

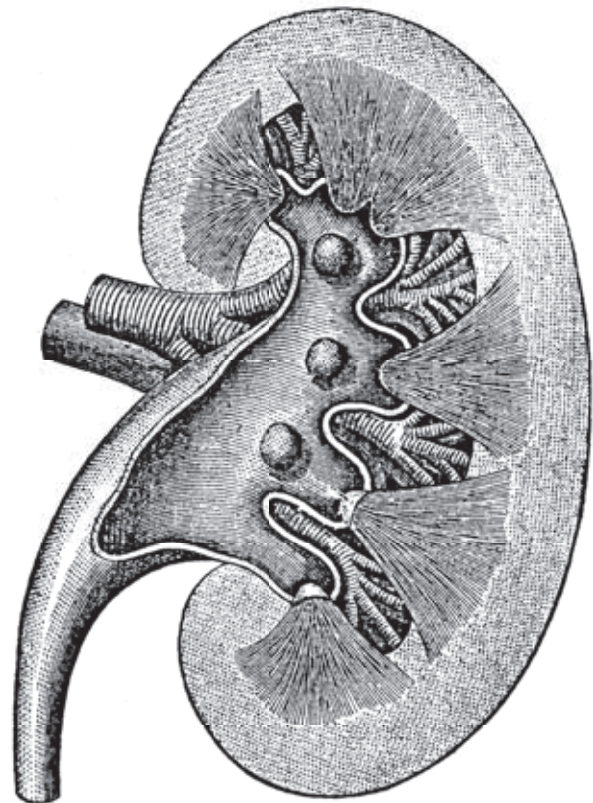
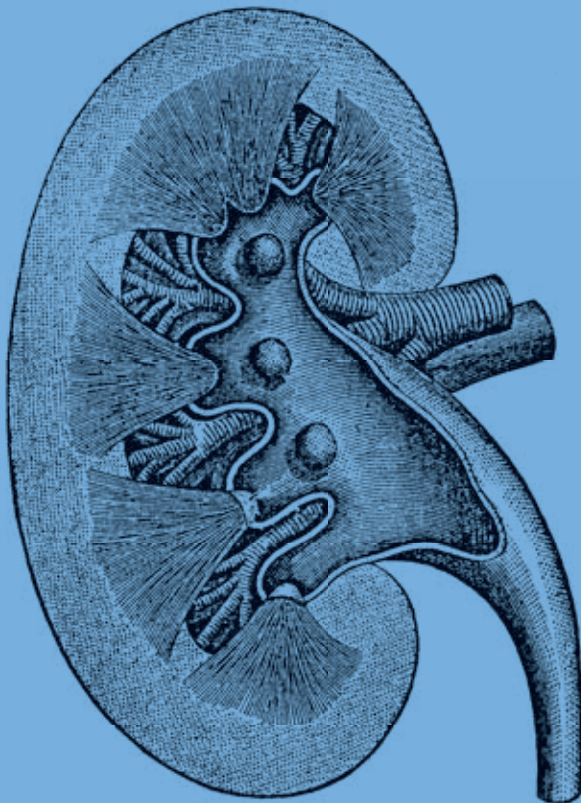
# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№

29

ТОМ 15  
2019



## УРОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ №3

Артериальная гипертензия  
как фактор риска развития  
мочекаменной болезни

Фитопрепараты  
в лечении эректильной  
дисфункции

12

24

Тактика ведения  
пациентов  
с негонококковым  
уретритом

28



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

Свежие выпуски  
и архив журнала



**MANAGE PAIN  
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ**

**X**

M O S C O W

**14–16** NOVEMBER  
НОЯБРЯ **2019**

M O S K B A

**Manage Pain**  
International Interdisciplinary  
Conference

X Междисциплинарный  
международный конгресс  
**Manage pain**



АССОЦИАЦИЯ  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ

реклама

Эффективная фармакотерапия. 2019.  
Том 15. № 29.  
Урология и нефрология

ISSN 2307-3586

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

**Руководитель проекта**  
**«Урология и нефрология»**  
М. ТИШИН  
(m.tishin@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2019.  
Volume 15. Issue 29.  
Urology and Nephrology

ISSN 2307-3586

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

**Advertising Manager**  
**‘Urology and Nephrology’**  
M. TISHIN  
(m.tishin@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

## Редакционная коллегия

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

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

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

### Аллергология и иммунология

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

### Гастроэнтерология

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

### Дерматовенерология и дерматокосметология

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

### Кардиология и ангиология

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

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

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

#### Психиатрия

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

## Editorial Board

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

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

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

### Allergology and Immunology

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

### Gastroenterology

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

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

### Cardiology and Angiology

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

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

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

#### Psychiatry

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

### **Онкология, гематология и радиология**

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

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛЁВА

### **Педиатрия**

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

### **Пульмонология и оториноларингология**

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

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

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

### **Урология и нефрология**

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

### **Эндокринология**

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

### **Эпидемиология и инфекции**

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

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фото съемка** И. ЛУКЬЯНЕНКО

### **Oncology, Hematology and Radiology**

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

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA

### **Pediatrics**

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

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

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

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

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

### **Urology and Nephrology**

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

### **Endocrinology**

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

### **Epidemiology and Infections**

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

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** A. KYAZHINA, N. FROLOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

**Photography** I. LUKYANENKO

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

Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

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

Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

Authors submitted articles for the publication should be acquainted  
with the instructions for authors and the public copyright agreement.  
The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

# Содержание

## Клинические исследования

- В.И. РУДЕНКО, Ю.Л. ДЕМИДКО,  
Л.С. ДЕМИДКО, Г.М. КУЗЬМИЧЕВА  
Влияние остеопороза на профилактику рецидива  
мочекаменной болезни 6
- А.Б. БАТЬКО  
Патологические паттерны артериальной гипертензии  
и мочекаменной болезни 12
- К.П. ТЕВЛИН, Е.В. ТЕВЛИНА  
Альтернативный подход к лечению неосложненной  
инфекции нижних мочевыводящих путей:  
опыт применения лекарственного препарата Нефростен® 16
- Е.А. ЕФРЕМОВ, Ю.В. КАСТРИКИН, А.О. БУТОВ,  
С.Ю. ШЕХОВЦОВ, Т.А. ЕДОЯН, В.В. СИМАКОВ  
Современные технологии мониторинга эффективности  
диагностики и лечения эректильной дисфункции 24

## Лекции для врачей

- Е.В. ШИХ, Н.Б. ЛАЗАРЕВА, Е.В. РЕБРОВА,  
А.Ю. РЯЗАНОВА  
Современная антибактериальная терапия  
негонококковых уретритов: проблемы и решения 28
- И.А. ТЮЗИКОВ  
Гормональные механизмы патогенеза хронического  
рецидивирующего цистита у женщин как перспективная  
фармакотерапевтическая опция управления заболеванием 34
- Д.Г. ПОЧЕРНИКОВ, В.В. ГЕТЬМАН  
Современный подход к диагностике и лечению  
идиопатической олигоастенотератозооспермии 48
- А.Б. БАТЬКО, С.В. ВЫХОДЦЕВ  
Эректильная дисфункция: от церковных обрядов  
Средневековья к современной клинической практике 52

## Обзор

- О.И. БРАТЧИКОВ, И.А. ТЮЗИКОВ, П.А. ДУБОНОС  
Антиоксидантное сопровождение фармакотерапии  
хронического простатита: патогенетическая  
целесообразность и эффективность 56

# Contents

## Clinical Studies

- V.I. RUDENKO, Yu.L. DEMIDKO, L.S. DEMIDKO,  
G.M. KUZMICHEVA  
Effect of Osteoporosis on the Prevention  
of Urolithiasis Recurrence 6
- A.B. BATKO  
Pathological Patterns of the Arterial Hypertension  
and Urolithiasis 12
- K.P. TEVLIN, Ye.V. TEVLINA  
Alternative Approach to Treatment of Lower Urinary Tract  
Uncomplicated Infections: Drug Nefrosten® Application  
Experience 16
- E.A. EFREMOV, Yu.V. KASTRIKIN, A.O. BUTOV,  
S.Yu. SHEKHOVTSOV, T.A. EDOYAN, V.V. SIMAKOV  
Modern Technologies for Monitoring the Effectiveness  
of Erectile Dysfunction Diagnosis and Treatment 24

## Clinical Lectures

- Ye.V. SHIKH, N.B. LAZAREVA, Ye.V. REBROVA,  
A.Yu. RYAZANOVA  
Modern Antibacterial Therapy of Non-Gonococcal Urethritis:  
Challenges and Solutions 28
- I.A. TYUZIKOV  
Hormonal Mechanisms of the Pathogenesis of Chronic Recurrent  
Cystitis in Women as Promising Pharmacotherapeutic Targets  
for Disease Management 34
- D.G. POCHERNIKOV, V.V. GETMAN  
Modern Approach to the Diagnosis and Treatment of Idiopathic  
Oligoasthenoteratozoospermia 48
- A.B. BATKO, S.V. VYKHODTSEV  
Erectile Dysfunction: from Church Rites of the Middle Ages  
to Modern Clinical Practice 52

## Review

- O.I. BRATCHIKOV, I.A. TYUZIKOV, P.A. DUBONOS  
Antioxidant Maintenance for Pharmacotherapy  
of Chronic Prostatitis: Pathogenetic Feasibility  
and Effectiveness 56



# XIX 19–21 СЕНТЯБРЯ 2019

## КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

### РОСТОВ-НА-ДОНУ



## ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- ◆ Междисциплинарная урология
- ◆ Новые технологии в урологии
- ◆ Инновации в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний
- ◆ Достижения лекарственной терапии в урологии
- ◆ Инновации в реконструктивной и пластической хирургии
- ◆ Визуализация в урологии
- ◆ Робот-ассистированная хирургия в урологии
- ◆ Клеточные технологии в урологии
- ◆ Диагностика и лечение МКБ
- ◆ Основные пути развития современной урологии

## КОНТАКТЫ

По всем вопросам, касающимся подачи и содержания тезисов, вы можете обращаться к главному ученому секретарю РОУ, главному урологу Москвы, профессору

Дмитрию Юрьевичу Пушкарю  
Телефон: +7 (499) 760-75-89  
E-mail: congressrou-2019@mail.ru

По вопросам участия вы можете обращаться:

Шишкова Яна  
Телефон: +7 (495) 646-01-55, доб. 210  
E-mail: congress\_rou@ctogroup.ru

### Организаторы



Российское общество урологов



Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова



Ростовский государственный медицинский университет

### При поддержке



Министерство здравоохранения РФ



Министерство здравоохранения Ростовской области



European Association of Urology

[www.congress-rou.ru](http://www.congress-rou.ru)

реклама



<sup>1</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> МИРЭА – Российский  
технологический  
университет, Москва

# Влияние остеопороза на профилактику рецидива мочекаменной болезни

В.И. Руденко, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Ю.Л. Демидко, д.м.н.<sup>1</sup>, Л.С. Демидко<sup>1</sup>,  
Г.М. Кузьмичева, д.х.н., проф.<sup>2</sup>

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

Для цитирования: Руденко В.И., Демидко Ю.Л., Демидко Л.С., Кузьмичева Г.М. Влияние остеопороза на профилактику рецидива мочекаменной болезни // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 29. С. 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-29-6-11

*Представлены результаты обследования 86 пациентов с мочекаменной болезнью, перенесших оперативное лечение. Было проведено физико-химическое исследование мочевых камней и их фрагментов, определена экскреция кальция, мочевой кислоты и оксалатов. Кроме того, детализированы факторы риска остеопороза и выполнено исследование минеральной плотности костной ткани путем рентгеновской денситометрии. 69 (80,2%) пациентов не имели показаний к профилактике рецидива камнеобразования, а 17 (19,8%) больным назначено лечение. С учетом данных рентгенофазового анализа конкремента и показателей суточной экскреции кальция и мочевой кислоты десять пациентов принимали тиазиды, а семь – аллопуринол. Тиазиды способствовали уменьшению экскреции кальция, не влияя на экскрецию мочевой кислоты и диурез, а аллопуринол приводил к уменьшению концентрации мочевой кислоты, не влияя на экскрецию кальция и диурез. Отмечено, что фактором, воздействующим на частоту и скорость развития рецидива у пациентов с мочекаменной болезнью, может быть снижение минеральной плотности костной ткани. Так, рецидив мочекаменной болезни произошел у девяти пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани и только у одного пациента с нормальным состоянием костной ткани. Уточнение факторов риска остеопороза позволит прогнозировать течение мочекаменной болезни, а также вероятность ее рецидива.*

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, остеопороз, экскреция кальция, экскреция мочевой кислоты, тиазиды, аллопуринол

## Введение

Цель послеоперационного обследования, лечения и наблюдения пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ) – предотвращение рецидива камнеобразования. К настоящему времени разработаны практические рекомендации для выявления факторов риска первичного и рецидивного образования мочевых камней, а также клинические рекомендации по профилактике повторного камнеобразования [1, 2].

Один из факторов риска развития и рецидива МКБ – остеопороз. Это состояние характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), связанным со снижением уровня кальция в сыворотке крови и его повышенным выведением с мочой (гиперкальциурией). Результатом нарушения кальциевого обмена становится образование кальциевых камней в почках, поэтому у больных остеопорозом повышена частота уролитиаза [3, 4]. А у больных нефролитиазом в свою очередь отмечаются снижение МПКТ и гиперкальциурия [5]. Применение средств, препятствующих патологическому обмену





ну костной ткани, и повышение физической нагрузки позволяют предотвратить отрицательный баланс кальция и снизить вероятность образования камней в почках [6, 7].

Для коррекции биохимических изменений в крови и моче назначают ряд лекарственных препаратов. Так, тиазидные диуретики снижают уровень кальция в моче. Увеличение выделения кальция с мочой обусловлено прямым и непрямым влиянием тиазидных диуретиков на почки, а также их внепочечным эффектом.

В проксимальном отделе нефрона тиазидные диуретики оказывают слабое и однонаправленное действие, снижая реабсорбцию натрия и кальция. Однако в дистальном отделе нефрона действие тиазидных диуретиков разнонаправлено: реабсорбция натрия снижается, а кальция – повышается или не меняется. Выраженность гипокальциурического эффекта тиазидных диуретиков зависит от количества потребляемой поваренной соли и объема внеклеточной жидкости. Так, при ограничении поступления натрия и уменьшении объема внутриклеточной жидкости реабсорбция кальция в проксимальных канальцах повышается и его выделение уменьшается, а при увеличении введения натрия выделение кальция повышается.

Следует отметить, что на фоне приема тиазидных диуретиков выделение кальция с мочой в первые дни лечения не меняется, а к концу первой недели уменьшается, оставаясь на таком уровне в течение всего периода лечения [8]. При прекращении приема тиазидных диуретиков может наблюдаться преходящий рикошетный эффект с увеличением выделения кальция с мочой.

Внепочечный эффект тиазидных диуретиков проявляется прямым и опосредованным через паратиреоидный гормон действием на костную ткань. Тиазидные диуретики стимулируют высвобождение и активность паратиреоидного гормона, что может иметь

серьезное клиническое значение при гиперпаратиреозе.

Уровень кальция в крови определяется также всасываемостью в кишечнике: тиазидные диуретики не меняют или, по данным ряда исследований, снижают всасывание, что может компенсировать задержку кальция почками. Возможно, последнее объясняет отсутствие осложнений (например, отложения кальция в тканях), обусловленного влиянием тиазидных диуретиков на выделение кальция почками [9, 10]. Таким образом, тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию кальция посредством следующих механизмов:

- прямо, повышая реабсорбцию кальция в дистальных отделах нефрона;
- опосредованно, уменьшая объем внутриклеточной жидкости и повышая в проксимальных канальцах реабсорбцию не только натрия и воды, но и связанную с этим пассивную реабсорбцию кальция;
- экстраренально, усиливая секрецию паратиреоидного гормона, повышая всасывание из кишечника и мобилизуя кальций из костных депо.

Способность тиазидных диуретиков влиять на обмен кальция позволяет использовать его у больных с гиперпаратиреозом, гиперкальциурией и кальциевыми камнями в почках, получающих лечение витамином D или его аналогами. Благоприятный эффект тиазидных диуретиков при МКБ обусловлен также повышением выделения с мочой магния, цинка пиродифосфата и тенденцией к снижению выделения оксалатов и цитратов [10].

Назначение тиазидных диуретиков имеет положительный эффект не только при профилактике камнеобразования, но и в случае снижения МПКТ. Прием тиазидных диуретиков снижает вероятность перелома шейки бедра у женщин в постменопаузальном и предклимактерическом периоде, этот эффект наблюдается и у мужчин. Тиазидные диуретики не только

Результатом нарушения кальциевого обмена при остеопорозе становится образование кальциевых камней в почках, поэтому у таких больных повышена частота уролитиаза. А у больных нефролитиазом в свою очередь отмечаются снижение минеральной плотности костной ткани и гиперкальциурия (повышенное выведение кальция с мочой)

уменьшают кальциурию, но также стимулируют образование и активность остеобластов, ингибируют экспрессию остеокальцина и создают условия для формирования кости и ее минерализации. При образовании смешанных кальциево-оксалатных конкрементов на фоне гиперурикозурии применяют аллопуринол, ингибитор ксантиноксидазы [11]. Препарат может снижать риск образования конкрементов из оксалата кальция за счет уменьшения вероятности кристаллизации мочевой кислоты и уратов, способствующих выпадению в осадок оксалата кальция, образования комплекса между коллоидным уратом и макромолекулярными ингибиторами, а также снижения экскреции оксалатов [2].

### Цель исследования

Уточнить влияние остеопороза на течение мочекаменной болезни.

### Материал и методы

С 2016 по 2018 г. обследовано 86 пациентов с МКБ, из них 47 (54,7%) мужчин и 39 (45,3%) женщин, средний возраст  $48,0 \pm 14,2$  года. Всем пациентам выполнено оперативное лечение: в 42 (48,8%) случаях – чрескожная нефролитотрипсия, в 22 (25,6%) случаях – дистанционная ударно-волновая литотрипсия, в 21 (24,4%) случае – контактная уретеролитотрипсия и в 1 (1,2%) случае – лапароскопическая пиелолитотомия.



**Возраст** \_\_\_\_\_  
**Пол** \_\_\_\_\_  
**Рост** \_\_\_\_\_  
**Вес** \_\_\_\_\_

1. Был ли у кого-нибудь из Ваших родителей перелом шейки бедра при незначительном ударе бедром или после легкого падения?  
 Да  Нет

2. У Вас был когда-нибудь перелом при незначительном ударе или легком падении?  
 Да  Нет

3. Принимали ли вы когда-нибудь кортикостероиды (кортизон, преднизолон и др.) больше 3 месяцев?  
 Да  Нет

4. Вы стали ниже ростом больше чем на 3 сантиметра?  
 Да  Нет

5. Вы злоупотребляете алкоголем?  
 Да  Нет

6. Выкуриваете ли Вы более 20 сигарет в день?  
 Да  Нет

7. У Вас часто бывает диарея (как следствие целиакии (глютеновая болезнь) или болезни Крона)?  
 Да  Нет

**Для женщин:**

8. Наступила ли менопауза (прекращение менструации) до 45 лет?  
 Да  Нет

9. Прекращалась ли у Вас менструация на срок больше года (кроме периода беременности)?  
 Да  Нет

**Для мужчин:**

10. Вы страдали когда-либо импотенцией, снижением полового влечения или другими симптомами, обусловленными низким уровнем тестостерона?  
 Да  Нет

Рис. 1. Анкета оценки риска остеопороза

Результаты рентгенофазового анализа мочевых камней (n = 29)

Физико-химический состав	Абс., %
Вевеллит + веделлит	2 (6,9)
Вевеллит	5 (17,2)
Гидроксилапатит + вевеллит + веделлит	1 (3,4)
Гидроксилапатит + вевеллит	1 (3,4)
Гидроксилапатит + веделлит	13 (44,8)
Гидроксилапатит + струвит + вевеллит	1 (3,4)
Карбонатапатит + струвит	1 (3,4)
Мочевая кислота	3 (10,3)
Дигидрат мочевой кислоты	1 (3,4)
Дигидрат мочевой кислоты + вевеллит	1 (3,4)
<b>Всего</b>	<b>29 (100,0)</b>

Пациенты заполнили анкету факторов риска остеопороза, разработанную Международным обществом по остеопорозу (рис. 1) [12, 13]. Анализ результатов анкетирования показал, что у 44 (51,2%) пациентов с МКБ имели место факторы риска остеопороза, а у 42 (48,8%) их не было. Состояние костной ткани у пациентов оценивали с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии как наи-

более широко используемого метода определения плотности костной ткани [14]. С его помощью получают изображение костей в области сканирования и вычисляемые показатели костной плотности, выраженные в граммах на 1 см<sup>2</sup> площади исследованного участка кости. Проводится сканирование поясничного отдела позвоночника, шейки бедра, предплечья или всего тела целиком. МПКТ опре-

деляют путем измерения степени проницаемости кости для рентгеновских лучей. Чем больше гасится излучение при прохождении через кость, тем выше ее плотность. При этом используют два пучка фотонов – высокой и низкой энергии, что позволяет исключить влияние структуры мягких тканей на измерение костной массы и плотности. На основании многочисленных методов оценки показано, что распространенность переломов коррелирует с МПКТ поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей (уровень доказательности А). Индивидуальная МПКТ сравнивается с референсной базой данных. Из-за различных методов измерения (в зависимости от аппаратуры) наиболее приемлемым способом оценки МПКТ считается применение Т- и Z-критериев. Т-критерий отражает разницу между плотностью кости обследуемого человека и стандартом, который соответствует плотности кости здоровых людей при достижении ее максимальных значений – пика костной массы. Z-критерий – количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя минеральной плотности кости для лиц аналогичного возраста. Определение остеопороза разработано Всемирной организацией здравоохранения для женщин европеоидной расы и основано на определении МПКТ в любой точке осевого скелета по Т-критерию:

- норма – показатели Т-критерия от -1 и выше стандартных отклонений от пиковой костной массы;
- остеопения – показатели Т-критерия от -1 до -2,5 стандартных отклонений включительно;
- остеопороз – показатели Т-критерия от -2,5 стандартных отклонений и ниже;
- тяжелый остеопороз – показатели Т-критерия от -2,5 стандартных отклонений и ниже с одним и более переломами в анамнезе.



