология.* 2012. № 1. С. 23–27.
  16. *Zhou X., Liu F., Zhai S.* Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 16. Suppl. 1. P. 383–390.
  17. *Тюзиков И.А.* К вопросу о нарушении сперматогенной функции яичек // *Материалы Пленума Российского общества урологов.* Краснодар, 2010. С. 217–218.
  18. *Тюзиков И.А.* Скрытые нарушения метаболизма как возможная причина мужской инфертильности // *Актуальные вопросы урологии и андрологии: сборник материалов международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию кафедры урологии и андрологии СПбМАПО.* СПб., 2011. С. 227–230.
  19. *Тюзиков И.А.* Возможности метаболической терапии бесплодия у молодых мужчин с ожирением // *Материалы VII Всероссийского конгресса «Мужское здоровье».* Ростов-на-Дону, 2011. С. 288–290.
  20. *Gorbachinsky I., Akpınar H., Assimos D.G.* Metabolic syndrome and urological diseases // *Rev. Urol.* 2010. Vol. 12. № 4. P. 157–180.
  21. *Sarkar O., Bahrainwala J., Chandrasekaran S. et al.* Impact of inflammation on male fertility // *Front. Biosci. (Elite Ed.).* 2011. Vol. 3. P. 89–95.
  22. *Nguyen R.H., Wilcox A.J., Skaerven R., Baird D.D.* Men's body mass index and infertility // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. № 9. P. 2488–2493.
  23. *Ohwaki K., Endo F., Yano E.* Relationship between body mass index and infertility in healthy male Japanese workers: a pilot study // *Andrologia.* 2009. Vol. 41. № 2. P. 100–104.
  24. *Bener A., Al-Ansari A.A., Zirir M., Al-Hamaq A.O.* Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? // *Int. Urol. Nephrol.* 2009. Vol. 41. № 4. P. 777–784.
  25. *Chavarro J.E., Toth T.L., Wright D.L. et al.* Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. № 7. P. 2222–2231.
  26. *Hammoud A.O., Wilde N., Gibson M. et al.* Male obesity and alteration in sperm parameters // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. № 6. P. 2222–2225.
  27. *Kasturi S.S., Tannir J., Brannigan R.E.* The metabolic syndrome and male infertility // *J. Androl.* 2008. Vol. 29. № 3. P. 251–259.
  28. *Тюзиков И.А.* Идиопатическое мужское бесплодие: есть ли «свет в конце туннеля» современной стандартной диагностики? // *Материалы Региональной научной конференции «Мужское здоровье в Сибири».* Томск, 2011. С. 100–103.
  29. *Тюзиков И.А., Калинченко С.Ю., Мартов А.Г.* Роль коррекции метаболического статуса при репродуктивных нарушениях у мужчин // *Материалы X Всероссийского Форума с международным участием «Мужское здоровье и долголетие».* М., 2012. С. 95–96.
  30. *Тюзиков И.А.* Системная метаболическая терапия мужского бесплодия, ассоциированного с ожирением и инсулинорезистентностью // *Материалы Пленума Российского общества урологов.* Kislovodsk, 2011. С. 415–416.
  31. *Тюзиков И.А.* Инсулинорезистентность и мужское бесплодие: диагностика и возможности медикаментозной коррекции // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2011».* М., 2011. С. 148–149.
  32. *Bin Aleem S., Hussain M.M., Farooq Y.* Levo-carnitine reduces oxidative stress and improves contractile functions of fast muscles in type 2 diabetic rats // *Iran Biomed. J.* 2013. Vol. 17. № 1. P. 29–35.
  33. *Ferreira M.R., Del C., Camberos M. et al.* Changes in hepatic lipogenic and oxidative enzymes and glucose homeostasis induced by an acetyl-L-carnitine and nicotinamide treatment in dyslipidaemic insulin resistant rats // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2012. [Epub ahead of print].
  34. *Li J., Yu X.Y.* Effects of exogenous carnitine on function of respiratory chain and antioxidant capacity in mitochondria of myocardium after exhaustive running in rats // *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* 2012. Vol. 28. № 5. P. 405–409.
  35. *Bailey J.A., Lahiri D.K.* Chromatographic separation of reaction products from the choline acetyltransferase and carnitine acetyltransferase assay: differential ChAT and CrAT activity in brain extracts from Alzheimer's disease versus controls // *J. Neurochem.* 2012. Vol. 122. № 4. P. 672–680.
  36. *De Grandis D.* Acetyl-L-carnitine for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a short review // *CNS Drugs.* 2007. Vol. 21. Suppl. 1. P. 39–43.