У мужчин в возрасте 65 лет и старше тоже применяют Т-критерий и диагноз остеопороза устанавливается при Т-критерии, равном  $-2,5$  стандартных отклонений и ниже. В возрасте 50–65 лет может использоваться Т-критерий, но диагноз остеопороза подтверждается при сочетании Т-критерия, равного  $-2,5$  стандартных отклонений и ниже, и других факторов риска. У мужчин любого возраста с вторичными причинами низкой МПКТ (например, лечение глюкокортикоидами, гипогонадизм, гиперпаратиреоз) диагноз ставится на основании клинических данных и подтверждается низкой МПКТ.

Из 35 больных, которые прошли двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, у 17 (48,6%) было выявлено снижение МПКТ, а у 18 (51,4%) МПКТ была в пределах нормальных значений.

У 29 пациентов выполнен рентгенофазовый анализ мочевых камней и их фрагментов (таблица). Чаще удаленные камни состояли из гидроксилатапата и ведделита (44,8%), вевеллита (17,2%) и мочевой кислоты (10,3%).

Через месяц после выписки из стационара при нормализации показателей общего анализа мочи, отрицательных результатах бактериологического посева мочи у пациентов определяли суточную экскрецию кальция и мочевой кислоты. Никто из больных не принимал диуретических препаратов. Все пациенты получили письменные инструкции относительно сбора суточной мочи. Первая утренняя порция мочи не учитывалась, все остальные порции мочи в течение дня и ночи, включая первую утреннюю порцию на следующий день, пациент должен был собирать в одну емкость. После завершения сбора мочи пациент измерял ее объем, перемешивал и отливал в контейнер. Уровень суточной экскреции кальция определяли О-крезолфталеиновым методом (референсные значе-

ния – от 2,5 до 7,5 ммоль/сут). Показатели суточной экскреции мочевой кислоты устанавливали энзиматическим (уриказным) методом (референсные значения – от 1,48 до 4,43 ммоль/сут). Выбор метода лечения, направленного на предотвращение рецидива камнеобразования, основывался на результатах исследования состава камня и суточной экскреции кальция и мочевой кислоты.

У 69 (80,2%) пациентов изменений суточной экскреции мочевой кислоты и кальция не выявлено, и они оставались под наблюдением. Семи (8,1%) пациентам был назначен аллопуринол в дозе 100 мг в сутки три раза в день на основании повышения экскреции мочевой кислоты, десяти (11,6%) больным – тиазидные диуретики в дозе 25 мг/сут на основании повышения экскреции кальция. Контрольное клиническое обследование и определение суточной экскреции кальция и мочевой кислоты выполняли через три месяца.

Результаты обработаны с применением статистической программы MedCalc. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения. Сравнение данных выполняли с применением критерия Краскелла – Уоллиса, критерия  $\chi^2$  и регрессионного анализа, а уровень значимости  $p$  принят равным 0,05.

### Результаты

Значимых различий по возрасту между группами не выявлено ( $p = 0,136$ ).

У пациентов, находившихся под наблюдением, преобладали кальций-оксалатные камни ( $p = 0,0254$ ).

Частота факторов риска остеопороза была одинаковой во всех группах ( $p = 0,2156$ ).

Частота снижения МПКТ в группах не имела значимых различий ( $p = 0,64$ ).

Динамика диуреза, суточной экскреции кальция и уратов представлена на рис. 2–4.

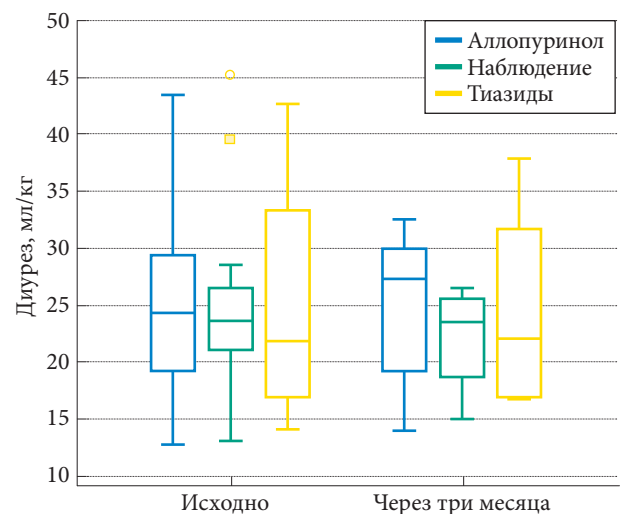


Рис. 2. Диурез у пациентов с МКБ в зависимости от терапевтической тактики ( $n = 40$ )

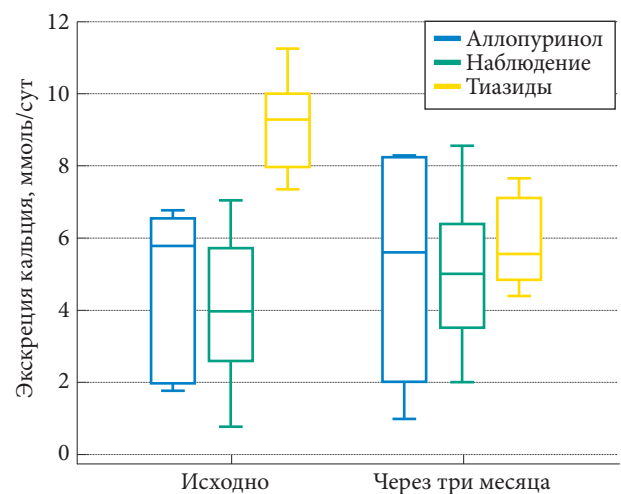


Рис. 3. Суточная экскреция кальция у пациентов с МКБ в зависимости от терапевтической тактики ( $n = 40$ )

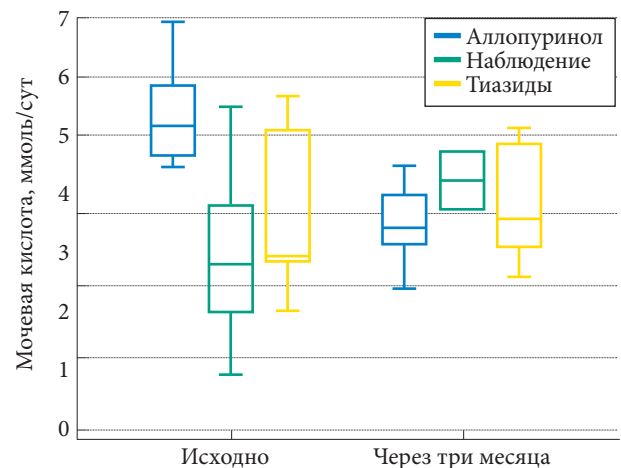


Рис. 4. Суточная экскреция мочевой кислоты у пациентов с МКБ в зависимости от терапевтической тактики ( $n = 40$ )

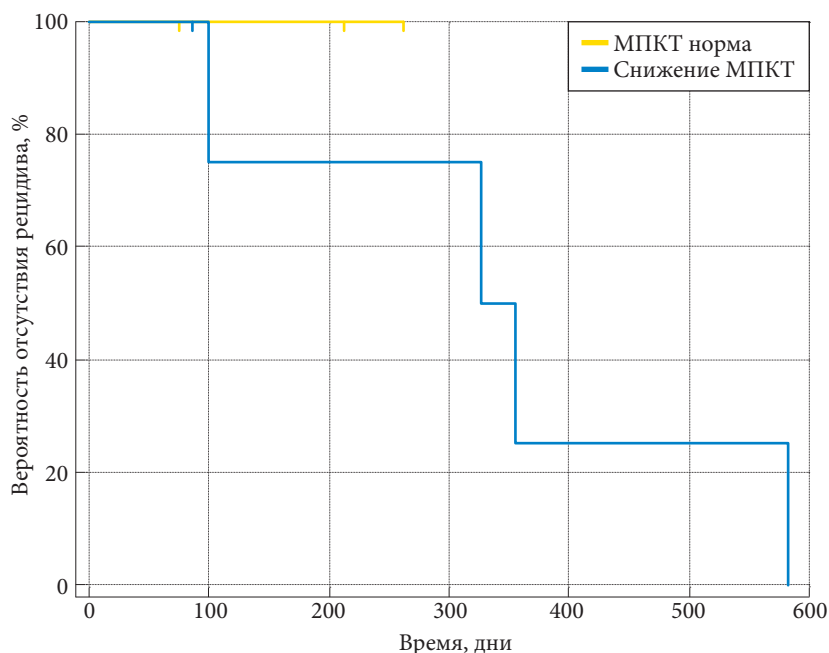


Рис. 5. Вероятность развития рецидива в зависимости от уровня МПКТ у пациентов с МКБ на фоне лечения (n = 8)

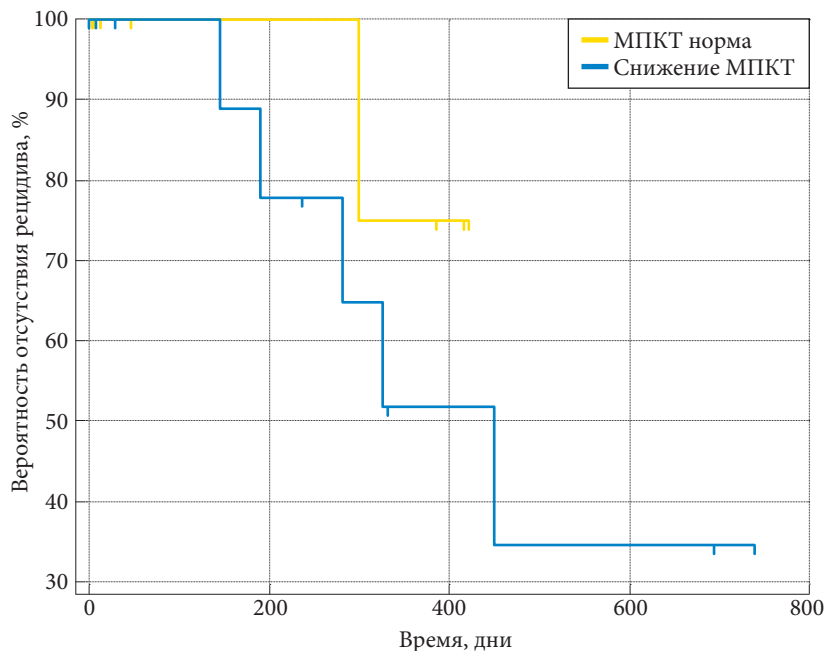


Рис. 6. Вероятность развития рецидива в зависимости от уровня МПКТ у пациентов с МКБ, не получавших лечения (n = 8)

Значимых изменений диуреза при контрольном исследовании у всех пациентов не выявлено ( $p = 0,487$ ). На фоне приема тиазидов отмечено значимое снижение суточной экскреции кальция ( $p = 0,0054$ ). В процессе лечения

аллопуринолом произошло значимое снижение экскреции мочевой кислоты ( $p = 0,021$ ), без изменений суточной экскреции кальция и диуреза. У пациентов, которым не проводилось лечение ввиду отсутствия объективных

показаний, значимых изменений кальция и мочевой кислоты не обнаружено.

Результаты наблюдения за пациентами с МКБ после оперативного лечения и результаты исследования МПКТ представлены на рис. 5 и 6. Рецидив МКБ на фоне лечения произошел у четырех пациентов со сниженной МПКТ. Среди пациентов, которые лечения не получали, рецидив имел место у пяти пациентов со сниженной МПКТ и одного пациента с нормальной МПКТ. Таким образом, рецидив камнеобразования на фоне лечения выявлен у четырех пациентов при среднем сроке наблюдения  $381 \pm 61$  дня, а в контрольной группе – у шести пациентов при сроке наблюдения  $836 \pm 64$  дня.

### Обсуждение

Высокая частота распространения факторов риска остеопороза среди пациентов с МКБ, а также выявление сниженной МПКТ может быть одним из условий возникновения, прогрессирования и рецидивирования камнеобразования. Лечение, направленное на предотвращение рецидива МКБ, проводится при установлении нарушения экскреции кальция и мочевой кислоты. Современные методы коррекции суточной экскреции кальция и мочевой кислоты позволяют контролировать эти показатели. Однако даже на фоне профилактического лечения рецидив камнеобразования произошел у четырех (4,6%) пациентов.

При сравнении частоты и динамики рецидива камнеобразования у пациентов со снижением МПКТ повторное образование камней после оперативного лечения происходит быстрее. Такая тенденция наблюдалась и у пациентов на фоне лечения, и у пациентов, не получавших терапии ввиду отсутствия показаний для ее назначения. Данный факт может указывать на связь снижения МПКТ и камнеобразования за счет повышения экскреции кальция, причем воз-



действие этого фактора происходит неравномерно во времени и не отражается на показателях суточной экскреции кальция. Диагностировать процесс снижения МПКТ можно только по результатам денситометрии.

### Заключение

Лечение, направленное на предотвращение рецидива камнеобразования, основано на результатах послеоперационного обследо-

вания. При повышении экскреции кальция были назначены тиазидные диуретики, а при повышении экскреции мочевой кислоты – аллопуринол. Проводимое лечение позволило контролировать измененные параметры. Прием тиазидов способствовал уменьшению экскреции кальция, а аллопуринола – мочевой кислоты. Однако на частоту и скорость рецидива у больных МКБ может оказывать снижение МПКТ за счет увеличе-

ния экскреции кальция. У 51,2% обследованных пациентов выявлены факторы риска остеопороза, а у 48,6% – снижение МПКТ. При нормальной МПКТ рецидив выявлен у одного пациента, а при сниженной МПКТ – у девяти. По нашему мнению, диагностика остеопороза и его факторов позволяет прогнозировать течение МКБ, эффективность метафилактики, а также вероятность рецидива. ☺

### Литература

1. Руденко В.И., Семенякин И.В., Малхасян В.А., Гаджиев Н.К. Российские клинические рекомендации. Мочекаменная болезнь // Урология. 2017. № 2. Приложение. С. 30–63.
2. Türk C., Neisius A., Petrik A. et al. EAU guidelines on urolithiasis. European Association of Urology, 2017.
3. Arrabal-Martín M., Cano-García M.C., Arrabal-Polo M.Á. et al. Etiopathogenic factors of the different types of urinary lithiasis // Arch. Esp. Urol. 2017. Vol. 70. № 1. P. 40–50.
4. Kozyrakis D., Paridis D., Karatzas A. et al. Do calcium supplements predispose to urolithiasis? // Curr. Urol. Rep. 2017. Vol. 18. № 3. ID 17.
5. Leslie S.W., Taneja A. Hypercalciuria. StatPearls Publishing, 2018.
6. Taylor E.N., Feskanich D., Paik J.M., Curhan G.C. Nephrolithiasis and risk of incident bone fracture // J. Urol. 2016. Vol. 195. № 5. P. 1482–1486.
7. Yasui T., Okada A., Hamamoto S. et al. Pathophysiology-based treatment of urolithiasis // Int. J. Urol. 2017. Vol. 24. № 1. P. 32–38.
8. Глезер А.Г. Диуретики. Руководство для врачей. М.: Интербук-бизнес, 1993.
9. Isakova T., Anderson C.A., Leonard M.B. et al. Diuretics, calciuria and secondary hyperparathyroidism in the Chronic Renal Insufficiency Cohort // Nephrol. Dial. Transplant. 2011. Vol. 26. № 4. P. 1258–1265.
10. Ceylan K., Topal C., Erkoç R. et al. Effect of indapamide on urinary calcium excretion in patients with and without urinary stone disease // Ann. Pharmacother. 2005. Vol. 39. № 6. P. 1034–1038.
11. Favus M.J., Coe F.L. The effects of allopurinol treatment on stone formation on hyperuricosuric calcium oxalate stone-formers // Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. 1980. Vol. 53. P. 265–271.
12. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S. et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis // Osteoporos. Int. 2014. Vol. 25. № 10. P. 2359–2381.
13. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group (WHO technical report series; 921). Geneva, 2000.
14. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз. Диагностика, профилактика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.

### Effect of Osteoporosis on the Prevention of Urolithiasis Recurrence

V.I. Rudenko, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, Yu.L. Demidko, MD, PhD<sup>1</sup>, L.S. Demidko<sup>1</sup>, G.M. Kuzmicheva, D.Chem.Sci., PhD, Prof.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup> MIREA – Russian Technological University, Moscow

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

The results of examination of 86 patients with urolithiasis who underwent surgical treatment are presented. For all the patients it was made the physical and chemical examination of urinary stones and their fragments and as well determined the excretion of calcium, uric acid and oxalates. In patients, risk factors for osteoporosis were also detailed and bone mineral density was studied by x-ray densitometry. 69 (80.2%) patients had no indications for the prevention of stone formation recurrence, and 17 (19.8%) patients were prescribed treatment. Taking into account the data of x-ray phase analysis of the concretion and daily excretion of calcium and uric acid, ten patients took thiazides, and seven patients took allopurinol. Thiazides reduced calcium excretion without affecting uric acid excretion and diuresis, and allopurinol reduced uric acid without affecting calcium excretion and diuresis. It is noted that the factor affecting the frequency and speed of recurrence in patients with urolithiasis may be the decrease in bone mineral density. Thus, recurrence of urolithiasis occurred in nine patients with reduced bone mineral density and only in one patient with normal bone tissue. Refinement of risk factors for osteoporosis will allow predicting the course of urolithiasis, as well as the probability of its recurrence.

**Key words:** urolithiasis, osteoporosis, calcium excretion, uric acid excretion, thiazides, allopurinol

Урология



# Патологические паттерны артериальной гипертензии и мочекаменной болезни

А.Б. Батько, д.м.н.

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

Для цитирования: Батько А.Б. Патологические паттерны артериальной гипертензии и мочекаменной болезни // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 29. С. 12–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-29-12-15

*В статье представлены результаты анализа часто встречающихся биологических и поведенческих факторов риска развития мочекаменной болезни: избыточной массы тела, артериальной гипертензии и употребления поваренной соли. Определена связь между этими факторами. Отмечено, что поведенческие и биологические факторы риска вносят значимый вклад в развитие мочекаменной болезни и могут нивелироваться путем выполнения простых рекомендаций, в частности с помощью ограниченного потребления животного белка и соли, а также контроля массы тела.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, мочекаменная болезнь, факторы риска

## Введение

В Российской Федерации на долю мочекаменной болезни (МКБ) в структуре урологической патологии приходится от 28,3 до 38,2%, причем этот показатель продолжает расти [1]. В 2010 г. заболеваемость МКБ составила 535,7 случая на 100 тыс. населения. В период с 2005 по 2012 г. число

пациентов с МКБ увеличилось на 15,7% [2].

Мочекаменная болезнь (МКБ) относится к многофакторным заболеваниям. На сегодняшний день известно более 200 факторов риска развития различных заболеваний, в том числе уролитиаза, и это число растет [3]. Все факторы риска подразделяют на три группы: поведенческие, био-

логические, экологические (табл. 1). Они, несомненно, взаимообусловлены, но подробный анализ позволяет оценить значимость каждого из них для конкретного заболевания. Так, для развития МКБ экологические факторы играют не такую важную роль, как, например, социально-экономические [4, 5]. Тесно связанные между собой поведенческие и биологические факторы могут привести к развитию многофакторных нозологических форм, представляющих значительную угрозу для населения. По этой причине особый интерес представляет корреляция заболеваний сердечно-сосудистой системы и других полиэтиологических патологий. Известно, что за последние 15 лет общая заболеваемость населения России выросла более чем на 30%, а частота болезней системы кровообращения – на 96%. В структуре заболеваемости они занимают второе место, уступая лидерство только болезням органов дыхания. При этом артериальная гипертензия (АГ) рассматривается не только как заболевание, но и как отдельный триггер болезней системы кровообращения [6].

Таблица 1. Факторы риска развития метаболических нарушений

Группа	Фактор
Поведенческие (социальные)	Нездоровое питание Курение Алкоголь Гиподинамия Низкий социальный и образовательный статус
Биологические	Повышение артериального давления Дислипидемия Гиперинсулинемия Гипергликемия Гиперурикемия
Эколого-гигиенические	Загрязнение окружающей среды (воды, воздуха, почвы)

## Цель исследования

Провести патогенетическую параллель между развитием МКБ и АГ, чтобы определить стратегически важные позиции лечения и профилактики этих заболеваний.

## Материал и методы

Исследование проведено в условиях консультативно-диагностической поликлиники Северо-Западного го-



сударственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

На Всемирном конгрессе урологов в Сан-Франциско (1980) докладывалось о двух подходах к выявлению МКБ: первый – скрининг-метод, второй – обследование больных, обратившихся к врачу со специфичными жалобами. Первый подход требует определенных экономических затрат, но дает возможность диагностировать менее запущенные случаи болезни. Дополнительная диспансеризация населения и углубленные медицинские осмотры лиц, занятых на работах с вредными и опасными условиями труда, позволяют не только обнаруживать заболевания на ранних сроках, но и собирать сведения о состоянии здоровья большого количества людей (отягощенный анамнез, клинические и биохимические анализы крови и мочи, результаты рентгенологических и ультразвуковых исследований и т.п.).

В период с 2006 по 2010 г. обследовано, в том числе в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье», 21 597 человек, занятых на работах с вредными и опасными условиями труда. В соответствии с нормативными документами, помимо осмотра терапевтом, снятия и расшифровки электрокардиограммы, измерения артериального давления (АД), пациентов консультировали узкие специалисты: хирург, офтальмолог, невролог и отоларинголог, уролог и эндокринолог. В результате 543 пациента прошли дополнительное комплексное обследование. Оно включало в себя ультразвуковое исследование верхних мочевых путей и в ряде случаев оценку суточной экскреции кальция ( $Ca^{++}$ ), оксалатов, цитратов и магния. Исследование биохимического состава суточной мочи выполнялось методом капиллярного электрофореза на приборе «Капель-105М» (Россия). Кроме того, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ), оценивалось наличие сопутствующей эндокринной патологии и заболеваний желудочно-кишечного тракта, собирался пищевой анамнез (прием биологических добавок, содержащих кальций, пристрастия в еде, соблюдение диеты). При проведении ис-

следования пользовались классификацией МКБ, предложенной L. Roger и M. Preminger (2005), и классификацией АГ в соответствии с критериями Объединенного национального комитета США по предупреждению, распознаванию, оценке и лечению повышенного АД (1993).

### Результаты

МКБ и характерные для нее метаболические нарушения достоверно чаще обнаруживались у лиц с повышенным уровнем АД. Несмотря на то что частота МКБ в указанной группе пациентов не превышала таковую в популяции (чуть более 3%), предварительные результаты показали определенную взаимосвязь уровня АД и встречаемости МКБ (выявление конкрементов, солей, песка в верхних мочевых путях) с характерными для уролитаза метаболическими нарушениями катионно-анионного равновесия мочи (табл. 2).

Формирование камней в мочевой системе обусловлено множеством факторов. Нами выдвинута гипотеза о возможной причинно-следственной связи МКБ и АГ. За указанный период обследовано 340 больных с высоким уровнем АД. При этом пациенты с повышенным давлени-

ем отличались от пациентов контрольной группы в основном антропометрическими данными (ИМТ). Удалось установить зависимость частоты встречаемости факторов риска камнеобразования от уровня АД и ИМТ (табл. 3). Примечателен тот факт, что больные АГ, получавшие гипотензивную терапию, также оказались в группе риска.

### Обсуждение результатов

Несмотря на достаточно большое количество исследований, патогенетическая связь между МКБ и АГ до конца не ясна. Первые публикации на эту тему появились в 1960-х гг. и носили в основном описательный характер. Большинство исследований, освещавших данную проблему, пришлось на период с 1979 по 1986 г. Связь между МКБ и АГ была частично обоснована после ряда экспериментальных и клинических исследований [7, 8]. Как показали эксперименты, крысы со спонтанной гипертензией оказались более предрасположены к формированию конкрементов в мочевой системе, чем особи с нормальным АД [9]. Получены факты, указывающие на нарушение кальциевого обмена как у подопытных животных, так и у людей с АГ.

Таблица 2. Частота встречаемости признаков и метаболических нарушений, характерных для МКБ, в зависимости от уровня АД

Уровень АД	Абс., n	АД, мм рт. ст.		Встречаемость МКБ, n (%)
		систолическое	диастолическое	
Оптимальное АД	95	< 120	< 80	1 (1,1)
Нормальное АД	108	< 130	85	1 (0,9)
Верхняя граница нормы АД	197	130–139	< 85–89	7 (3,6)
Первая степень гипертонической болезни	78	140–159	90–99	3 (3,9)
Вторая степень гипертонической болезни	44	160–179	100–109	3 (6,8)
Третья степень гипертонической болезни	21	>180	> 110	2 (9,5)

Таблица 3. Частота встречаемости метаболических нарушений при МКБ у лиц с АГ, %

Уровень АД	Высокий ИМТ	Низкая экскреция		Высокая экскреция		Диурез менее 1,5 л
		цитрата	магния	кальция	оксалата	
Верхняя граница нормы АД	47,2	10,1	11,2	20,3	13,2	29,9
Первая степень гипертонической болезни	55,3	11,5	15,4	33,3	32,1	58,9
Вторая степень гипертонической болезни	84,1	15,9	6,8	38,6	29,5	50,0
Третья степень гипертонической болезни	95,2	14,2	14,2	47,6	23,8	57,1



Проведенные эпидемиологические исследования выявили значимую корреляцию между высоким уровнем АД и экскрецией кальция. Эти наблюдения дали основания считать, что АГ и МКБ патогенетически связаны с повышенной экскрецией кальция. На роль алиментарных факторов в развитии МКБ указывали и в дальнейшем [10, 11]. Продемонстрировано, что количества  $\text{Ca}^{++}$ , выделяющегося за сутки с мочой, вполне достаточно, для того чтобы прореагировать с повышенным количеством оксалата и образовать нерастворимую соль  $\text{CaC}_2\text{O}_4$  в почечных канальцах. Расчеты показывают, что, согласно стехиометрии данной реакции, для связывания 90 мг оксалат-иона необходимо 1,02 ммоль  $\text{Ca}^{++}$  [12]. Следовательно, уровень суточной экскреции  $\text{Ca}^{++}$  и оксалатов обследованных больных заведомо превышал критические значения. Между тем известно, что формирование камней в мочевой системе обусловлено множеством факторов, которые не изучались у людей с повышенным давлением. Нами проанализированы результаты лабораторных исследований (экскреции литогенных факторов и ингибиторов камнеобразования) у гипертоников и пациентов контрольной группы (нормотоников) (табл. 4).

С учетом значимости реакции мочи как проявления метаболи-

ческого синдрома в формировании мочевых камней изучалась связь между ИМТ, уровнем АД и суточной реакцией мочи (24-рН) [13, 14]. Предварительные данные подтвердили связь между указанными факторами, но требуются исследования, направленные на установление корреляции между характером питания, физико-химическими свойствами мочи и суточным мониторингом АД при исключении заболеваемости со стороны органов эндокринной системы. Зависимость 24-рН мочи от ИМТ убедительно показали N.M. Maalouf и соавт., проанализировавшие изменение суточной реакции мочи и уровня АД у пациентов с метаболическим синдромом (табл. 5) [15]. Оказалось, что у больных АГ имеется значительное количество факторов риска МКБ, что может объясняться пищевыми пристрастиями и метаболическими нарушениями, характерными для гипертоников. Несомненно, целесообразно проведение дальнейших исследований, направленных на определение корреляции между обнаруженными факторами риска развития уrolитиаза и повышенным АД.

Собранный при помощи специально разработанной и адаптированной анкеты пищевой анамнез позволил выявить ряд социальных факторов риска развития МКБ у гипертоников.

Во-первых, высокое потребление животного белка, характерное для состоятельных людей (наибольшая встречаемость в экономически развитых регионах мира). Так, А.К. Полиенко приводит следующие данные: в индустриально развитых странах с потреблением белка животного происхождения 30 г/сут и более отмечен значительный уровень заболеваемости МКБ, а в развивающихся странах с потреблением животного белка менее 15 г/сут уровень заболеваемости значительно ниже. Кроме того, потребление белка повышает экскрецию кальция и мочевой кислоты.

Во-вторых, прием диуретиков при лечении АГ. Диуретики повышают экскрецию натрия и воды, подавляя механизм активной реабсорбции в различных отделах почечных канальцев, изменяют экскрецию калия, кальция, магния, хлора, фосфатов и бикарбонатов, что проявляется нежелательными эффектами при длительной терапии этими препаратами. В-третьих, потребление поваренной соли. Соленая пища обоснованно считается одной из существенных причин возникновения мочекаменной болезни, поскольку ведет к снижению растворимости мононатриевой соли мочевой кислоты, которая, выпадая в осадок, участвует в формировании конкрементов в мочевыводящих путях. Известно, что эскимосы Аляски практически всегда недосаливают еду. Вполне возможно, что по этой причине никто из них не страдает АГ и МКБ [16]. Известно, что одни и те же отделы дистальных канальцев конкурируют за реабсорбцию натрия и кальция и, следовательно, повышенное потребление поваренной соли сопровождается увеличением экскреции кальция. Повторное образование камней в почках через пять лет зафиксировано у 20% мужчин, придерживавшихся диеты с малым количеством животного белка и соли. У тех, кто ограничивал себя только в потреблении кальция, рецидив камнеобразования произошел в 38% случаев [17]. К факторам, способствующим формированию почечных конкрементов в пожилом и старческом возрасте, относятся:

Таблица 4. Суточная экскреция литогенных факторов и ингибиторов камнеобразования у пациентов с нормальным и повышенным уровнем АД

Показатель	Повышенный уровень АД	Нормальный уровень АД
Диурез, мл/сут	1300 ± 60	1500 ± 75
Экскреция кальция, мг/сут	260 ± 14	187 ± 11
Экскреция оксалата, мг/сут	32,2 ± 1,2	24,5 ± 1,1
Экскреция мочевой кислоты, мг/сут	706 ± 22	558 ± 19
Экскреция цитрата, мг/сут	520 ± 22	567 ± 27
Экскреция магния, мг/сут	112 ± 3	83 ± 5

Таблица 5. Зависимость рН мочи, ИМТ и уровня АД от количества признаков метаболического синдрома

Параметр	Количество признаков метаболического синдрома				
	0	1	2	3	≥ 4
ИМТ	23,0 ± 3,4	26,1 ± 5,6	29,6 ± 5,9	33,4 ± 5,1	34,9 ± 5,6
Систолическое АД	113 ± 9	116 ± 17	126 ± 15	137 ± 26	133 ± 14
Диастолическое АД	72 ± 8	73 ± 11	79 ± 9	84 ± 13	82 ± 8
рН мочи	6,19 ± 0,27	6,14 ± 0,26	5,96 ± 0,29	5,83 ± 0,31	5,60 ± 0,30





- привычка потреблять небольшое количество жидкости, как следствие моча оказывается концентрированной и выделяется в малом количестве;
  - перенасыщение мочи солями в связи с необходимостью их избыточного выделения («порочные» пищевые пристрастия и малый объем выделяемой мочи), если реакция мочи препятствует их растворению;
  - режим питания;
  - нарушения мочеиспускания при обструкции нижних мочевых путей;
  - возрастные сосудистые изменения в почках.
- Заключение**
- Результаты исследования указывают на новый подход в лечении и профилактике мочекаменной болезни [18]. Снижение потребления кальция не сокращает риск повторного образования камней, но может привести к дефициту кальция, и, как следствие, к остеопорозу. Наиболее эффективный и простой метод профилактики МКБ – ограничение потребления животного белка и соли. 🌐

## Литература

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешишев Д.А. и др. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002–2009 годах по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 1. С. 4–10.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2005–2010 годах // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 2. С. 4–9.
3. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Метаболический синдром и уролитиаз (литературный обзор) // Медицинский алфавит. 2019. Т. 3. № 16. С. 33–40.
4. Полиенко А.К., Севостьянова О.В., Мосеев В.А. Влияние некоторых причин на распространение мочекаменной болезни в мире // Урология. 2006. № 1. С. 74–78.
5. Кадыров З.А., Истратов В.Г., Сулейманов С.И. Некоторые вопросы этиологии и патогенеза мочекаменной болезни // Урология. 2006. № 5. С. 98–102.
6. Васкес А.Х.Э., Васкес А.А.Э., Арельяно В.С.Б. Артериальная гипертензия: заболевание или фактор риска? // Медицина неотложных состояний. 2015. № 7. С. 7–12.
7. Robertson W.G., Peacock M., Baker M. et al. Studies on the prevalence and epidemiology of urinary stone disease in man in Leeds // Br. J. Urol. 1983. Vol. 55. № 6. P. 595–598.
8. Ljunghall S., Hedstrand H. Renal stones and coronary heart disease // BMJ. 1976. Vol. 4. № 5996. ID 580.
9. Wexler B.C., McMurtry J.P. Kidney and bladder calculi in spontaneously hypertensive rats // Br. J. Exp. Pathol. 1983. Vol. 62. № 4. P. 369–374.
10. Jaeger P., Hess B., Takkinen R., Zipperle L. Nutritional determinants of nephrolithiasis // Adv. Nephrol. Necker Hosp. 1995. Vol. 24. P. 217–225.
11. Hiatt R.A., Ettinger B., Saan B. et al. Randomized controlled trial of a low animal protein, high fiber diet in the prevention of recurrent calcium oxalate kidney stones // Am. J. Epidemiol. 1996. Vol. 144. № 1. P. 25–33.
12. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. и др. Функция почек в условиях экспериментального нефролитиаза // Нефрология. 2008. Т. 12. № 1. С. 69–74.
13. Гусакова Д.А., Калинин С.Ю., Камалов А.А., Тишова Ю.А. Факторы риска мочекаменной болезни у больных с метаболическим синдромом // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. № 2. С. 61–64.
14. West B., Luke A., Durazo-Arvizu R.A. et al. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-III) 1988–1994 // Am. J. Kidney Dis. 2008. Vol. 51. № 5. P. 741–747.
15. Maalouf N.M., Cameron M.A., Moe O.W. et al. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 2. № 5. P. 883–888.
16. Борисов В.В. Мочекаменная болезнь // Нефрология. Национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 446–460.
17. Колпаков И.С. Консервативное лечение мочекаменной болезни. М.: МИА, 2009.
18. Батко А.Б., Колмакова Е.В. Оптимизация лечебной тактики у больных с различными формами метаболических нарушений при мочекаменной болезни // Профилактическая и клиническая медицина. 2011. № 3. С. 456–457.

урология

## Pathological Patterns of the Arterial Hypertension and Urolithiasis

A.B. Batko, MD, PhD

'Family Doctor' Multidisciplinary Clinic, Saint Petersburg

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

*The article presents an analysis of common biological and behavioral risk factors for urolithiasis – excess body weight, salt consumption and arterial hypertension. The correlation between these factors is determined. Behavioral and biological risk factors have a significant contribution to the development of urolithiasis and may be obscured by simple recommendations. It is proved that a simple method to prevent stone formation is to limit the consumption of animal protein and salt, as well as control of body weight, limiting salt.*

**Key words:** arterial hypertension, urolithiasis, risk factors



<sup>1</sup> Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

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

# Альтернативный подход к лечению неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей: опыт применения лекарственного препарата Нефростен®

К.П. Тевлин, к.м.н.<sup>1</sup>, Е.В. Тевлина<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Константин Петрович Тевлин, opticon2@yandex.ru

Для цитирования: Тевлин К.П., Тевлина Е.В. Альтернативный подход к лечению неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей: опыт применения лекарственного препарата Нефростен® // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 29. С. 16–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-29-16-22

*Представлены результаты сравнительного исследования клинической эффективности и безопасности лекарственного средства Нефростен® («Эвалар», Россия) и препарата Канефрон® Н («Бионорика СЕ», Германия) в составе комплексной терапии рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей у взрослых. Нефростен® по составу идентичен Канефрону Н.*

*При сопоставимой эффективности и безопасности обоих препаратов применение Нефростена экономически целесообразнее ввиду более низкой стоимости курса лечения.*

**Ключевые слова:** инфекции нижних мочевыводящих путей, рецидив, растительные препараты, Канефрон Н, Нефростен

## Введение

Инфекция нижних мочевыводящих путей (ИНМП) – термин, охватывающий широкий круг заболеваний, при которых микробная колонизация в моче превышает  $10^4$  КОЕ/мл и/или имеется микробная инвазия с развитием инфекционного процесса в какой-либо

части мочеполового тракта от наружного отверстия уретры до коркового слоя почек. В зависимости от преимущественной локализации инфекционного поражения выделяют цистит, простатит, уретрит и т.д. [1]. Однако если хотя бы один отдел мочеполовой системы инфицирован, есть риск

бактериальной инвазии всей мочеполовой системы.

Различают неосложненные и осложненные ИНМП. К неосложненным инфекциям относят острые циститы и уретриты без каких-либо нарушений оттока мочи из мочевого пузыря и структурных изменений в мочевыводящих путях, а также без серьезных сопутствующих заболеваний. В качестве примера неосложненной ИНМП можно привести острый восходящий цистит у относительно здоровых женщин с примесью гноя и крови в моче, субфебрильной температурой тела, но без нарушения оттока мочи [2]. Данный вид инфекции хорошо поддается химиотерапии, и эти пациентки, как правило, первично обращаются к терапевту.

В медицинской литературе широко используется термин «инфекция мочевыводящих путей» (ИМП), который подразумевает воспалительный процесс в мо-



Таблица 1. Этиология ИМП, %

Возбудитель	Исследование ECO.SENS, 17 стран, 2000 г. (n = 3445) [4]	Исследование УТИАР-3, Россия, 2004 г. (n = 111) [5]	Исследование ARESC, 10 стран, включая Россию, 2003–2006 гг. (n = 3018) [6]
<i>Escherichia coli</i>	77,7	73,9	76,7
Другие энтеробактерии	3,9	8,1	НД
<i>Enterococcus</i> spp.	НД	7,2	НД
<i>Staphylococcus aureus</i>	НД	1,8	НД
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4,6	1,8	3,6
Другие грамположительные бактерии	НД	7,2	НД
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	НД	0	НД
Другие грамотрицательные неферментирующие бактерии	НД	0	НД

Примечание. НД – нет данных.

чевыводящих путях (лоханке, мочеточнике, мочевом пузыре, уретре) без вовлечения почечной паренхимы. Для ИМП характерны следующие проявления различной степени выраженности: интоксикация (немотивированные подъемы температуры тела, снижение аппетита, бледность кожных покровов, адинамия, диспепсические расстройства), дизурия, болевой абдоминальный и мочевого синдром [3].

*Escherichia coli* – главный возбудитель ИМП из-за факторов вирулентности, которые не только влияют на сродство кишечной палочки к уротелию, но и препятствуют развитию иммунного ответа (табл. 1) [4–6]. ИМП также может возникать после выполнения инструментальных вмешательств, в частности катетеризации мочевого пузыря (до 80% внутрибольничных ИМП). Кроме того, существует связь между ИМП и мочекаменной болезнью. Так, конкременты могут становиться резервуарами возбудителей инфекций, что обуславливает некоторые трудности терапии, связанные прежде всего с возможным возникновением осложненных форм ИМП.

В России распространенность ИМП составляет 1000 случаев на 100 тыс. населения в год. Причем женщины страдают в два раза чаще, чем мужчины,

а у детей в возрасте до шести лет это соотношение еще выше и составляет 3:1 [7].

Частота ИМП увеличивается с возрастом и при хронических заболеваниях, снижающих общий и местный иммунитет. Рост заболеваемости ИМП также обусловлен появлением атипичных форм микроорганизмов, которые нечувствительны ко многим антибактериальным препаратам и способны к длительному существованию в организме в виде L-форм, что затрудняет их идентификацию и эрадикацию [8].

К числу наиболее трудных в разрешении проблем ИМП относятся рецидивы, частота которых колеблется и в зависимости от возраста достигает 50% [9]. Так, ИМП рецидивирует в 25% случаев в течение шести месяцев (у 40% женщин в течение года) [10]. Ввиду большой распространенности, частой хронизации процесса и высокого риска развития осложнений очевидна необходимость адекватной и эффективной этиотропной терапии ИМП.

Один из ключевых моментов в терапии ИМП – применение антибактериальных препаратов. При выборе антибиотиков необходимо руководствоваться точной этиологией заболевания, данными об эффективности и безопасности препаратов, а также антибиотикорезистент-

ности возбудителей. В исследованиях показано уменьшение эффективности некоторых антибиотиков с одновременным повышением к ним резистентности [11, 12]. Несмотря на то что *Escherichia coli* по природе чувствительна ко многим антибиотикам, в связи с наблюдающимся ростом антибактериальной устойчивости выбор возможных антимикробных препаратов может быть существенно ограничен.

Помимо постоянного роста бактериальной резистентности есть еще одна проблема – риск негативного воздействия самих антибиотиков на организм человека. С учетом того, что для лечения ИМП в большинстве случаев необходимо проведение нескольких курсов антимикробной терапии, а длительный прием антибиотиков все чаще оказывается неэффективным и ведет к развитию большого количества побочных эффектов, включая нарушение микрофлоры, дальнейшее снижение иммунитета, токсические и аллергические реакции, актуальным становится использование безопасных натуральных лекарственных средств. В последние годы таким препаратам уделяется все больше внимания, поскольку они не только отличаются комплексным воздействием, но и вызывают меньше побочных эффектов по сравнению с синтетическими.

Урология



В этом отношении интересен лекарственный препарат Нефростен®, аналогичный по составу препарату Канефрон® Н [13]. Лекарственное средство Нефростен® содержит комбинацию активных веществ, отличающихся широким диапазоном терапевтического действия. Так, трава золототысячника (*Centaureum umbellatum*) обладает диуретическими и антибактериальными свойствами. Корень любистока лекарственного (*Levisticum officinale*) характеризуется диуретическим (акваретическим), спазмолитическим, а также антибактериальным эффектом. Листья розмарина (*Rosmarinus officinalis*) имеют все вышеперечисленные свойства и также оказывают противовоспалительное действие. Очевидно, что достоинство препарата состоит в сочетании указанных эффектов, что особенно ценно при хронических процессах в мочевыводящих путях.

Еще одно свойство лекарственного средства Нефростен® – его влияние на обмен мочевой кислоты. Усиливая ее выведение, препарат тем самым способствует поддержанию рН в диапазоне 6,2–6,8, препятствует росту, появлению новых и выпадению существующих уратных кристаллов в мочевыводящих путях. Препарат можно применять в комбинации с антибиотиками, что приводит к потенцированию их действия и, следовательно, уменьшению длительности антимикробной терапии. Таким образом, появление на рынке нового комбинированного лекарственного средства растительного происхождения российского производства Нефростен® для профилактики и лечения ИМП необходимо и своевременно.

### Цель исследования

Сравнение клинической эффективности и безопасности лекарственного средст-

ва Нефростен® («Эвалар», Россия) и препарата Канефрон® Н («Бионорика СЕ», Германия) при лечении взрослых пациентов с ИНМП.

### Материал и методы

Исследование было проведено на базе 12 российских клинических центров с участием главных исследователей К.П. Тевлина, Л.Г. Спивака, М.С. Евдокимова, М.М. Ворчалова, В.Г. Гомберга, С.В. Козырева и др. Всего в исследовании приняли участие 207 пациентов обоего пола от 18 до 60 лет включительно:

- пациенты с документально подтвержденными тремя эпизодами неосложненной ИНМП (включая текущий эпизод) в течение последних 12 месяцев или двумя эпизодами за последние шесть месяцев и рецидивом инфекции к моменту начала исследования;
- пациенты с бактериальным неспецифическим уретритом. Использовались следующие диагностические критерии неосложненной рецидивирующей ИНМП (острого цистита) [14]:
  - как минимум один из клинических симптомов: дизурия, императивные и частые позывы на мочеиспускание, боль в надлобковой области;
  - лейкоцитурия при общем анализе мочи с использованием тест-полосок (положительная реакция на эстеразу лейкоцитов);
  - бактериурия  $> 10^3$  КОЕ/мл, по данным бактериологического исследования мочи, проведенного перед началом исследования;
  - у женщин – отсутствие патологических выделений из влагалища при осмотре;
  - документально подтвержденные три эпизода неосложненной ИНМП (включая текущий эпизод) в течение последних 12 месяцев или два эпизода за последние шесть месяцев.