# Литература

37. *Malaguarnera M.* Carnitine derivatives: clinical usefulness // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2012. Vol. 28. № 2. P. 166–176.
38. *Тюзигов И.А., Бажина О.В.* Некоторые аспекты эндокринного бесплодия у мужчин // Заочные электронные конференции РАЕ // [www.econf.rae.ru/article/4728](http://www.econf.rae.ru/article/4728).

## В.С. САЕНКО, С.В. ПЕСЕГОВ Системная энзимотерапия в метафилактике мочекаменной болезни

1. *Johri N., Cooper B., Robertson W. et al.* An update and practical guide to renal stone management // *Nephron Clin. Pract.* 2010. Vol. 116. № 3. P. 159–171.
2. *Лопаткин Н.А., Дзеранов Н.К.* 15-летний опыт применения ДЛТ в лечении МКБ // Материалы пленума правления Российского общества урологов. М., 2003. С. 5–25.
3. *Аполюхин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В. и др.* Эпидемиология МКБ в различных регионах РФ по данным официальной статистики // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. № 7. С. 120.
4. *Газымов М.М.* Мочекаменная болезнь: монография. Чебоксары, 1993. 181 с.
5. *Holmes R.P., Assimos D.G., Goodman H.O.* Genetic and dietary influences on urinary oxalate excretion // *Urol. Res.* 1998. Vol. 26. № 3. P. 195–200.
6. *Тиктинский О.Л., Александров В.П.* Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000. 384 с.
7. *Тиктинский О.Л., Калинина С.Н.* Пиелонефриты. СПб.: Медиапресс, 1996. 238 с.
8. *Folk R.L.* SEM imaging of bacteria and nanobacteria in carbonate sediments and spiral computed tomography // *Eng. Med. Biol. Mag.* 2000. Vol. 19. № 5. P. 63–70.
9. *Lieske J.C., Toback F.G.* Renal cell-urinary crystal interaction // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2000. Vol. 9. № 4. P. 349–355.
10. *Вошула В.И.* Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. Минск, 2006. 268 с.
11. *Preminger G.M., Tiselius H.G., Assimos D.G. et al.* Guideline for the management of ureteral calculi // *Eur. Urol.* 2007. Vol. 52. № 6. P. 1610–1631.
12. *Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Саенко В.С.* Метафилактика мочекаменной болезни. М.: ЭКСМО, 2007. 350 с.
13. *Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Руденко В.И., Винаров А.З.* Осложнения дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ). Профилактика и лечение. М.: Мультипринт, 2001. 56 с.
14. *Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Руденко В.И. и др.* 1<sup>st</sup> International Consultation on Stone Disease. Paris, 3–4 July 2001. Book of abstracts. № 63. P. 63.
15. *Гулямов С.М.* Диагностика, профилактика и лечение повреждения почки при дистанционной ударно-волновой литотрипсии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004. 21 с.

## Интернет-магазин медицинской книги

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



- 🌀 Только **НОВИНКИ**
- 🌀 Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- 🌀 Ежедневное обновление
- 🌀 Без регистрации
- 🌀 **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- 🌀 Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- 🌀 Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

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

# 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.



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

**Патогенетическое  
действие**

123317, МОСКВА, ПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 10. БЦ «БАШНЯ НА НАБЕРЕЖНОЙ», БЛОК Б.  
ТЕЛ: (495) 785-01-00, ФАКС (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>

ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.



**ВСЕГДА  
ЗЕЛЕНЫЙ!**



**ДЛЯ БЫСТРОГО ОБЛЕГЧЕНИЯ СИМПТОМОВ\* ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:**

- Новый тамсулозин от Берлин-Хеми/Менарини
- Европейское качество по доступной цене!
- 1 капсула в сутки – 1 упаковка в месяц

*\* Лечение дизурических расстройств*



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

123317, МОСКВА, ПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 10. БЦ «БАШНЯ НА НАБЕРЕЖНОЙ», БЛОК Б.  
ТЕЛ: (495) 785-01-00, ФАКС (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>

ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.