Диагноз бактериального неспецифического уретрита устанавливался при наличии как минимум одного из следующих симптомов [15]:

- болезненность при мочеиспускании, слизисто-гнойное или гнойное отделяемое из уретры;
- $> 5$  лейкоцитов в поле зрения в отделяемом или мазке из уретры при микроскопии высокого разрешения ( $\times 1000$ );
- $> 10$  лейкоцитов в поле зрения в первой порции мочи при микроскопии высокого разрешения ( $\times 400$ ).

Из 207 пациентов 204 были рандомизированы на две группы по 102 человека. Исходно группы по основным характеристикам достоверно не различались. В соответствии с рандомизацией пациентам назначался либо лекарственный препарат Нефростен® («Эвалар», Россия) в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, – по две таблетки три раза в день, либо препарат Канефрон® Н («Бионорика СЕ», Германия) в драже – по два драже три раза в день. Пациенты принимали препараты в течение трех месяцев (одна неделя – основной этап и 11 недель – этап профилактики).

Выбор препаратов обусловлен тем, что лекарственное средство Нефростен® содержит те же активные компоненты, что и препарат Канефрон® Н – один из наиболее хорошо изученных и широко применяемых в Российской Федерации растительных препаратов для лечения и профилактики ИНМП. Продолжительность профилактики установлена на основании результатов проведенных клинических исследований препарата Канефрон® Н у пациентов с ИМП. В большинстве работ эффективность профилактики наблюдалась при курсе приема препарата длительностью до трех месяцев [13].

Одновременно с препаратами исследования пациенты полу-



чали антибактериальные препараты в течение семи дней в соответствии с Российскими национальными рекомендациями по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов (2017) [8]. Устанавливалось количество микроорганизмов (нижний предел –  $10^3$  КОЕ/мл) и чувствительность выделенного возбудителя к антибактериальным препаратам. Препараты, их дозы и длительность использования определялись согласно указанным рекомендациям, а также с учетом инструкций по медицинскому применению.

Эффективность терапии анализировалась на основании оценки числа пациентов без бактериурии ( $< 10^3$  КОЕ/мл), данных бактериологического исследования мочи после окончания профилактического этапа, длительности безрецидивного периода, величины диуреза, частоты рецидивов ИНМП за период наблюдения, а также оценки времени до исчезновения клинических симптомов ИНМП.

Микроскопия отделяемого (мазка) из уретры у пациентов с бактериальным уретритом проводилась с высоким разрешением ( $\times 1000$ ) и подсчетом количества лейкоцитов в начале исследования, на 15, 30, 85 и 113-й день от начала исследования. В те же временные интервалы выполнялось бактериологическое исследование мочи/мазка (отделяемого) из уретры с определением чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам. Указанные временные интервалы были выбраны произвольно.

Общий анализ мочи проводился в начале исследования, а также на 8, 15, 30, 85 и 113-й день от начала исследования с использованием тест-полосок.

Ремиссия заболевания регистрировалась при соблюдении определенных условий. Для пациентов с ИНМП это были:

- отсутствие всех клинических симптомов: дизурии, императивных и частых позывов на мочеиспускание, боли в надлобковой области, повышения температуры тела;
- отрицательная реакция на эстеразу лейкоцитов при общем анализе мочи;

- отсутствие бактериурии ( $< 10^3$  КОЕ/мл), по данным бактериологического исследования мочи.

У пациентов с бактериальным неспецифическим уретритом ремиссия регистрировалась при следующих условиях:

- отсутствие всех клинических симптомов: болезненность при мочеиспускании, слизисто-гнойное или гнойное отделяемое из уретры, повышение температуры тела;

- в отделяемом или мазке из уретры  $< 5$  лейкоцитов в поле зрения при микроскопии высокого разрешения ( $\times 1000$ ) или  $< 10$  лейкоцитов в поле зрения в первой порции мочи при микроскопии высокого разрешения ( $\times 400$ );

- отсутствие бактериурии (любого количества бактерий) по данным бактериологического исследования отделяемого (мазка) из уретры.

Длительность безрецидивного периода определялась только у пациентов с зарегистрированной ремиссией. У пациентов с рецидивами она оценивалась как период от момента регистрации ремиссии до момента регистрации первого рецидива ИНМП. У пациентов с ремиссиями без рецидивов длительность безрецидивного периода рассчитывалась как период от момента регистрации ремиссии до момента завершения исследования. При расчете за один месяц было взято 30 дней как округленное до целого среднее число дней в месяце за год. Кроме того, была представлена информация о доле пациентов с ремиссией и проведено сравнение групп по данному показателю.

Диурез рассчитывался как среднее суточное значение за период исследования по данным дневника мочеиспусканий.

Под частотой рецидивов ИНМП понимали абсолютное число рецидивов за период с момента регистрации ремиссии до окончания исследования. Данный параметр анализировался только у пациентов с зарегистрированной ремиссией и хотя бы одним рецидивом.

Время до исчезновения клинических симптомов ИНМП рассчитывалось как период от дня рандомизации до дня, когда, по данным дневника пациента, отмечалось отсутствие всех клинических симптомов ИНМП. При отсутствии данных в дневнике пациента дата исчезновения симптомов ИНМП фиксировалась по дате ремиссии, зарегистрированной врачом.

В качестве параметров безопасности оценивалась частота возникновения нежелательных явлений.

## Результаты

Большинство пациентов завершили исследование: 99 (97,1%) из 102 пациентов, получавших Нефростен®, и 94 (92,2%) из 102 пациентов, принимавших Канефрон® Н. В группе терапии препаратом Нефростен® досрочно прекратили исследование четыре (3,9%) пациента, в группе терапии Канефроном Н – восемь (7,8%) пациентов.

Среди пациентов было 16 мужчин – десять (9,8%) в группе терапии лекарственным средством Нефростен® и шесть (5,9%) в группе терапии Канефроном Н и 188 женщин – 92 (90,2%) и 96 (94,1%) соответственно (различия статистически не значимы,  $p = 0,298$ ).

Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составлял  $39,5 \pm 13,2$  года в группе терапии лекарственным препаратом Нефростен® и  $38,9 \pm 12,6$  года в группе терапии Канефроном Н (разли-

Урология



Таблица 2. Число пациентов, достигших и не достигших выздоровления (n = 204), n (%)

Параметр	Нефростен® (n = 102)	Канефрон® Н (n = 102)
Пациенты, достигшие выздоровления	86 (84,3)	81 (79,4)*
Пациенты, не достигшие выздоровления	13 (12,7)	13 (12,7)
Нет данных	3 (2,9)	8 (7,8)

\* p = 0,346.

Таблица 3. Частота бактериурии после проведенного лечения (n = 204), n (%)

Параметр	Нефростен® (n = 102)	Канефрон® Н (n = 102)
<b>Бактериальный неспецифический уретрит</b>		
Отсутствие	10 (9,8)	6 (5,9)*
Наличие	0 (0)	0 (0)
Нет данных	0 (0)	0 (0)
<b>Рецидивирующая ИНМП</b>		
Отсутствие	76 (74,5)	75 (73,5)**
Наличие	13 (12,7)	13 (12,7)
Нет данных	3 (2,9)	8 (7,8)

\* p = 1,0.

\*\* p = 0,372.

Таблица 4. Частота лейкоцитурии после проведенного лечения (n = 204), n (%)

Параметр	Нефростен® (n = 102)	Канефрон® Н (n = 102)
Отсутствие	95 (93,1)	90 (88,2)*
Наличие	4 (3,9)	4 (3,9)
Нет данных	3 (2,9)	8 (7,8)

\* p = 0,334.

чия статистически не значимы,  $p = 0,729$ ). Все включенные в исследование пациенты были европеоидной расы.

Средний индекс массы тела пациентов составил  $23,9 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup> в группе терапии лекарственным средством Нефростен® и  $24,2 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup> в группе терапии Канефроном Н (различия статистически не значимы,  $p = 0,659$ ).

В группу терапии лекарственным средством Нефростен® вошли десять (9,8%) пациентов с неспецифическим бактериальным уретритом, в группу терапии Канефроном Н – шесть (5,9%). Число больных различными циститами в группе терапии препаратом Нефростен® составило 92 (90,2%), в группе терапии Канефроном Н – 96 (94,1%). Группы статистически не различались по числу пациентов с различными диагнозами ( $p = 0,435$ ).

В группе терапии лекарственным средством Нефростен® 86 (84,3%) пациентов достигли выздоровления, в группе терапии Канефроном Н – 81 (79,4%) ( $p = 0,346$ ) (табл. 2).

Ремиссия заболевания была зарегистрирована у 98 (96,1%) пациентов в группе терапии лекарственным препаратом Нефростен® и 98 (96,1%) пациентов в группе терапии Канефроном Н ( $p = 1,0$ ).

Средняя длительность безрецидивного периода в группе терапии лекарственным средством Нефростен® составила  $3,2 \pm 0,5$  месяца, а в группе терапии Канефроном Н –  $3,1 \pm 0,7$  месяца ( $p = 0,989$ ).

Анализ с помощью метода Каплана – Майера также не выявил статистически значимых различий между длительностью безрецидивного периода в группах терапии препаратами Нефростен® и Канефрон® Н:

медиана безрецидивного периода в обеих группах составила 3,27 месяца ( $p = 0,79$ ).

Средний диурез в группе терапии лекарственным препаратом Нефростен® составил  $1574,8 \pm 489,2$  мл, в группе терапии Канефроном Н –  $1563,6 \pm 461,7$  мл (различия статистически не значимы, критерий Манна – Уитни,  $p = 0,877$ ).

Рецидивы за весь период наблюдения были зарегистрированы у четырех пациентов в группе терапии лекарственным средством Нефростен® (по одному рецидиву у каждого пациента) и шести пациентов в группе терапии Канефроном Н (от одного до трех рецидивов у каждого пациента). Среднее число рецидивов составило  $1 \pm 0$  в группе терапии препаратом Нефростен® и  $1,5 \pm 0,8$  в группе терапии Канефроном Н (различия статистически не значимы,  $p = 0,176$ ).

Средняя длительность до исчезновения клинических симптомов, по оценке пациентов, составила  $15,4 \pm 26,2$  дня в группе терапии лекарственным препаратом Нефростен® и  $18,8 \pm 29,2$  дня в группе терапии Канефроном Н (различия статистически не значимы,  $p = 0,426$ ).

По окончании исследования бактериурии не обнаружено ни у одного из пациентов с бактериальным уретритом как в группе терапии лекарственным средством Нефростен®, так и в группе терапии Канефроном Н ( $p = 1,0$ ). Среди пациентов с рецидивирующей ИНМП было выявлено по 13 (12,7%) случаев бактериурии в каждой группе ( $p = 0,372$ ) (табл. 3).

В конце исследования у 95 (93,1%) пациентов в группе те-



рапии лекарственным средством Нефростен® и 90 (88,2%) пациентов в группе терапии Канефроном Н не было зарегистрировано лейкоцитурии по данным общего анализа мочи (различия статистически не значимы,  $p = 0,334$ ) (табл. 4).

### Обсуждение результатов

Цель антимикробного лечения и профилактики ИНМП – уничтожение патогенных микроорганизмов в мочеполовой системе и/или предотвращение рецидива инфекции. При выборе антибиотика учитывают серьезность и остроту заболевания, чувствительность микроорганизма к нему, спектр действия, а также фармакокинетические и фармакодинамические свойства самого антибиотика. Эффективность антибиотиков зависит прежде всего от мишени действия (пенициллинсвязывающие белки, рибосомы, ДНК-гираза и др.), длительности воздействия антибиотика (ингибирование метаболических процессов в бактерии и высокая концентрация антибиотика в местах скопления бактерий) [16].

Несмотря на легкость купирования острого неосложненного бактериального цистита и анатомически нормальные мочевые пути, цистит часто рецидивирует. При рецидиве заболевания, когда вновь выделяется первоначальный патогенный возбудитель, возникает необходимость комбинированного лечения, а в дальнейшем и поддерживающей терапии, которая не может осуществляться только антимикробными препаратами. В этой связи целесообразны поиск и внедрение в клиническую практику новых уросептиков растительного происхождения. Лекарственный препарат Нефростен® («Эвалар», Россия) – воспроизведенное растительное средство, предназначенное для применения в комплексной терапии у пациентов с хроническими ИНМП. Нефростен® используется в комплексной

терапии при хронических инфекциях мочевого пузыря (цистите) и почек (пиелонефрите), неинфекционных хронических воспалениях почек (гломерулонефрите, интерстициальном нефрите), а также в качестве средства, препятствующего образованию мочевых камней (в том числе после их удаления). С целью сравнения клинической эффективности и безопасности лекарственных средств Нефростен® и Канефрон® Н проведено исследование, в которое было включено 207 пациентов, 204 из которых были рандомизированы в группу терапии лекарственным средством Нефростен® ( $n = 102$ ) и группу терапии препаратом Канефрон® Н ( $n = 102$ ). Группы исходно не различались по основным характеристикам. Эффективность терапии оценивалась по числу пациентов без бактериурии после окончания профилактического этапа (число пациентов с ответом через 12 недель терапии) на основании данных бактериологического исследования мочи/отделяемого (мазка) из уретры после лечения. Таким образом, каждый пациент был отнесен к категории «достигшие выздоровления» либо к категории «не достигшие выздоровления». Согласно результатам анализа, лекарственное средство Нефростен® («Эвалар», Россия) продемонстрировало не меньшую эффективность, чем препарат Канефрон® Н («Бионорика СЕ», Германия) в отношении числа пациентов без бактериурии после окончания профилактического этапа. Оба исследуемых препарата были безопасны и хорошо переносились.

### Выводы

Результаты проведенного исследования позволяют сделать ряд интересных и клинически значимых выводов. Лекарственный препарат Нефростен®, воспроизведен-

ное растительное средство, по составу идентичен лекарственному препарату Канефрон® Н и также предназначен для применения в комплексной терапии неосложненной мочевой инфекции. Однако при схожей эффективности препаратов применение лекарственного средства Нефростен® экономически целесообразнее ввиду более низкой стоимости курса терапии.

Лекарственный препарат Нефростен® обеспечивает лечение и профилактику рецидивирующей ИНМП в составе комплексной терапии, соизмеримые по эффективности с таковыми при применении препарата Канефрон® Н. Доля пациентов с зарегистрированной ремиссией заболевания в группах терапии препаратами Нефростен® и Канефрон® Н была одинаковой – 96,1%. В исследовании также была продемонстрирована равная длительность безрецидивного периода – 3,27 месяца в обеих группах. Группы статистически значимо не различались по величине диуреза и частоте рецидивов ИНМП. По профилю безопасности Нефростен® и Канефрон® Н были сопоставимы.

Таким образом, лекарственный препарат Нефростен® может быть рекомендован к использованию в комплексной терапии хронических инфекций мочевого пузыря (цистита) и почек (пиелонефрита), неинфекционных хронических воспалений почек (гломерулонефрита, интерстициального нефрита), в качестве средства, препятствующего образованию мочевых камней, а также после их удаления с целью нормализации функции верхних и нижних мочевыводящих путей и продления безрецидивного периода. Лекарственный препарат Нефростен® характеризуется такими фармакологическими эффектами, как уменьшение частоты и интенсивности диуреза, диуретическое, спазмо-

Урология



литическое, противомикробное и противовоспалительное действие, уменьшение количества рецидивов (обострений) ИМП. Кроме того, Невфростен® может назначаться в комбинации с другими, в том числе антимикробными, препаратами. ☺

### Литература

- Hooton T.M. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infections // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 11. P. 1028–1037.
- Guglietta A. Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis // Future Microbiol. 2017. Vol. 12. P. 239–246.
- Alidjanov J.F., Abdufattaev U.A., Makhsudov S.A. et al. The acute cystitis symptom score for patient-reported outcome assessment // Urol. Int. 2016. Vol. 97. № 4. P. 402–409.
- Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS project // J. Antimicrob. Chemother. 2003. Vol. 51. № 1. P. 69–76.
- Многоцентровое исследование резистентности возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей (UTIAP-3). Научный отчет НИИ антимикробной химиотерапии. Смоленск, 2006.
- Schito G.C., Naber K.G., Botto H. et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections // Int. J. Antimicrob. Agents. 2009. Vol. 34. № 5. P. 407–413.
- Перепапова Т.С. Неосложненная инфекция мочевых путей // Рациональная фармакотерапия в урологии: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепаповой. 2-е изд., испр. и доп. М.: Литтерра, 2012. С. 303–318.
- Перепапова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М., 2017.
- Shang Y.J., Wang Q.Q., Zhang J.R. et al. Systematic review and meta-analysis of flow cytometry in urinary tract infection screening // Clin. Chim. Acta. 2013. Vol. 424. P. 90–95.
- Ny S., Edquist P., Dumpis U. et al. Antibiotic resistance of Escherichia coli from outpatient urinary tract infection in women in six European countries including Russia // J. Glob. Antimicrob. Resist. 2019. Vol. 17. P. 25–34.
- Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Бабкин П.А. и др. Резистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в России // РМЖ. 2006. Т. 14. № 4. С. 341–345.
- Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options // Nat. Rev. Microbiol. 2015. Vol. 13. № 5. P. 269–284.
- Перепапова Т.С., Хазан П.Л. Растительный препарат Канефрон® Н в лечении и профилактике инфекций мочевых путей // Врачебное сословие. 2005. № 5. С. 44–46.
- Naber K.G., Алиджанов Ж.Ф. Существуют ли альтернативные методы антибактериальной терапии и профилактики неосложненных инфекций мочевыводящих путей? // Урология. 2016. № 3. Спецвыпуск. С. 37–44.
- Синякова Л.А., Косова И.В. Профилактика рецидивов инфекций мочевых путей // Урология. 2009. № 2. С. 22–25.
- Методические рекомендации по исследованию терапевтической эквивалентности антибактериальных препаратов // Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. С. 239–242.

### Alternative Approach to Treatment of Lower Urinary Tract Uncomplicated Infections: Drug Nefrosten® Application Experience

K.P. Tevlin, PhD<sup>1</sup>, Ye.V. Tevlina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow

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

Contact person: Konstantin P. Tevlin, opticon2@yandex.ru

*Presented the results of the comparative study of clinical efficacy and safety of the medicine Nefrosten® ('Evalar', Russia) and the drug Canephron® N ('Bionorica CE', Germany) in the complex treatment of the lower urinary tract recurrent infections in adults. Nefrosten® composition is absolutely identical to Canephron® N. With comparable efficacy and safety of these two medications the use of Nefrosten® is more pharmacoeconomic advisable because of the significantly lower cost of treatment course.*

**Key words:** infections of the lower urinary tract, recurrence, herbal preparations, Canephron N, Nefrosten



# НЕФРОСТЕН®

Лекарственное средство  
растительного происхождения

Для  
взрослых  
и детей  
с 1 года¹



Для лечения и профилактики  
хронических рецидивирующих  
инфекций мочевыводящих путей  
и мочекаменной болезни¹,²

- циститы, уретриты
- пиелонефрит
- гломерулонефрит
- МКБ

## Результат многоцентрового клинического исследования

При сопоставимой эффективности и безопасности препарата Нефростен® и препарата сравнения применение Нефростена экономически целесообразнее ввиду более низкой стоимости курса лечения².

- ✓ Уменьшает количество повторных обострений²
- ✓ Повышает эффективность антибактериальной терапии²
- ✓ Препятствует образованию мочевых камней¹
- ✓ Высокий уровень безопасности²



Золототысячник



Розмарин



Любисток

Эвалар

СИЛА РАСТЕНИЙ И ВЫСОКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ  
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нефростен, рег. номера: ЛП-005496 (таблетки п/о), ЛП-005433 (раствор для приема внутрь). ² К.П. Тевлин с соавт. Альтернативный подход к лечению неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей: опыт применения лекарственного препарата Нефростен, 2019 г.

Реклама.



# Современные технологии мониторинга эффективности диагностики и лечения эректильной дисфункции

Е.А. Ефремов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Ю.В. Кастрикин<sup>1</sup>, А.О. Бутов<sup>1</sup>,  
С.Ю. Шеховцов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Т.А. Едоян<sup>1</sup>, В.В. Симаков<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Алексей Олегович Бутов, al\_vasenov@mail.ru

Для цитирования: Ефремов Е.А., Кастрикин Ю.В., Бутов А.О. и др. Современные технологии мониторинга эффективности диагностики и лечения эректильной дисфункции // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 29. С. 24–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-29-24-27

*Авторами проведено исследование, которое продемонстрировало, что длительный курсовой прием ингибитора фосфодиэстеразы пятого типа позволяет улучшить качество не только эрекции, но и эндотелиальной функции у пациентов с артериогенной эректильной дисфункцией. Отмечается, что для мониторинга эффективности такого лечения целесообразно отслеживать периферический артериальный тонус с помощью аппарата EndoPAT™.*

**Ключевые слова:** эректильная дисфункция, эндотелиальная дисфункция, ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа, индекс реактивной гиперемии

Ведущим этиопатофизиологическим механизмом развития артериогенной эректильной дисфункции (ЭД), наиболее часто встречаемой формы эректильных расстройств, является эндотелиальная дисфункция, которая носит генерализованный характер и охватывает более обширный, чем кавернозные артерии, сосудистый бассейн. Общеизвестно, что эректильная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания, в частности ишемическая болезнь сердца, имеют общие факторы риска [1].

Современный метод неинвазивного исследования, обладающий высокой точностью оценки состояния функции эндотелия, – исследование периферического артериального тонуса с помощью аппарата EndoPAT™ (Itamar, США). Эта технология предназначена для измерения изменений артериального тонуса в периферических артериальных руслах путем регистрации изменений пульсирующего объема артерии на кончике пальца руки [2]. Ценность данного метода была доказана в целом ряде независимых исследований. Так, в клинике

Мейо (США) этот метод сравнивался с инвазивной оценкой эндотелиальной функции коронарных артерий, стандартом определения эндотелиальной дисфункции, и продемонстрировал 82%-ную чувствительность и 77%-ную специфичность [3]. Результаты исследования А. Nohria и соавт. показали, что при внутриаартериальном введении специального ингибитора эндотелиальной синтазы оксида азота (NO) блокируется 46% вазодилатирующего ответа, измеряемого при помощи оценки периферического артериального тонуса. Полученные данные прямо подтверждают тот факт, что данный тест измеряет именно NO-опосредованный эндотелиальный ответ [4].

В отличие от ультразвукового посткомпрессионного измерения, которое оценивает эндотелиальную функцию только одного сосуда, метод EndoPAT™ позволяет проанализировать функцию сразу нескольких сосудов, поэтому он предпочтителен для оценки именно системных изменений в сосудистом русле. Точность результатов при исследовании на аппарате EndoPAT™ не зависит



от уровня подготовки оператора, в отличие от ультразвукового исследования брахиальной артерии. Следовательно, диагностическая процедура EndoPAT™ – более воспроизводимый метод.

Результат исследования на аппарате EndoPAT™ выводится в виде индекса реактивной гиперемии (ИРГ) – соотношения величины пре- и постокклюзионного периферического артериального тонуса (амплитуда на тестируемой руке, разделенная на аналогичную величину, измеренную на контрольной руке). Нижний предел ИРГ в норме составляет 1,67. Показатели ниже 1,67 свидетельствуют об эндотелиальной дисфункции, а значение в интервале от 1,67 до 2 определяется как «серая зона», которая свидетельствует о том, что повреждения эндотелия нет, но рекомендуется принять превентивные меры, направленные на улучшение эндотелиальной функции сосудов. ИРГ выше 2 свидетельствует о нормальной функции эндотелия [5].

С 2003 г. во Фрамингемское исследование включили оценку эндотелиальной функции у всех трех когорт (первоначально исследуемой, второй и третьей популяции). Была показана сильная обратная зависимость между ИРГ и множественными факторами сердечно-сосудистых заболеваний и, как следствие, ЭД: большой окружностью талии, высоким уровнем общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, сахарным диабетом, курением, гиполлипидемической терапией [6].

Известно, что степень улучшения эрекции, которой можно добиться, рекомендуя принимать пациентам препараты первой линии терапии ЭД – ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа (иФДЭ-5), зависит от изначального уровня эндотелиальной функции. Таким образом, точное измерение эндотелиальной функции аппаратом EndoPAT™ не только позволит оценить эффективность лечения ЭД, но и выступит в качестве ее прогностического критерия.

Ряд исследований доказали взаимосвязь эндотелиальной функции с такими факторами риска, как курение, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия. Известно, что у больных с артериальной гипертензией прирост процентного увеличения диаметра кавернозных артерий к концу курса приема иФДЭ-5 ниже, чем у больных, не страдающих артериальной гипертензией. То же самое можно сказать относительно курения, но в большей степени это проявляется у пациентов с ожирением. С помощью высокоточного оборудования можно оценить эффективность коррекции указанных факторов риска, влияющих на эндотелиальную функцию, и, соответственно, ЭД.

Длительное время препараты из группы иФДЭ-5 рассматривали в качестве симптоматической терапии, принимаемой «по требованию». Однако все больше данных указывают на целесообразность постоянного приема иФДЭ-5 [7]. По мнению некоторых авторов, именно регулярное применение препаратов иФДЭ-5 приводит к улучшению как эректильной, так и эндотелиальной функций. В рандомизированных исследованиях показано, что длительное применение тадалафила улучшает эндотелиальную функцию, обеспечивая эффект и после прекращения лечения [8, 9].

В 2009 г. группой ученых проведено исследование с целью изучения влияния ежедневного приема иФДЭ-5 на уровень молекулярных маркеров эндотелиальной функции у мужчин с ЭД. В исследование были включены 112 мужчин старше 18 лет и с изолированной ЭД, и с ЭД вследствие сахарного диабета. Все пациенты получали иФДЭ-5 ежедневно в течение четырех недель. По результатам исследования, у всех мужчин отмечено достоверное снижение уровня эндотелина 1, увеличение концентрации циклического гуанозинмонофосфата и NO, а также значительное улучшение эректильной функции [10].

Поскольку положительный эффект от терапии препаратами иФДЭ-5 напрямую зависит от выраженности эндотелиальной дисфункции, ее верификация имеет прогностическую ценность и может способствовать индивидуальному подходу к выбору лечения.

### Цель исследования

Повышение эффективности терапии иФДЭ-5 у пациентов с ЭД на фоне эндотелиальной дисфункции.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 350 мужчин от 18 до 75 лет (средний возраст  $38,1 \pm 10,2$  года) с артериогенной ЭД различной степени выраженности. Длительность течения ЭД составила  $14 \pm 5,7$  месяца. В исследование не включались пациенты с гормональными, инфекционными, генетическими, онкологическими заболеваниями, приводящими к нарушению эрекции. Все мужчины прошли анкетирование с помощью Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-15) (исходно и после курса терапии иФДЭ-5) и ряд обследований: измерение окружности талии и артериального давления, биохимический анализ крови, оценку липидно-гормонального профиля, фармакодоплерографию сосудов полового члена. Если пациенты принимали препараты по поводу сопутствующих заболеваний, способные повлиять на состояние эндотелиальной функции, их просили воздержаться от их употребления до исследования в течение времени, соответствующего не менее чем четырем периодам полувыведения.

У всех пациентов оценивалась системная эндотелиальная функция с использованием аппаратного комплекса EndoPAT™ до и на фоне ежедневного применения иФДЭ-5 (тадалафила) по 5 мг в течение 12 месяцев. При исследовании эндотелиальной функции определяли ИРГ.

Урология

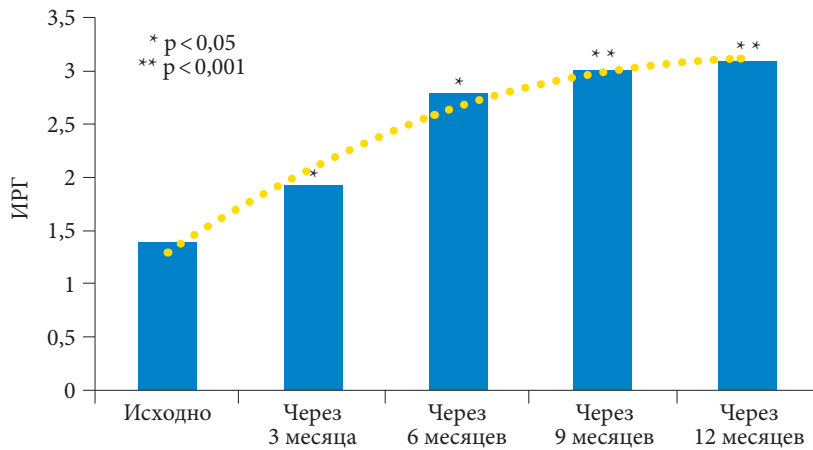


Рис. 1. Состояние эндотелиальной функции у пациентов с ЭД до и через 3, 6, 9, 12 месяцев ежедневного приема иФДЭ-5 в дозе 5 мг (n = 243)

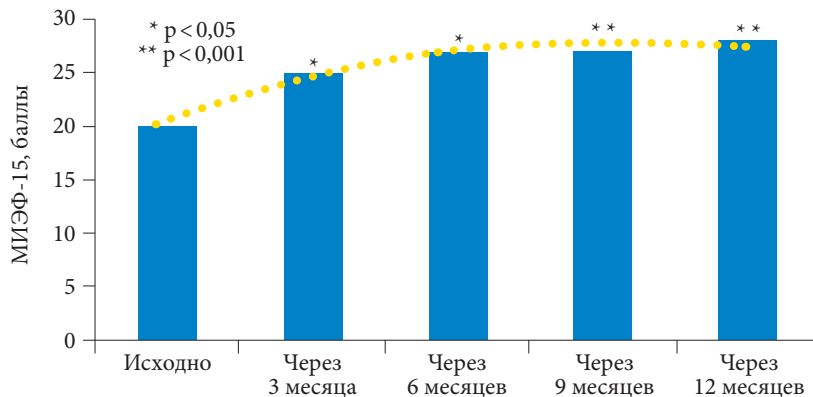


Рис. 2. Состояние эректильной функции у пациентов с ЭД до и через 3, 6, 9, 12 месяцев ежедневного приема иФДЭ-5 в дозе 5 мг (n = 243)

Статистическая обработка полученных данных проводилась посредством регрессионного анализа и определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

### Результаты

Исходно все мужчины предъявляли жалобы на ухудшение качества эрекции различной степени тяжести.

У 243 (69,4%) мужчин, по данным обследования на аппарате EndoPAT™, имела место эндотелиальная дисфункция – ИРГ составил  $1,38 \pm 0,15$ . Значение ИРГ в диапазоне «серой зоны» ( $1,75 \pm 0,1$ ) находилось у 53 (15,2%) мужчин. Нормальное функционирование эндотелия определено у 54 (15,4%) мужчин.

Пациенты с эндотелиальной дисфункцией ежедневно получали

иФДЭ-5 (тадалафил) по 5 мг в течение 12 месяцев. Каждые три месяца у них оценивалась эндотелиальная функция на аппаратном комплексе EndoPAT™ и эректильная функция с помощью анкетирования по МИЭФ-15. Через три месяца у 194 (79,8%) мужчин ИРГ статистически достоверно повысился, превысив 1,67 ( $p < 0,05$ ). Кроме того, увеличилась сумма баллов по МИЭФ-15 ( $p < 0,05$ ). При этом прирост значений сохранялся в течение всех 12 месяцев на фоне ежедневного приема 5 мг тадалафила (рис. 1).

Через 12 месяцев терапии иФДЭ-5 обследование на аппарате EndoPAT™ показало эндотелиальную дисфункцию (ИРГ ниже 1,67) только у 13 (5,4%) мужчин. В диапазоне «серой зоны» (от 1,67 до 2) ИРГ находился у 36 (14,8%) пациентов. Нормализация функциони-

рования эндотелия наблюдалась у 194 (79,8%) мужчин.

Согласно результатам, полученным с применением опросника МИЭФ-15, исходно у всех пациентов имела место ЭД различной степени тяжести. При анализе результатов повторного анкетирования отмечалось достоверное улучшение эректильной функции и прирост суммарного балла по МИЭФ-15 на протяжении 12 месяцев исследования (рис. 2).

Таким образом, общая эффективность ежедневного приема иФДЭ-5 в дозе 5 мг в течение 12 месяцев составила 79,8%.

### Обсуждение результатов

Исследование показало тесную корреляцию ЭД и сосудодвигательной функции эндотелия. У пациентов с ЭД была достоверно снижена эндотелийзависимая дилатация периферических артерий по сравнению с таковой у здоровых людей [11]. Не вызывает сомнения и связь возраста с возникновением и прогрессированием дисфункции эндотелия. Считается, что с годами эндотелиальный синтез NO уменьшается и повышается реактивность эндотелия в отношении сосудосуживающих факторов. Кроме того, обнаружено, что с возрастом увеличивается активность стереоспецифического фермента эндотелиальной NO-синтазы в эндотелиальной ткани, что может быть компенсаторной реакцией на снижение синтеза NO эндотелием. Расстройства эрекции также связывают с изменением активности различных изоформ NO-синтазы. Повышение с возрастом активности индуцибельной NO-синтазы может опосредованно приводить к ЭД, вызывая повреждение гладкомышечных клеток кавернозных тел. ЭД у пожилых мужчин может быть обусловлена снижением функции и изменением трабекулярной структуры кавернозных тел в результате хронической ишемии тканей полового члена, обусловленной фиброзом гладкомышечных волокон и нарушением синтеза NO [12].



Таким образом, дисфункция эндотелия ассоциируется с выраженными артериогенными нарушениями эрекции, о чем свидетельствуют полученные сравнительные статистические результаты между ИРГ и количеством баллов, набранных пациентами при заполнении опросника МИЭФ-15.

### Выводы

Выполненное исследование демонстрирует целесообразность длительного курсового приема

иФДЭ-5 с целью улучшения качества не только эрекции, но и эндотелиальной функции у пациентов с артериогенной ЭД.

С учетом обратимости эндотелиальной дисфункции на фоне длительной терапии иФДЭ-5 можно отслеживать эффективность лечения артериогенной ЭД, оценивая периферический артериальный тонус с помощью аппаратного комплекса EndoPAT™. Благодаря простоте и неинвазивному характеру исследование

можно выполнять в амбулаторных условиях.

Отражение постокклюзионного периферического артериального тонуса в режиме реального времени, автоматический анализ полученных данных и высокая информативность позволяют использовать данный метод при обследовании пациентов с ЭД и возможными сосудистыми расстройствами, а также с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. 🌐

### Литература

1. Stuckey B.G., Walsh J.P., Ching H.L. et al. Erectile dysfunction predicts generalized cardiovascular disease: evidence from a case-control study // *Atherosclerosis*. 2007. Vol. 194. № 2. P. 458–464
2. Hamburg N.M., Benjamin E.J. Assessment of endothelial function using digital pulse amplitude tonometry // *Trends Cardiovasc. Med*. 2009. Vol. 19. № 1. P. 6–11.
3. Bonetti P.O., Pumper G.M., Higano S.T. et al. Research highlights – editorial review of a noninvasive test for endothelial dysfunction // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med*. 2005. Vol. 2. P. 64–65.
4. Nohria A., Gerhard-Herman M., Creager M.A. et al. The role of nitric oxide in regulation of digital pulse volume amplitude in humans // *J. Appl. Physiology*. 2006. Vol. 101. № 2. P. 545–548.
5. Bonetti P.O., Pumper G.M., Higano S.T. et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004. Vol. 44. № 11. P. 2137–2141.
6. Hamburg N.M., Keyes M.J., Larson M.G. et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2008. Vol. 117. № 19. P. 2467–2474.
7. Hackett G. PDE5 inhibitors in diabetic peripheral neuropathy // *Int. J. Clin. Pract*. 2006. Vol. 60. № 9. P. 1123–1126.
8. Rosano G.M., Aversa A., Vitale C. et al. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk // *Eur. Urol*. 2005. Vol. 47. № 2. P. 214–220.
9. Aversa A., Greco E., Bruzziches R. et al. Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study // *Int. J. Impot. Res*. 2007. Vol. 19. № 2. P. 200–207.
10. Konstantinopoulos A., Giannitsas K., Athanasopoulos A. et al. The impact of daily sildenafil on levels of soluble molecular markers of endothelial function in plasma in patients with erectile dysfunction // *Expert Opin. Pharmacother*. 2009. Vol. 10. № 2. P. 155–160.
11. Fonseca V., Jawa A. Endothelial and erectile dysfunction, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome: common pathways and treatments? // *Am. J. Cardiol*. 2005. Vol. 96. № 12B. P. 13M–18M.
12. Gandaglia G., Briganti A., Jackson G. et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease // *Eur. Urol*. 2013. Vol. 65. № 5. P. 968–978.

### Modern Technologies for Monitoring the Effectiveness of Erectile Dysfunction Diagnosis and Treatment

E.A. Efremov, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, Yu.V. Kastrikin<sup>1</sup>, A.O. Butov<sup>1</sup>, S.Yu. Shekhovtsov, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, T.A. Edoyan<sup>1</sup>, V.V. Simakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup> N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Contact person: Aleksey O. Butov, al\_vasenov@mail.ru

Provided the results of the study demonstrated that the long-term course administration of phosphodiesterase type 5 inhibitor can improve the quality of not only erection, but also endothelial function in patients with arteriogenic erectile dysfunction. It is noted that for monitoring the effectiveness of such treatment, it is advisable to keep under control peripheral arterial tone using the EndoPat™ apparatus.

**Key words:** erectile dysfunction, endothelial dysfunction, phosphodiesterase type 5 inhibitors, reactive hyperemia index

Урология



<sup>1</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> Волгоградский  
государственный  
медицинский  
университет

# Современная антибактериальная терапия негонококковых уретритов: проблемы и решения

Е.В. Ших, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Н.Б. Лазарева, д.м.н., проф.<sup>1</sup>,  
Е.В. Реброва, к.м.н.<sup>1</sup>, А.Ю. Рязанова, к.м.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Евгения Валерьевна Ших, chih@mail.ru

Для цитирования: Ших Е.В., Лазарева Н.Б., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. Современная антибактериальная терапия негонококковых уретритов: проблемы и решения // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 29. С. 28–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-29-28-33

*Представлен обзор современных подходов к антибактериальной терапии негонококковых уретритов. Актуальность данной проблемы связана с крайне высокой распространенностью заболевания в России и мире. Наиболее частыми возбудителями негонококковых уретритов являются *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*. К основным препаратам для лечения инфекций, вызванных атипичными микроорганизмами, относятся макролиды, тетрациклины и новые фторхинолоны. Однако в последнее время большую актуальность приобретает проблема резистентности основных возбудителей негонококковых уретритов к отдельным антибиотикам, в частности фторхинолонам и макролидам.*

**Ключевые слова:** уретрит, хламидия, микопlasма, фторхинолоны, макролиды, миноциклин

## Введение

Уретрит, или воспаление мочеиспускательного канала, – широко распространенное инфекционное заболевание, в большинстве случаев передающееся половым путем. Заболевание протекает, как правило, с жалобами на патологические выделения из уретры, дизурию и/или дискомфорт в уретре, но может и клинически не проявляться. Диагноз уретрита подтверждается повышением уровня полиморфноядерных лейкоци-

тов в первой порции мочи или мазке из уретры.

Уретриты подразделяются на гонококковые, если при выполнении микроскопии мазка с окраской по Граму обнаружены *Neisseria gonorrhoeae*, и негонококковые (НГУ), если грамотрицательные диплококки в мазке не выявлены.

Термин «неспецифический уретрит» применяется для заболеваний негонококковой и нехламидийной природы. Уретрит хламидийной этиологии может

сопровождаться артритом и конъюнктивитом [1, 2].

Существует ряд сложностей в постановке диагноза НГУ, что связано с ошибками в выполнении и интерпретации мазков из уретры, подсчетом числа лейкоцитов у пациентов со слабой степенью выраженности воспаления и затруднениями в типировании возбудителя заболевания [3].

В России, по данным официальной статистики, регистрируется около 350 тыс. случаев НГУ ежегодно, однако реальная распространенность этой патологии может быть значительно выше [4, 5].

Центр по контролю и профилактике заболеваний США не публикует данные по уретриту как синдрому, в то же время предоставляет сведения по заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем. Чаще других регистрируется хламидиоз, причем наблюдается ежегодный рост этого показателя. В 2016 г. число новых случаев заболевания превысило 1,5 млн, увеличившись с 2015 г. на 4,7%. Женщины болеют хламидиозом в 2 раза чаще, чем мужчины, представители негроидной расы – в 5,6 раза чаще, чем представители белой расы, а самая высокая заболеваемость наблюда-



ется среди подростков и молодых людей [6, 7].

### Основные возбудители негонококковых уретритов

Самый распространенный возбудитель НГУ – *Chlamydia trachomatis* (11–50% случаев НГУ, по данным разных исследований), однако частота обнаружения этого патогена при НГУ уменьшается с возрастом.

*Mycoplasma genitalium* впервые была выделена из уретры в 1980 г. Появление метода полимеразной цепной реакции позволило чаще диагностировать этот микроорганизм (в 6–50% случаев НГУ).

В 5–15% случаев и *Chlamydia trachomatis*, и *Mycoplasma genitalium* выделяются одновременно. Согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов с НГУ 2016 г., обнаружение *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium* наиболее характерно:

- для пациентов более молодого возраста, хотя эта связь менее выражена для *Mycoplasma genitalium*;
- пациентов с выраженными выделениями из уретры и дизурией;
- гетеросексуальных мужчин по сравнению с гомосексуальными.

Кроме того, *Mycoplasma genitalium* чаще связана с баланопоститом, а *Chlamydia trachomatis* – баланитом. В 30–80% случаев НГУ ни *Chlamydia trachomatis*, ни *Mycoplasma genitalium* не определяются [1].

Реже при НГУ выявляются уреоплазмы (11–26%), трихомонады (1–20%), аденовирусы (2–4%) и вирус простого герпеса (2–3%) [8, 9].

Выделение *Trichomonas vaginalis* зависит от локального уровня распространенности данного микроорганизма в популяции.

Существуют убедительные доказательства того, что *Ureaplasma urealyticum* может в некоторых случаях вызывать уретрит [10]. Обнаружение уреоплазмы даже с использованием теста амплификации нуклеиновых кислот не позволяет отличить бессимптомное носительство и возможную причину развития НГУ [11]. Более

Таблица 1. Активность различных антибиотиков в отношении основных возбудителей НГУ

Антибиотик	Минимальная подавляющая концентрация, мг/л			
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Азитромицин	0,125–0,500	16–32	0,015–0,030	0,125–4,000
Эритромицин	0,125	> 32	0,015	≤ 0,125–8,000
Кларитромицин	≤ 0,062	> 32	0,015–0,060	≤ 0,060–2,000
Тетрациклин	≤ 0,125	0,500–4,000*	НД	0,500–4,000
Доксициклин	0,031–0,063	0,030–2,000	0,060–0,120	1,000–2,000
Миноциклин	0,125	0,030–1,000	≤ 0,010–0,200	0,060–1,000
Ципрофлоксацин	0,500–1,000	0,016–1,000	НД	1–16

\* Данные по активности в отношении штаммов, чувствительных к тетрациклину, *Mycoplasma hominis*. Минимальная подавляющая концентрация в отношении штаммов, резистентных к тетрациклину, составляет > 32 мг/л. Примечание. НД – нет данных.

высокая нагрузка на организм (> 1000 копий/мл FVU) считается более сильным предиктором НГУ. В ранних исследованиях не проводилось различия между *Ureaplasma urealyticum* и *Ureaplasma parvum* (последняя чаще выявляется у пациентов контрольной группы без НГУ), а потому последовательная связь уреоплазм с развитием НГУ не могла быть доказана.

Сейчас накапливается все больше подтверждений того, что бактерии, связанные с бактериальным вагинозом, могут вызывать НГУ [10, 11].

Аденовирусы и вирус простого герпеса ответственны за 2–4% симптомных случаев НГУ и могут сочетаться с конъюнктивитом.

*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus* spp., *Candida* spp., стриктуры и инородные тела уретры, вероятно, составляют небольшую долю в этиологии НГУ, в то время как ранее обсуждаемая роль вируса Эпштейна – Барр в настоящее время сомнительна.

Причина НГУ при отрицательных микробиологических тестах (идиопатический уретрит) неясна, и в таком случае НГУ, вероятно, может носить и неинфекционный характер. Однако диагностические инструменты в настоящее время не могут гарантировать отсутствие инфекционного агента на 100%.

Бессимптомный уретрит без видимых выделений в отличие от симптоматического уретрита, вероятно, имеет другую этиологию,

причем *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium* обнаруживаются значительно реже в отсутствие клинических симптомов [1].

Таким образом, наиболее частыми возбудителями при НГУ являются внутриклеточные микроорганизмы, хламидии и микоплазмы. Ввиду того что данные патогены не имеют собственной клеточной стенки, они природно резистентны к большой группе антибактериальных препаратов, реализующих действие за счет нарушения синтеза и целостности клеточных стенок бактерий, – бета-лактамам антибиотикам, гликопептидам и др.

### Обзор современных клинических рекомендаций по лечению негонококковых уретритов

К основным препаратам для лечения инфекций, вызванных атипичными микроорганизмами, относятся макролиды, тетрациклины и новые фторхинолоны (табл. 1) [12, 13].

Согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов с НГУ 2016 г., мужчинам с ярко выраженными проявлениями уретрита следует назначать антибиотикотерапию эмпирически до получения результатов лабораторных анализов. В качестве препарата первой линии рекомендован доксициклин, препаратов второй линии – азитромицин, тетрациклин и лимециклин (табл. 2) [1]. Считается, что лиме-



**Таблица 2. Схемы эмпирической терапии НГУ, согласно Европейским клиническим рекомендациям 2016 г.**

Препарат	Схема назначения
<b>Терапия первой линии</b>	
Доксициклин	100 мг <i>per os</i> 2 р/сут или 200 мг <i>per os</i> 1 р/сут, курс семь дней
<b>Терапия второй линии</b>	
Азитромицин	500 мг <i>per os</i> однократно в первый день, затем 250 мг <i>per os</i> 1 р/сут в течение четырех дней или 1000 мг <i>per os</i> однократно**
Лимециклин*	300 мг <i>per os</i> 2 р/сут, курс десять дней
Тетрациклин	500 мг <i>per os</i> 2 р/сут, курс десять дней

\* Не зарегистрирован в РФ по данному показанию.

\*\* При выявлении *Mycoplasma genitalium* следует отдавать предпочтение пятидневной схеме назначения азитромицина, так как однократный прием 1 г азитромицина ассоциируется с развитием резистентности *Mycoplasma genitalium* к макролидам и отсутствием в дальнейшем эффекта от пятидневной схемы применения азитромицина.

**Таблица 3. Схемы лечения хламидийной инфекции нижних отделов урогенитального тракта, согласно Федеральным клиническим рекомендациям 2015 г.**

Препарат	Схема назначения
Доксициклин	100 мг <i>per os</i> 2 р/сут, курс семь дней
Азитромицин	1000 мг <i>per os</i> однократно
Джозамицин	500 мг <i>per os</i> 3 р/сут, курс семь дней

**Таблица 4. Схемы лечения неосложненной урогенитальной хламидийной инфекции, согласно Европейским клиническим рекомендациям 2015 г.**

Препарат	Схема назначения
<b>Терапия первой линии</b>	
Доксициклин	100 мг <i>per os</i> 2 р/сут, курс семь дней
Азитромицин	1000 мг <i>per os</i> однократно
<b>Терапия второй линии</b>	
Эритромицин	500 мг <i>per os</i> 2 р/сут, курс семь дней
Левифлоксацин	500 мг <i>per os</i> 1 р/сут, курс семь дней (противопоказан при беременности)
Офлоксацин	200 мг <i>per os</i> 2 р/сут, курс семь дней (противопоказан при беременности)
<b>Терапия третьей линии</b>	
Джозамицин	500 мг <i>per os</i> 3 р/сут или 1000 мг <i>per os</i> 2 р/сут, курс семь дней

циклин обладает большим профилем безопасности, чем доксициклин, однако в России он зарегистрирован только для лечения акне.

Для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции как в Европе, так и в России существуют отдельные клинические

рекомендации. Так, согласно Федеральным клиническим рекомендациям 2015 г. по ведению пациентов с хламидийной инфекцией нижнего отдела мочеполовой системы, к препаратам выбора также относятся доксициклин и азитромицин, а кроме того, 16-членный макролид джозамицин (табл. 3) [14]. В Европейских рекомендациях 2015 г. наряду с указанными выше препаратами присутствуют эритромицин и фторхинолоны (табл. 4) [15].

Для лечения урогенитальных инфекций, вызванных *Mycoplasma genitalium*, Федеральные клинические рекомендации 2015 г. предлагают использовать доксициклин, джозамицин и офлоксацин (табл. 5) [16]. В то время как в Европейских рекомендациях 2016 г. наряду с вышеперечисленными препаратами указаны азитромицин в качестве одного из вариантов терапии первой линии при отсутствии резистентности к макролидам, моксифлоксацин и пристинамицин (табл. 6) [17]. Последний препарат, представитель стрептограминов, в РФ не зарегистрирован.

В настоящее время лечение инфекции, вызванной *Mycoplasma genitalium*, вызывает затруднения ввиду стремительного распространения антибиотикорезистентных штаммов. Появление мультирезистентных штаммов *Mycoplasma genitalium* отмечено уже во многих странах. Например, в Австралии в 2013 г. резистентность *Mycoplasma genitalium* к фторхинолонам и макролидам составляла 9,8% [18], а в Японии в 2016 г. – 30,8% [19].

Определение чувствительности внутриклеточных возбудителей – трудоемкий и затратный процесс. В отечественной литературе имеются единичные публикации, посвященные изучению распространенности резистентных штаммов *Mycoplasma genitalium*. По данным E. Shipitsyna и соавт. (четыре города, 2013–2016 гг.), резистентность *Mycoplasma genitalium* к макролидам соста-

вила в среднем 4,6%, фторхинолонам – 6,2% и одновременно к макролидам и фторхинолонам – около 1% [20].

Как уже было сказано, в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с НГУ 2016 г. в качестве препарата первой линии выбран представитель тетрациклинов – доксициклин [15]. Во-первых, этот препарат эффективен в отношении *Chlamydia trachomatis* – возбудителя, ответственного за 50% случаев НГУ. Во-вторых, при его применении снижена вероятность селекции штаммов *Mycoplasma genitalium*, резистентных к макролидам и фторхинолонам. Однако клиническая эффективность терапии доксициклином в отношении *Mycoplasma genitalium* составляет порядка 30–40% и также сопряжена с риском развития побочных реакций, в частности фотосенсибилизацией [21].

При инфекциях, вызванных *Mycoplasma genitalium*, описаны случаи клинической и/или микробиологической неэффективности и макролидов, и тетрациклинов, и фторхинолонов, что может приводить к хроническому или рецидивирующему течению урогенитальной инфекции [22]. Применяемые в настоящее время режимы терапии доксициклином, эффективные при уретрите хламидийной природы, не всегда обеспечивают эрадикацию микоплазм [23–25].

В рандомизированном исследовании L.A. Mena и соавт., проведенном с участием 398 мужчин с уретритом, терапия азитромицином в дозе 1 г однократно и доксициклином в дозе 100 мг в течение семи дней оказалась неэффективной у 16 и 64% пациентов, прошедших на контрольный осмотр, соответственно [24]. Качественной альтернативой доксициклину является другой представитель тетрациклинов – миноциклин. В исследовании S. Maeda и соавт. частота эрадикации *Mycoplasma genitalium* на фоне применения миноциклина





у пациентов с микоплазменным НГУ составила 90,9% [26].

С. Foschi и соавт. изучали антибиотикорезистентность *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.* у 4660 пациентов с урогенитальной инфекцией в Италии в 2015–2016 гг. (табл. 7) [27]. Наиболее часто (69,8%) определялись уреоплазмы, гораздо реже *Mycoplasma hominis* (11,4%) и смешанная инфекция (18,8%). Резистентность менее частых возбудителей НГУ к макролидам и фторхинолонам достигала высокого уровня в отличие от тетрациклинов, что позволяет рекомендовать их, в частности миноциклин, в качестве препаратов первой линии для эмпирической терапии НГУ.

Y.H. Zhou и соавт. с 2011 по 2016 г. изучали уровень антибиотикорезистентности *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis* у 5016 мужчин, страдающих бесплодием (табл. 8) [28]. Уровень резистентности возбудителей к полусинтетическим тетрациклинам, включая миноциклин, за весь период не превышал 3%, при этом доля возбудителей, устойчивых к фторхинолонам, в 2016 г. составила 80,2%, а к азитромицину – 33,9%.

Миноциклин, представитель полусинтетических тетрациклинов, разрешен к использованию в РФ и показан для лечения НГУ, в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению. Для лечения неосложненных урогенитальных инфекций рекомендуется назначать миноциклин по 100 мг 2 р/сут курсом семь – десять дней. По сравнению с доксициклином миноциклин обладает лучшим профилем безопасности и более выраженной клинической эффективностью, что, вероятно, связано с его дополнительной иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью [29].

Е.А. Eady и соавт., изучая антихламидийный эффект миноциклина в системах *in vitro* и *in vivo*, наглядно продемонстрировали,

что Минолексин способен ингибировать рост в культуре клеток 11 изолятов хламидий, выделенных при НГУ, в минимальной концентрации 0,03–0,06 мкг/мл, что свидетельствует о высокой чувствительности возбудителей к данному препарату [30]. При пероральном использовании Минолексина в суточной дозе 100 мг в течение семи дней у всех наблюдаемых больных НГУ (n = 31) удалось добиться элиминации хламидий [30]. В аналогичном исследовании 192 женщины с хламидийной инфекцией, осложненной трихомониазом и гонореей, принимали миноциклин по 50 мг 2 раза в день [31]. Через 8–14 дней после завершения лечения *Chlamydia trachomatis* была выделена только у одной из 112 пациенток.

Е.С. Снарская и соавт. в России применяли Минолексин и доксициклин у 30 больных обоим полов с установленным диагнозом урогенитального хламидиоза, у семи из них выявлено сочетание *Chlamydia trachomatis* с уреоплазменной инфекцией, у трех – с гарднереллезной, у двух – с кандидозной инфекцией. Минолексин получали 20 пациентов (десять мужчин и десять женщин, средний возраст  $26,78 \pm 0,89$  года, средняя продолжительность заболевания  $58,02 \pm 1,33$  дня) по 100 мг перорально 2 р/сут, курс 14 дней. Доксициклин был назначен десяти пациентам (семи мужчинам и трем женщинам, средний возраст  $26,3 \pm 1,29$  года, средняя продолжительность заболевания  $57,42 \pm 1,71$  дня) по 100 мг перорально каждые 12 часов, курс 14 дней [32]. В процессе лечения у больных, принимавших Минолексин, чувство дискомфорта в области половых органов исчезало быстрее, чем у пациентов, получавших доксициклин (в среднем  $52,2 \pm 4,25$  и  $82,67 \pm 5,78$  часа соответственно,  $p < 0,05$ ). Аналогичные данные, включающие также сроки прекращения выделений из уретры, получены при опросе

Таблица 5. Лечение неосложненных и осложненных урогенитальных заболеваний, вызванных *Mycoplasma genitalium*, согласно Федеральным клиническим рекомендациям 2015 г.

Препарат	Схема назначения
<b>Неосложненные формы</b>	
Доксициклин	100 мг <i>per os</i> 2 р/сут, курс десять дней
Джозамицин	500 мг <i>per os</i> 3 р/сут, курс десять дней
Офлоксацин (альтернативный препарат)	400 мг <i>per os</i> 2 р/сут, курс десять дней
<b>Осложненные формы</b>	
Доксициклин	100 мг <i>per os</i> 2 р/сут, курс 14–21 день
Джозамицин	500 мг <i>per os</i> 3 р/сут, курс 14–21 день
Офлоксацин (альтернативный препарат)	400 мг <i>per os</i> 2 р/сут, курс 14–21 день

Таблица 6. Лечение урогенитальных инфекций, вызванных *Mycoplasma genitalium*, согласно Европейским клиническим рекомендациям 2016 г.

Препарат	Схема назначения
<b>Терапия первой линии (при отсутствии резистентности к макролидам)</b>	
Азитромицин	500 мг <i>per os</i> однократно в первый день, затем 250 мг <i>per os</i> 1 р/сут в течение четырех дней
Джозамицин	500 мг <i>per os</i> 3 р/сут, курс десять дней
<b>Терапия второй линии (при наличии резистентности к макролидам)</b>	
Моксифлоксацин	400 мг <i>per os</i> 1 р/сут, курс семь – десять дней
<b>Терапия третьей линии (при неэффективности терапии первой и второй линии)</b>	
Пристинамицин*	1,0 г <i>per os</i> 4 р/сут, курс десять дней
Доксициклин**	100 мг <i>per os</i> 2 р/сут, курс 14 дней

\* Не зарегистрирован в РФ.

\*\* Эффективность 30%.

Таблица 7. Уровень антибиотикорезистентности *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.* при урогенитальных инфекциях, по данным исследования С. Foschi и соавт., %

Препарат	<i>Ureaplasma spp.</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Ureaplasma spp.</i> + <i>Mycoplasma hominis</i>
Азитромицин	3,2	87,7	75,5
Рокситромицин	4,6	93,0	93,6
Джозамицин	0,3	12,3	33,0
Миноциклин	0,9	7,0	22,3
Доксициклин	0,9	5,3	23,4
Офлоксацин	26,3	17,5	59,6
Ципрофлоксацин	77,1	26,3	86,1



Таблица 8. Уровень антибиотикорезистентности *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.* в 2011–2016 гг. у мужчин, страдающих бесплодием, по данным исследования Y.H. Zhou и соавт., %

Препарат	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Доксициклин	2,2	2,6	1,9	2,2	0,4	0,9
Миноциклин	2,9	2,9	1,9	3,0	1,3	0,9
Рокситромицин	2,2	2,4	9,4	6,6	0,8	1,9
Кларитромицин	2,9	2,4	5,8	3,1	1,7	0,9
Джозамицин	2,9	2,4	3,2	1,3	0,4	0,0
Азитромицин	27,4	2,1	16,5	33,8	1,7	33,9
Левифлоксацин	4,5	4,2	16,5	17,1	3,8	1,9
Спарфлоксацин	23,1	22,7	21,1	11,0	3,0	2,8
Офлоксацин	58,9	53,7	43,2	46,0	36,6	39,6
Ципрофлоксацин	73,5	70,7	63,0	70,6	60,4	60,4
Норфлоксацин	77,5	74,0	73,4	83,8	77,9	80,2
Спектиномицин	76,2	70,7	70,8	74,1	43,8	50,9

мужчин этих групп на фоне лечения. В группе Минолексина описываемая симптоматика нивелировалась быстрее, чем в группе доксициклина (в среднем  $51,75 \pm 4,52$  и  $84 \pm 5,76$  часа соответственно,  $p < 0,005$ ) [32].

### Заключение

НГУ – это воспаление уретры, при котором в мазке из уретры или первой порции мочи не выделяются диплококки *Neisseria gonorrhoeae*. Самым частым возбудителем НГУ является *Chlamydia trachomatis*, которая определяется у половины пациентов мужского пола с уретритом. Несколько реже встречается

*Mycoplasma genitalium*, которая обнаруживается у 15–25% (до 50%, по данным некоторых исследований) пациентов с уретритом. Антимикробная терапия, эффективная в отношении *Chlamydia trachomatis*, широко используется для лечения НГУ. Макролиды, тетрациклины и фторхинолоны обладают высокой антимикробной активностью в отношении *Chlamydia trachomatis*. Тем не менее устойчивость *Mycoplasma genitalium* к противомикробным препаратам значительно возросла во всем мире.

Представители трех классов антибактериальных препаратов – макролиды, тетрациклины и фторхинолоны доказали эффективность в клинических исследованиях, посвященных лечению хламидийного уретрита. Сообщалось о некоторых устойчивых к противомикробным препаратам штаммах *Chlamydia trachomatis*, но широкого распространения в мире они не получили. Между тем лечение уретрита, вызванного *Mycoplasma genitalium*, становится все более затруднительным из-за снижения восприимчивости микроорганизма к противомикробным препаратам.

Изначально *Mycoplasma genitalium* демонстрировала чувствительность к азитромицину. Все клинические испытания показывали хорошую микробиологическую эффективность

препарата при микоплазменном уретрите. В результате точечной мутации в домене V 23S рРНК (мишени макролидов) сформировалась устойчивость к этой группе антибиотиков. Мутация 23S рРНК в геномах *Mycoplasma genitalium* обнаружена в большинстве стран мира. В отношении устойчивой к макролидам *Mycoplasma genitalium* эффективны моксифлоксацин и ситафлоксацин (не зарегистрирован в РФ). Однако сообщалось о случаях неудачной терапии моксифлоксацином, и были выделены штаммы *Mycoplasma genitalium*, резистентные к моксифлоксацину.

С учетом распространения штаммов, устойчивых к макролидам *Mycoplasma genitalium*, нельзя продолжать назначать азитромицин в качестве первой линии лечения НГУ. Эффективность как доксициклина, так и азитромицина, активных в отношении *Chlamydia trachomatis*, в настоящее время не особенно высока при уретрите, вызванном *Mycoplasma genitalium*. Чтобы не произошло селекции штаммов, резистентных к макролидам, согласно европейским рекомендациям и работам ряда авторов, рекомендуется в качестве первой линии лечения НГУ использовать антибиотики группы тетрациклинов, а именно доксициклин в дозе 200 мг/сут в течение семи дней или миноциклин 200 мг/сут в течение семи дней. ☺

### Литература

1. Horner P.J., Blee K., Falk L. et al. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis // Int. J. STD AIDS. 2016. Vol. 27. № 11. P. 928–937.
2. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 // MMWR Recomm. Rep. 2015. Vol. 64. № RR-03. P. 1–137.
3. Smith R., Copas A.J., Prince M. et al. Poor sensitivity and consistency of microscopy in the diagnosis of low grade non-gonococcal urethritis // Sex. Transm. Infect. 2003. Vol. 79. № 6. P. 487–490.
4. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2000 году. Статистические материалы Министерства здравоохранения РФ. М., 2001. С. 55–56.
5. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Ковалык В.П. Негонококковые уретриты у мужчин: этиология и обоснование этиотропной терапии // Лечащий врач. 2006. № 7. С. 26–31.
6. Elwell C., Mirrashidi K., Engel J. Chlamydia cell biology and pathogenesis // Nat. Rev. Microbiol. 2016. Vol. 14. № 6. P. 385–400.
7. Sexually transmitted diseases surveillance 2017. Chlamydia www.cdc.gov/std/stats17/chlamydia.htm.
8. Horner P., Blee K., O'Mahony C. et al. 2015 UK National Guideline on the management of non-gonococcal urethritis // Int. J. STD AIDS. 2016. Vol. 27. № 2. P. 85–96.
9. Moi H., Blee K., Horner P.J. Management of non-gonococcal urethritis // BMC Infect. Dis. 2015. Vol. 15. ID 294.
10. Zhang N., Wang R., Li X. et al. Are *Ureaplasma spp.* a cause of nongonococcal urethritis? A systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 12. ID e113771.



11. *Wetmore C.M., Manhart L.E., Lowens M.S. et al.* Urea-plasma urealyticum is associated with nongonococcal urethritis among men with fewer lifetime sexual partners: a case-control study // *J. Infect. Dis.* 2011. Vol. 204. № 8. P. 1274–1282.
12. *Lorian V.* Antibiotics in laboratory medicine. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
13. *Matadin R., Joubert B.C., Sturm W.* Quantitative susceptibility testing of Chlamydia trachomatis against clinically relevant drugs. 2017.
14. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных хламидийной инфекцией // *Акушерство и гинекология.* 2016. № 4. Приложение. С. 57–63.
15. *Lanjouw E., Ouburg S., de Vries H.J. et al.* 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections // *Int. J. STD AIDS.* 2015. Vol. 27. № 5. P. 333–348.
16. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальными заболеваниями, вызванными Mycoplasma genitalium. Акушерство и гинекология. 2016. № 4. Приложение. С. 64–69.
17. *Jensen J.S., Cusini M., Gomberg M., Moi H.* 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016. Vol. 30. № 10. P. 1650–1656.
18. *Tagg K.A., Jeffreys N.J., Couldwell D.L. et al.* Fluoroquinolone and macrolide resistance-associated mutations in Mycoplasma genitalium // *J. Clin. Microbiol.* 2013. Vol. 51. № 7. P. 2245–2249.
19. *Deguchi T., Kikuchi M., Yasuda M., Ito S.* Multidrug-resistant Mycoplasma genitalium is increasing // *Clin. Infect. Dis.* 2016. Vol. 62. № 3. P. 405–406.
20. *Shipitsyna E., Rummyantseva T., Golparian D. et al.* Prevalence of macrolide and fluoroquinolone resistance-mediating mutations in Mycoplasma genitalium in five cities in Russia and Estonia // *PLoS One.* 2017. Vol. 12. № 4. ID e0175763.
21. *Manhart L.E., Broad J.M., Golden M.R.* Mycoplasma genitalium: should we treat and how? // *Clin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 53. Suppl. 3. P. S129–142.
22. *Андреева И.В., Королев С.В., Стецюк О.У., Козлов С.Н.* Негонококковые уретриты у мужчин: современные взгляды на этиологию и подходы к лечению // *Лечащий врач.* 2010. № 8. С. 24–31.
23. *Wikström A., Jensen J.S.* Mycoplasma genitalium: a common cause of persistent urethritis among men treated with doxycycline // *Sex. Transm. Infect.* 2006. Vol. 82. № 4. P. 276–279.
24. *Mena L.A., Mroczkowski T.F., Nsuami M. et al.* A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of Mycoplasma genitalium positive urethritis in men // *Clin. Infect. Dis.* 2009. Vol. 48. № 12. P. 1649–1654.
25. *Björnelius E., Anagrius C., Bojs G. et al.* Antibiotic treatment of symptomatic Mycoplasma genitalium infection in Scandinavia: a controlled clinical trial // *Sex. Transm. Infect.* 2008. Vol. 84. № 1. P. 72–76.
26. *Maeda S.I., Tamaki M., Kojima K. et al.* Association of mycoplasmas with persistent or recurrent non-gonococcal urethritis // *Sex. Transm. Dis.* 2004. Vol. 28. № 8. P. 472–476.
27. *Foschi C., Salvo M., Galli S. et al.* Prevalence and antimicrobial resistance of genital Mollicutes in Italy over a two-year period // *New Microbiol.* 2018. Vol. 41. № 2. P. 153–158.
28. *Zhou Y.H., Ma H.X., Yang Y., Gu W.M.* Prevalence and antimicrobial resistance of Ureaplasma spp. and Mycoplasma hominis isolated from semen samples of infertile men in Shanghai, China from 2011 to 2016 // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2018. Vol. 37. № 4. P. 729–734.
29. *Garrido-Mesa N., Zarzuelo A., Gálvez J.* Minocycline: far beyond an antibiotic // *Br. J. Pharmacol.* 2013. Vol. 169. № 2. P. 337–352.
30. *Eady E.A., Cove J.H., Holland K.T., Cunliffe WJ.* Superior antibacterial action and reduced incidence of bacterial resistance in minocycline compared to tetracycline-treated patients // *Br. J. Dermatol.* 1990. Vol. 122. № 2. P. 233–244.
31. *Bowie W.R., Alexander E.R., Stimson J.B. et al.* Therapy for nongonococcal urethritis: double-blind randomized comparison of two doses and two durations of minocycline // *Ann. Intern. Med.* 1981. Vol. 95. № 3. P. 306–311.
32. *Снарская Е.С., Минакова М.Э.* Минолексин в этиотропной терапии хламидийной инфекции урогенитальной локализации // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014. № 4. С. 58–64.

урология

### Modern Antibacterial Therapy of Non-Gonococcal Urethritis: Challenges and Solutions

Ye.V. Shikh, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, N.B. Lazareva, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, Ye.V. Rebrova, PhD<sup>1</sup>, A.Yu. Ryazanova, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University

Contact person: Yevgeniya V. Shikh, chih@mail.ru

*The review of modern approaches to antibacterial therapy of non-gonococcal urethritis is provided. The urgency of this problem is connected with the extremely high prevalence of the disease in Russia and the world. The most common pathogens of non-gonococcal urethritis are Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum. Among the main drugs for the treatment of infections caused by atypical microorganisms are macrolides, tetracyclines and new fluoroquinolones. However, in recent years, the problem of the main pathogens of non-gonococcal urethritis resistance to certain antibiotics, in particular fluoroquinolones and macrolides, has become more urgent.*

**Key words:** urethritis, chlamydia, mycoplasma, fluoroquinolones, macrolides, minocycline



# Гормональные механизмы патогенеза хронического рецидивирующего цистита у женщин как перспективная фармакотерапевтическая опция управления заболеванием

И.А. Тюзиков, к.м.н.

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

Для цитирования: Тюзиков И.А. Гормональные механизмы патогенеза хронического рецидивирующего цистита у женщин как перспективная фармакотерапевтическая опция управления заболеванием // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 29. С. 34–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-29-34-46

*В обзорной статье на основе результатов современных клинико-экспериментальных исследований рассматриваются общие и частные вопросы гормональной регуляции мочевого пузыря, а также роль половых стероидных гормонов (эстрогенов, андрогенов, гестагенов) и витамина D в патогенезе хронического рецидивирующего цистита – наиболее частой амбулаторной урологической патологии у женщин.*

*Неуклонный рост антибиотикорезистентности на фоне ограниченного количества эффективных антимикробных химиопрепаратов снижает успех терапии и профилактики данного заболевания, а невысокая результативность традиционного моноантибактериального подхода обуславливает необходимость поиска новых методов лечения хронического рецидивирующего цистита.*

*Мочевой пузырь является гормонозависимым органом, и современная эндокринно-аутокринно-паракринная теория его регуляции позволяет рассматривать хронический рецидивирующий цистит как своеобразную инфекционно-бактериальную вершину айсберга гормонального нездоровья мочевого пузыря у женщин.*

*В статье подробно описываются достоверно изученные механизмы участия эстрогенов, прогестерона, андрогенов и витамина D в патогенезе хронического рецидивирующего цистита у женщин. Отмечается, что коррекция их дефицита влияет на клинико-лабораторные и морфометрические параметры при этом заболевании.*

*Анализ доступных данных показал, что управление метаболизмом и природной антимикробной защитой мочевого пузыря через гормональные механизмы его регуляции, очевидно, можно считать перспективной и эффективной фармакотерапевтической опцией при хроническом рецидивирующем цистите. По сравнению с традиционной этиотропной антимикробной монокимиотерапией она позволяет существенно улучшить лечебно-профилактические результаты и качество жизни пациенток.*

**Ключевые слова:** хронический рецидивирующий цистит, антибиотикорезистентность, эстрогены, прогестерон, андрогены, витамин D, патогенез, фармакотерапия



## Введение

Инфекции нижних мочевыводящих путей (циститы) у женщин – одна из самых актуальных проблем современной амбулаторной урологии, что обусловлено прежде всего их высокой распространенностью, причем частота заболеваемости увеличивается с возрастом. Согласно имеющимся данным, каждый год около 15% сексуально активных женщин репродуктивного возраста переносят по крайней мере один эпизод острого бактериального цистита и не менее 60% женщин хотя бы раз страдали этим заболеванием [1]. После острого бактериального цистита примерно у 50% женщин в течение года развиваются рецидивы заболевания, которые в 15–25% случаев переходят в хронический рецидивирующий цистит (ХРЦ). Во многих случаях ХРЦ приобретает упорное клиническое течение и характеризуется недостаточной эффективностью проводимых фармакотерапевтических мероприятий, что сопровождается тяжелой медико-социальной и психологической дезадаптацией пациента и резким ухудшением их качества жизни [2–4].

В настоящее время практически все исследователи и клиницисты отмечают мультифакторную природу феномена снижения эффективности современной антибактериальной терапии ХРЦ, которая чаще всего представлена сочетанием нескольких патогенетических механизмов.

Во-первых, механизмы микроорганизмов [5, 6]:

- способность бактерий к формированию биопленок в слизистой мочевого пузыря;
- способность бактерий передавать следующим поколениям штаммов мутации, приводящие к повышению экспрессии ключевых ферментов распада антибиотиков;
- структурная модификация синтезируемых бактериями эндо- и экзотоксинов и др.

Во-вторых, механизмы макроорганизма [7, 8]:

- снижение механизмов природной и приобретенной иммунологической реактивности (например, снижение синтеза уротелием секреторного иммуноглобулина А и защитных гликозаминогликанов слизистой);
- высокая чувствительность к аллергенам, что во многих случаях ограничивает проведение антимикробной терапии;
- хронические заболевания, сопровождающиеся потенциальной способностью изменять метаболизм антибиотика в организме (заболевания печени и желудочно-кишечного тракта, микробиологические нарушения кишечника и т.д.).

В-третьих, фармакологические механизмы [9–11]:

- практически полное отсутствие синтеза новых эффективных классов антибиотиков за последние десятилетия;
- ограниченный механизм действия ряда антимикробных химиопрепаратов;
- бесконтрольное и нерациональное назначение антибиотиков в клинической практике;
- использование некачественных дженериков;
- широкое назначение ветеринарных антибиотиков животным, ведущее к последующей сенсбилизации иммунной системы человека при употреблении мяса таких животных, и др.

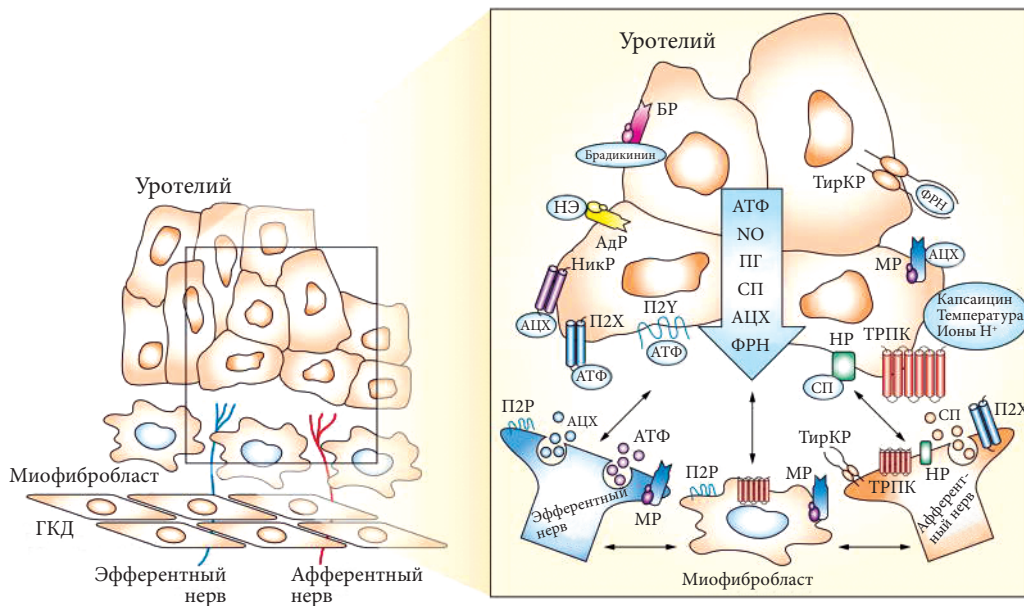
Мировая волна антибиотикорезистентности в различных ее проявлениях, захлестнувшая подавляющее большинство стран мира, включая Россию, заставляет сегодня активно искать пути более эффективного решения проблемы фармакотерапии многих инфекционных заболеваний, в том числе ХРЦ у женщин. Поскольку возможности синтеза новых эффективных антибиотиков для борьбы с микроорганизмами в настоящее время ограничены, следует обратить внимание на второго участника инфекционно-воспалительного процесса – макроорганизм, который противостоит патогену. Исход инфекционного воспаления зави-

сит не от микроорганизма и макроорганизма по отдельности, а представляет собой результат их противостояния и взаимодействия, опосредованный огромным количеством механизмов с обеих сторон. В частности, это необходимо учитывать при рассмотрении инфекционного поражения мочевого пузыря, который с физиологической точки зрения не просто выполняет роль пассивного резервуара для мочи, а является гормонозависимым органом. Все его структуры находятся под определенным гормональным контролем, который обеспечивает многие физиологические функции: от накопительно-резервуарной и эвакуаторной до уротелий-протективной, нейроэндотелиальной (иннервация и кровоснабжение) и особенно локальной бактерицидной. Последняя функция обуславливает известный и достаточно высокий уровень природной антибактериальной резистентности уротелия мочевого пузыря [12–14]. Очевидно, что рассмотрение вопросов патогенеза ХРЦ с позиций гендерной эндокринологии позволит найти новые фармакотерапевтические опции для более эффективного управления этим распространенным среди женщин заболеванием.

## Роль гормональных механизмов в регуляции функций мочевого пузыря у женщин

Зависимость состояния уротелия мочевого пузыря у женщин от уровня половых гормонов была установлена еще в 1947 г. [15]. В дальнейших исследованиях была показана ключевая роль половых гормонов (в частности, эстрогенов и прогестерона) в обеспечении синтеза уротелием защитных мукополисахаридов (гликозаминогликанов): гиалуроновой кислоты и ее солей натрия и цинка, хондроитина сульфата, гликопротеинов, муцина. Они составляют поверхностный гликокаликс слизистой мочевого пузыря – мощную природную систему антибактери-

Урология



Примечание. NO – оксид азота; АдР – адренергический рецептор; АТФ – аденозинтрифосфат; АСХ – ацетилхолин; БР – брадикининовый рецептор; ГКД – гладкомышечная клетка детрузора; МР – мускариновый рецептор; НикР – никотиновый рецептор; НР – нейрокининовый рецептор; НЭ – норэпинефрин; П2Р – пуринергический рецептор подтипа 2; П2Х и П2У – пуринергические рецепторы Х- и У-подтипов; ПГ – простагландины; СП – субстанция Р; ТирКР – тирозинкиназный рецептор с высокой аффинностью к фактору роста нервов; ТРПК – транзитный рецептор потенциальных каналов; ФРН – фактор роста нервов.

Рис. 1. Гипотетическая модель взаимодействия уротелия, нейротелия, эндотелия и миотелия мочевого пузыря

альной защиты (антиадгезивный фактор), утрата которой закономерно повышает восприимчивость уротелия к различным неблагоприятным воздействиям, включая инфекционные агенты. Сегодня это считается одним из ключевых проявлений дисфункции уротелия, лежащей в основе патогенеза ХРЦ и его рецидивов [16–19].

Работы последних десятилетий свидетельствуют, что ХРЦ может рассматриваться как своеобразная инфекционная верхушка айсберга метаболического и гормонального нездоровья мочевого пузыря, поскольку при общем нездоровье частота ХРЦ повышается [20–22]. Следует отметить распространенность различных гормонально-метаболических нарушений у современных женщин: ожирения, инсулинорезистентности, дислипидемии, артериальной гипертензии (эндотелиальной дисфункции), сахарного диабета второго типа, саркопении

(дефицита количества и качества мышечной массы), дефицита витамина D, возрастного дефицита половых гормонов и т.д. При указанных метаболических нарушениях риск развития и рецидивирования ХРЦ существенно возрастает [23–26].

К настоящему времени накоплено огромное количество научных клинико-экспериментальных исследований, позволяющих говорить о том, что мочевого пузыря – единая функциональная система. И все ее элементы (уротелиальные клетки, нервные окончания (нейротелий), сосуды (эндотелий), миоциты и миофибробласты (миотелий)) находятся в постоянном и активном взаимодействии, направленном на поддержание физиологической комплаентности органа с целью адаптации и обеспечения его оптимальных функций в постоянно меняющихся условиях внешней и внутренней среды. Уротелиальные и другие

клетки мочевого пузыря могут быть активированы или заблокированы посредством различных гормональных механизмов, как системных эндокринных (дистанционно через централизованную эндокринную систему), так и клеточных аутокринных и паракринных (локально через диссеминированную нейроэндокринную систему). Эта новая гипотетическая модель функционирования и регуляции мочевого пузыря получила название эндокринно-аутокринно-паракринной модели (рис. 1) [20].

Согласно эндокринно-аутокринно-паракринной модели, гормональная регуляция мочевого пузыря, как и многих других органов, осуществляется биологически активными веществами различной химической природы – гормонами. Они синтезируются в специализированных эндокринных железах и попадают в клетки органов и тканей, в которых имеется экспрессия соответствующих рецепторов, через системный кровоток (дистанционная гормональная регуляция). В настоящее время доказана важная роль половых гормонов (эстрогенов, прогестерона, андрогенов), витамина D, инсулина в обеспечении метаболизма и энергетического обмена во всех клетках мочевого пузыря (установлена экспрессия в мочевом пузыре рецепторов к соответствующим гормонам). Кроме того, показано большое значение в этом процессе гормона сна (мелатонина), гормона роста (соматотропина), оказывающего физиологические эффекты через инсулиноподобный фактор роста 1, а также гормонов жировой ткани (лептина, адипонектина, адипсина, резистина, десмина и др.) [27–35].

Кроме классического дистанционного механизма гормональной регуляции, осуществляемой гормонами специализированной эндокринной системы, в клетках мочевого пузыря имеются и локальные гормональные сигнальные пути, реализуемые через



аутокринные и паракринные механизмы. При аутокринном механизме клетка способна к самостоятельному синтезу местного гормона (гормоноподобного вещества) и при этом имеет к нему же соответствующие рецепторы. Иными словами, клетка одновременно является и продуцентом гормона, и клеткой-мишенью. В качестве примера можно привести эндотелины, вырабатываемые клетками эндотелия, в том числе в сосудах мочевого пузыря, которые непосредственно влияют на функцию этих же эндотелиальных клеток. Паракринный механизм регуляции заключается в том, что секретируемые клетками-продуцентами биологически активные вещества (местные гормоны) распространяются в ткани за счет диффузии и действуют на соседние клетки-мишени. Так функционируют многие митогенные стимуляторы (полипептидные ростовые факторы): эпидермальный фактор роста, фактор роста тромбоцитов, интерлейкин 2 (фактор роста Т-клеток), фактор роста нервов и др. [36].

Известно, что, с одной стороны, стимуляция рецепторов и мембранных каналов в уротелиальных клетках может приводить к высвобождению многих медиаторов, которые регулируют функции нервных окончаний и других типов клеток мочевого пузыря. С другой стороны, клетки уротелия сами могут быть мишенью для медиаторов, высвобождаемых клетками нейротелия, эндотелия или других типов клеток. Местные медиаторы в тканях мочевого пузыря высвобождаются благодаря адаптивному взаимодействию симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы при участии системных и локальных гормональных механизмов (нейроэндокринная регуляция), что позволяет мочевому пузырю, морфологически состоящему из различных типов клеток, работать как единый функцио-

нальный синцитий [20]. В этой слаженной системе важная роль отводится централизованному эндокринному компоненту нейровегетативной регуляции функций мочевого пузыря, поскольку гормоны воздействуют на анатомо-функциональное состояние всех структурных элементов мочевого пузыря как прямо, так и опосредованно, регулируя функциональную активность и экспрессию различных рецепторов в уротелии и нейромышечных элементах детрузора. Известно, что у женщин эффекты эстрогенов реализуются через модуляцию активности и экспрессии преимущественно альфа-адренорецепторов сосудов мочевого пузыря, а эффекты прогестерона – через бета-адренорецепторы в клетках детрузора [12].

Результаты современных исследований доказывают важную роль всех половых гормонов в регуляции различных физиологических процессов у женщин (транскрипции, связывании металлов и ДНК, внутриклеточной передаче сигнала, активации генов синтеза белков, углеводном и жировом обмене, функционировании митохондрий клеток и т.д.). В этих процессах участвуют и эстрогены (активация эстрогеновых рецепторов приводит к модулированию экспрессии около 600 генов), и прогестерон (активация прогестероновых рецепторов вызывает модулирование около 1800 генов), и андрогены (активация андрогеновых рецепторов ведет к изменениям экспрессии около 250 генов) [37]. Активация рецепторов витамина D приводит к модулированию экспрессии не менее 2727 генов, что отражает крайнюю физиологическую важность постоянства баланса витамина D в организме, поскольку этот витамин, будучи по сути активным стероидным гормоном, регулирует не менее 3% генома человека, в том числе гены инсулинового рецептора, обмена глюкозы и стероидогенеза [38–40].

С возрастом уровень всех половых стероидных гормонов и витамина D у представителей обоих полов снижается, что совпадает с началом формирования и прогрессирования большинства возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе урогенитального тракта [41]. Поэтому у женщин с возрастом могут манифестировать различные симптомы нарушений функции мочеполовой системы, которых раньше не было: стрессовое недержание мочи, гиперактивный мочевой пузырь, ноктурия, рецидивирующие воспалительные заболевания мочевого пузыря (циститы) и т.д. [42–44].

Различные урогенитальные нарушения у женщин наряду с приливами и вазомоторными расстройствами традиционно относят к ранним проявлениям эстрогенового дефицита [41]. Однако, согласно современной точке зрения, женщины (как и мужчины) физиологически нуждаются во всех половых гормонах (гестагенах, андрогенах, эстрогенах), синтез которых постепенно снижается по мере старения. Раньше других гормонов (уже после 35 лет) сокращается выработка прогестерона. Далее начинает уменьшаться уровень андрогенов, к 40 годам сокращаясь практически в два раза по сравнению с 20-летним возрастом [41, 45]. В период с 40 до 50 лет (менопаузальный переход) снижается синтез эстрогенов, дефицит которых формируется в среднем к 50–52 годам, когда у большинства женщин диагностируется менопауза и манифестируют различные симптомы эстрогеновой недостаточности (климактерический синдром), в том числе довольно рано возникающие урогенитальные расстройства (рис. 2) [46, 47]. При этом в каждом временном промежутке по мере снижения синтеза и ослабления действия того или иного полового гормона можно наблюдать соответствующие клинические проявления со стороны нижних мочевых путей [48–51].

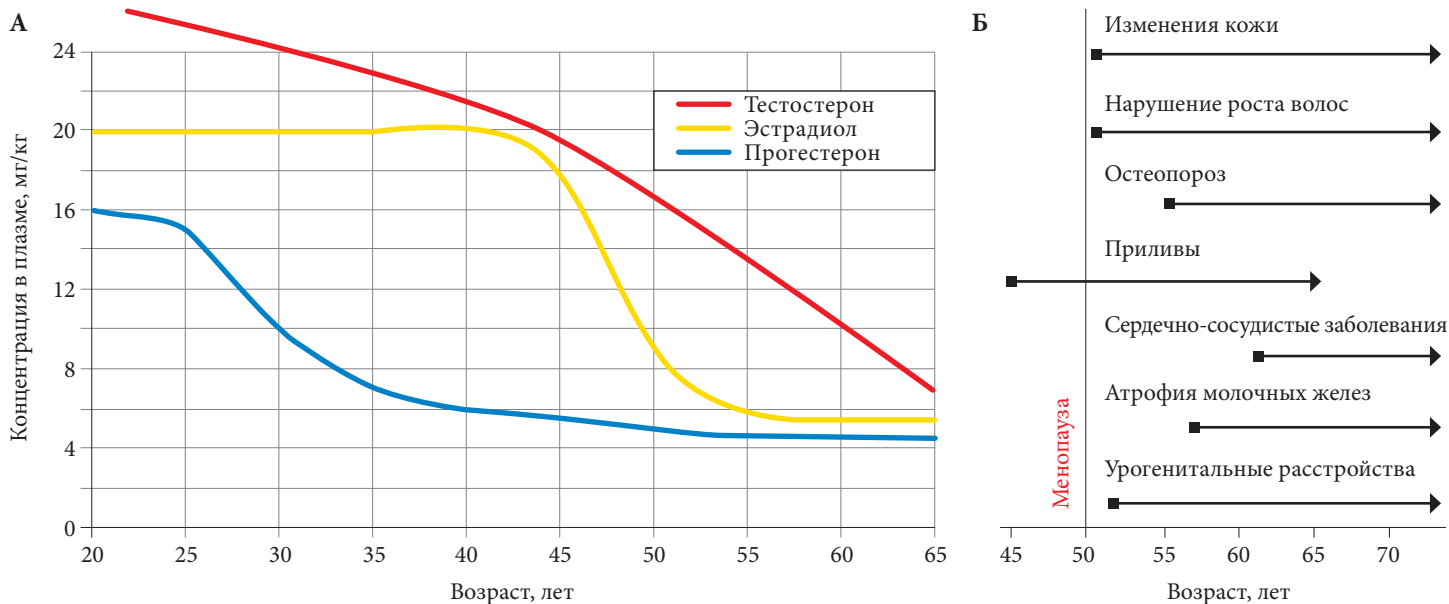


Рис. 2. Хронология развития возрастных дефицитов половых стероидных гормонов (А) и их клинических симптомов (Б) у женщин

### Роль эстрогенов в патогенезе хронического рецидивирующего цистита у женщин

Рецепторы к эстрогенам типов альфа и бета – основные внутриклеточные механизмы реализации физиологических эффектов эстрогенов во всех органах и тканях, включая самые эстрогензависимые структуры женского организма – мочеполовую и репродуктивную системы [52]. Эстрогеновые рецепторы у женщин в большом количестве экспрессируются слизистыми оболочками, мышцами, нейротелием и сосудами влагалища (в базальном и парабазальном слоях), уретры, треугольника Льебо, дна мочевого пузыря, детрузора и нижней трети мочеточников, а также в связочном аппарате малого таза [53]. Эстрогены модулируют экспрессию рецепторов к прогестерону, а прогестерон в свою очередь влияет на эффекты эстрогенов [53]. В уретелии нижних мочевых путей и вагинальном эпителии эстрогены выполняют самые критические физиологические функции по обеспечению природной защиты от инфекции:

- обеспечивают рост и созревание многослойного плоского эпителия;

- обеспечивают синтез и накопление в плоском эпителии гликогена, необходимого для метаболизма лактобактерий системы вагинального биотопа и поддержания кислого рН-баланса во влагалище, играющего ключевую роль в обеспечении местного иммунитета и антибактериальной защиты;
- регулируют синтез цервикальной слизи и иммуноглобулина А – дополнительный плацдарм антибактериальной защиты мочеполовой системы [54];
- активно участвуют в регуляции локального кровообращения в мочевом пузыре, уретре и органах малого таза (описаны их эндотелийзависимый и эндотелийнезависимый вазомодулирующий эффект) [55].

В норме при достаточном уровне эндогенных эстрогенов естественные механизмы локального кровообращения и бактериальной защиты урогенитального тракта работают адекватно, защищая женщину более чем от 90% инфектов, поступающих извне во влагалище, шейку матки и уретру [54]. Это достигается как за счет метаболизма лактобактерий (продукция молочной кислоты и перекиси водорода),

обеспечивающего кислую рН-среду вагинального и цервикального секретов (закисление влагалища и непрямо́й бактерицидный эффект в отношении патогенной микрофлоры), так и благодаря непосредственной секреции лактобактериями биосурфактантов, факторов коагрегации и бактерицинов, оказывающих прямое бактерицидное влияние на любую патогенную микрофлору влагалища и периуретральной зоны [55].

Дефицит эстрогенов у женщин сопровождается нарушением кровоснабжения мочевого пузыря и уретры, резким ослаблением барьерной функции уретелии и влагалища в результате снижения эстрогензависимой митотической активности и пролиферации эпителия влагалища и уретры, а также потерей эластичности детрузора на фоне формирования трабекулярности и атрофии слизистых оболочек. Следствием этого становится резкое ухудшение естественного местного иммунитета уретелии и повышение частоты ХРЦ, как при менопаузальных циститах, когда в качестве первой линии проводится именно локальная заместительная гор-





мональная терапия препаратами эстрогенов [56].

Бактериальная обсемененность мочевого пузыря – только предпосылка к воспалению, реализация которого происходит при нарушении структуры и функции мочевого пузыря. Считается, что контроль эпителиальной проницаемости в мочевом пузыре традиционно осуществляется благодаря уникальному строению эпителия, который представляет собой ионную помпу из-за специальных соединений между клетками. В то же время известно, что изнутри уротелий покрыт тонким защитным слоем протеогликанов, или гликозаминогликанов, с помощью которого создается и поддерживается барьер между стенкой мочевого пузыря и мочой (барьер «кровь – моча»). Поверхностные протеогликановые муцины, выполняя в мочевом пузыре различные защитные функции, включая антиадгезивную, и регулируют трансэпителиальное движение растворов. Переходные клетки наружной поверхности гликозаминогликанового слоя способны предотвращать адгезию бактерий, кристаллов, протеинов и ионов.

В защитной системе слизистой оболочки мочевого пузыря важная роль отводится гликопротеину, который покрывает слизистую мочевого пузыря, тем самым защищая подлежащие ткани мочевого пузыря от воздействия мочи как агрессивного химического фактора, а также выполняет антисептическую функцию.

Гликокаликс вырабатывается переходным эпителием. Обволакивая микроорганизмы, попавшие в мочевой пузырь, он их элиминирует. Образование мукополисахаридного слоя уротелия (локальная продукция муцина слизистой) у женщин – облигатно гормонозависимый процесс, где эстрогены влияют на его синтез, а прогестерон – на выделение его при периодической десквамации уротелиальных поверхностных клеток, четко соответствующей цикличности эндометрия, вагинального и цер-

викального эпителия в течение менструального цикла [44, 57].

### **Роль прогестерона в патогенезе хронического рецидивирующего цистита у женщин**

В мочевом пузыре экспрессируются две изоформы прогестероновых рецепторов (А и В) [58, 59]. По данным последних исследований, прогестерон активирует релаксацию мышечных элементов шейки мочевого пузыря, воздействуя на синтез циклического гуанозинмонофосфата и оксида азота (NO), а также активизируя АТФ-зависимые и кальцийзависимые калиевые каналы мембран уротелиальных клеток, что приводит к ингибированию выхода ионов кальция из клетки в межклеточное пространство [60]. Без участия прогестерона невозможна полноценная природная антибактериальная защита многослойного плоского эпителия уретры, мочевого пузыря и влагалища. Именно прогестерон вместе с эстрогенами обеспечивает цитолиз и десквамацию многослойного плоского эпителия влагалища и нижних мочевых путей. В результате происходит высвобождение гликогена, необходимого для жизнедеятельности лактобактерий влагалища, он же способствует синтезу ими молочной кислоты и перекиси водорода, обеспечивающей закисление влагалища и постоянство pH вагинального секрета. Так проявляется мощный природный защитный механизм от патогенной анаэробной микрофлоры [61, 62]. В уротелии прогестерон активно взаимодействует не только с эстрогеновыми рецепторами, но и с андрогеновыми рецепторами первого типа, причем он регулирует активность фермента 5-альфа-редуктазы, трансформирующей тестостерон в более активный метаболит 5-альфа-дигидротестостерон, что делает прогестерон природным ингибитором 5-альфа-редуктазы. Кроме того, прогестерон выступает в роли конкурента андрогенов

при регуляции активности андрогеновых рецепторов [63, 64].

В настоящее время доказано, что прогестерон оказывает мощный нейрорепаративный и нейропротективный эффект, который проявляется в способности индуцировать и активировать процессы синтеза миелина в шванновских клетках, регулировать миелинизацию нервных волокон в центральной и периферической нервной системе и препятствовать деградации миелина. Это обуславливает перспективы его применения в профилактике и лечении демиелинизирующих, нейродегенеративных заболеваний различных локализаций, а также в коррекции невропатического хронического болевого синдрома у женщин [65–67].

Кроме того, у прогестерона обнаружены выраженные васкулотропные эффекты, благодаря которым он влияет на состояние регионарной гемодинамики органов малого таза, включая матку, влагалище и мочевой пузырь [68]. Показано, что назначение препаратов натурального прогестерона после овариэктомии и в постменопаузе способствовало быстрой ликвидации явлений тазовой венозной конгестии – одного из важнейших факторов, поддерживающих хроническое рецидивирующее воспаление мочевого пузыря вследствие персистенции инфекции в условиях функциональной гипоксии уротелия [69]. Прогестерон и его важнейший мозговой метаболит аллопрегнанолаон относятся к основным мозговым нейротрансмиттерам (нейростероидам), участвующим в центральных механизмах рецепции и перцепции боли [70]. С одной стороны, они задействованы в процессах адаптации, обеспечивая стрессоустойчивость. Наблюдаемое увеличение синтеза прогестерона в ткани головного мозга, установленное в экспериментальных исследованиях, рассматривается как ответная реакция нервных клеток на любое повреждение,



поэтому не зря прогестерон называют гормоном спокойствия и релаксации [71]. С другой стороны, клиническому течению ХРЦ всегда сопутствуют психоэмоциональные нарушения различной степени выраженности (от повышенной тревожности и астенического синдрома до тяжелых астено-депрессивных проявлений). По этой причине дополнительный прием прогестерона при его диагностированном дефиците (лютеиновой недостаточности) у женщин репродуктивного возраста сегодня рассматривается как новая фармакотерапевтическая возможность патогенетической коррекции не только общих психосоматических нарушений, связанных с ХРЦ, но и локального синдрома хронической тазовой боли, с которым часто ассоциируется ХРЦ и который может выступать как его своеобразная клиническая «маска» [72, 73].

### **Роль андрогенов в патогенезе хронического рецидивирующего цистита у женщин**

С возрастом у женщин значительно снижается уровень не только прогестерона и эстрогенов, но и андрогенов. Например, концентрация общего и свободного тестостерона, андростендиона и дегидроэпиандростерона в 45-летнем возрасте составляет в среднем 50%, в 60-летнем – около 30%, в 70-летнем – 10% от уровня этих гормонов в возрасте 20 лет [74–76]. Дефицит андрогенов, которому у женщин практически не уделяется внимания, негативно влияет на все органы и системы организма, включая мочеполовую, поскольку андрогеновые рецепторы в избытке представлены во всех ее структурных элементах. Кроме того, известно, что от уровня эстрогенов зависит экспрессия андрогеновых рецепторов, а прогестерон выступает в качестве гормона, обеспечивающего модуляцию эффектов как эстрогенов, так и тестостерона [77–79].

Показана физиологическая роль андрогенов в поддержании рефлекторных путей тазовой части автономной нервной системы, в частности ответственных за накопление мочи в мочевом пузыре [80]. В женской мочевой системе на основе экспериментальных исследований обнаружена экспрессия гена фосфодиэстеразы пятого типа и NO-синтаз, основной функцией которых является участие в синтезе оксида азота и регуляции NO-зависимой вазодилатации, иннервации, метаболизма и энергетического обмена органов уrogenитального тракта [81].

По данным М.Н. Но и соавт. (2004), андрогены оказывают анаболическое влияние на скелетные мышцы, опосредованное целым рядом механизмов (индукцией синтеза белка, модуляцией трансформации плюрипотентных мезенхимальных клеток в миоциты и т.д.). В мышцах тазового дна и нижних мочевых путях содержится огромное количество андрогеновых рецепторов, что делает эти мышцы высокочувствительными к анаболическим эффектам андрогенов, в том числе у женщин [82]. Показано, что в мышце-леваторе ануса у крыс плотность андрогеновых рецепторов оказалась существенно выше, чем в любой другой скелетной мышце организма [83]. Блокада андрогеновых рецепторов в эксперименте приводила к изменениям в мышцах тазового дна, аналогичным тем, которые происходят при их денервации, а восполнение дефицита тестостерона способствовало коррекции в этих мышцах морфологических нарушений [84, 85].

У женщин без пролапса матки плотность андрогеновых рецепторов в мышечных и соединительнотканых структурах тазового дна и связочного аппарата матки была в 3,57 раза выше, чем у женщин с генитальным пролапсом [86].

Концентрация андрогенов в моче у женщин с недержанием мочи положительно коррелиру-

ет со степенью опущения шейки мочевого пузыря, определяемой при ультразвуковом исследовании [87].

Тестостерон в мочевой системе выступает в качестве одного из ключевых строительных анаболических гормонов, обеспечивающих количество и качество мышечных элементов детрузора, уретры, сфинктеров и тазового дна. Как показано на лабораторных моделях самок со стрессовым недержанием мочи, назначение тестостерона благоприятно влияет на анатомо-функциональное состояние мышц тазового дна, что подтверждается гистопатоморфологическими исследованиями, и уменьшает степень выраженности стрессового недержания мочи, сопутствующего ХРЦ [88].

Е. Сауап и соавт. (2008) в экспериментальном исследовании выявили существенные нарушения функции мочевого пузыря у самок крыс, подвергшихся овариэктомии. Добавление к терапии эстрогенами препаратов тестостерона привело к более выраженному увеличению мышечной массы детрузора и улучшению коллагенного статуса мочевого пузыря по сравнению с группой контроля [89].

Одним из механизмов универсального воздействия андрогенов на нижние мочевые пути может быть противовоспалительное влияние на мышечную ткань, благодаря которому инактивируются эффекты в отношении деградации мышечных белков и их участия в активации NO-синтазы и L-аргиназы – клеточно-тканевых ферментов, активно задействованных в синтезе оксида азота в нейроэндотелии и мышечных белков у обоих полов. Андрогены усиливают экспрессию NO-синтазы и регулируют активность L-аргиназы (основного биохимического конкурента NO-синтазы в процессе гидролиза L-аргинаина как субстрата для синтеза NO) в клетках уrogenитального тракта, что может проявляться в облегчении релак-



сации гладких мышц влагалища, малого таза и детрузора [90]. Эстрогены способны снижать активность NO-синтазы и повышать активность L-аргиназы, что может привести к ухудшению регионарной миорелаксации за счет возникающего дефицита оксида азота и, как следствие, тканевой и клеточной гипоксии. Таким образом, баланс внутриклеточных эффектов андрогенов и эстрогенов представляет собой важную гомеостатическую константу. Она необходима для обеспечения адекватного локального кровообращения тканей мочевого пузыря и косвенно отражает его способность к восприимчивости к разного рода инфекционным агентам [91, 92].

Сегодня достоверно известно, что поддержание нормального уровня тестостерона у женщин ассоциируется с более поздними проявлениями генитоуринарного менопаузального синдрома, которые ранее объединяли под термином «вульвовагинальная атрофия» и неверно ассоциировали исключительно с возрастной эстрогеновой недостаточностью. Новый термин «генитоуринарный менопаузальный синдром» официально одобрен в 2014 г. соответствующими комитетами Северо-Американского общества по менопаузе, Международным обществом по изучению сексуального здоровья женщин и Международным обществом по менопаузе [93]. В настоящее время генитоуринарный менопаузальный синдром определяется как совокупность жалоб и симптомов, связанных со снижением уровня эстрогенов и других половых гормонов, включая изменения больших и малых половых губ, клитора, преддверия влагалища, входа во влагалище, влагалища, уретры и мочевого пузыря. Помимо прочего, данный синдром может включать:

- симптомы со стороны половых органов, в том числе сухость, жжение и раздражение;
- сексуальные нарушения, например недостаточную секре-

цию смазки, дискомфорт или боль, функциональные расстройства;

- симптомы со стороны мочевыводящих путей, в частности императивные позывы, дизурию и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (циститы).

Интересный эксперимент провели Y. Yu и соавт. (2009) [94], разделив взрослых крыс-самок на семь групп:

- ✓ группа 1 – здоровый контроль;
- ✓ группа 2 – овариэктомированные самки, которым лечение не проводилось;
- ✓ группа 3 – овариэктомированные самки, получавшие низкие дозы эстрогенов;
- ✓ группа 4 – овариэктомированные самки, получавшие высокие дозы эстрогенов;
- ✓ группа 5 – овариэктомированные самки, получавшие прогестерон;
- ✓ группа 6 – овариэктомированные самки, получавшие комбинированную терапию эстрогенами и прогестероном;
- ✓ группа 7 – овариэктомированные самки, получавшие тестостерон.

Лечение продолжалось в течение четырех недель. У всех самок определялись уровни соответствующих половых гормонов в крови и экспрессия эндотелиального фактора роста в мочевом пузыре, измерялись вес мочевого пузыря и толщина уретерия. По данным исследования, у овариэктомированных крыс группы 2 наблюдались самый тонкий уретерий и наименьшая компактность распределения мышечных элементов и коллагена в тканях детрузора по сравнению с другими группами. Терапия эстрогенами приводила к ликвидации указанных морфологических нарушений, а тестостерон достоверно повышал толщину мышечной стенки мочевого пузыря. Экспрессия эндотелиального фактора роста в уретерии и эндотелии мочевого пузыря после овариэктомии практически отсутствовала.

В группах, получавших эстрогены и тестостерон, экспрессия эндотелиального фактора роста оказалась наибольшей по сравнению с другими группами, но все-таки оставалась ниже показателей здорового контроля. Авторы сделали вывод, что половые гормоны играют важную роль в интеграции структур мочевого пузыря, обращая вспять детрузорную мышечную атрофию после овариэктомии, но одни половые гормоны не могут обеспечить полноценное восстановление экспрессии эндотелиального фактора роста в мочевом пузыре [94]. Данный эксперимент наглядно показал тесное синергическое взаимодействие эстрогенов, прогестерона и андрогенов, направленное на обеспечение максимальной адаптивной детрузора, уретерия и сфинктерного аппарата мочевого пузыря.

### Роль витамина D в патогенезе хронического рецидивирующего цистита у женщин

В отличие от других витаминов витамин D – не витамин в классическом понимании этого термина, поскольку, будучи исходно биологически неактивным соединением, он только за счет двухступенчатого метаболизма превращается в организме в метаболически активную форму [38, 39]. Согласно современным представлениям, термин «витамин D» объединяет группу сходных по химическому строению веществ, которые относятся к классу секостероидов: D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> (именно его рассматривают как «истинный» витамин D, тогда как другие представители этой группы считаются модифицированными производными витамина D), D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub> [38]. Лучшее всего из них изучены холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>) и эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>).

Витамин D<sub>2</sub> можно получить только из пищи растительного происхождения (дрожжей, хлеба, грибов, некоторых овощей). Витамин D<sub>3</sub>, более важный для

урология



человека, синтезируется в коже под действием ультрафиолетовых лучей или поступает из пищевых продуктов в основном животного происхождения (рыбьего жира, сливочного масла, яиц, молока). Витамин D<sub>3</sub> биологически инертен и должен пройти дальнейшие этапы трансформации с образованием активных метаболитов, причем этот процесс и биологическое действие витамина D происходят вдали от места непосредственного образования, что свойственно больше для гормонов. От классических витаминов витамин D<sub>3</sub> отличает и то, что он не является кофактором ни одного из известных ферментов и может самостоятельно синтезироваться в организме (из холестерина – общего источника для синтеза всех стероидных гормонов). Наконец, к активной форме витамина D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D, или кальцитриолу) в клетках различных тканей, а также в митохондриях всех клеток организма человека имеются специфические рецепторы (рецепторы к витамину D), что характерно исключительно для гормонов [38, 39]. Это позволяет рассматривать витамин D именно как гормон D, работающий в рамках так называемой эндокринной системы D-гормона. Ее функции состоят в способности генерировать и модулировать биологические реакции более чем в 40 тканях-мишенях за счет регуляции транскрипции генов в ядре клетки (медленный геномный механизм) или активации внутриклеточных трансмиттеров на поверхности клетки (быстрый негеномный молекулярно-клеточный механизм) [40]. Геномный путь регуляции приводит к изменениям в транскрипции генов-мишеней в течение нескольких часов и дней, негеномный – в течение нескольких секунд и минут соответственно [95]. Важно отметить, что витамин D (гормон) D регулирует экспрессию около 3% генов человека (2727 генов), включая гены, отвечающие за синтез половых гормонов и регулирующие обмен глюкозы [96, 97].

Новые представления о витамине D как о мощном стероидном гормоне привели к существенной переоценке его физиологической роли в организме человека в разные периоды его жизни. Оказалось, что достаточный уровень гормона D необходим человеку на протяжении всей жизни: от периода новорожденности до самой глубокой старости, поскольку регулирует крайне важные гены, отвечающие за синтез половых гормонов и углеводный обмен, а потому нарушение их функции закономерно ведет к низкому качеству жизни и ускоренному старению [98]. Это связано с тем, что кроме «классических» эффектов (регуляция фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма) витамин (гормон) D выполняет в организме целый ряд важных «неклассических» эффектов. К ним относятся торможение клеточной пролиферации и ангиогенеза (антиапоптотический и противоопухолевый эффект), контроль секреции инсулина (гипогликемический эффект), активация синтеза в клетках природных белков-антибиотиков (кателицидинов и дефензинов) (антибактериальный, противовоспалительный и репаративный тканевой эффект), ингибирование продукции ренина, антигипертензивный и целый ряд других [38–40, 99, 100].

В настоящее время выявлены достоверные ассоциации между низким плазменным уровнем 25(OH)D и высокой частотой бактериального вагиноза у женщин, достигающей 70% [101]. Между тем известно, что бактериальный вагиноз как следствие микробиологических нарушений вагинального микробиома на фоне нарушения вагинального рН-баланса существенно ухудшает естественные бактерицидные свойства вагинального секрета и повышает частоту инфицирования как влагалища и шейки матки, так и нижних мочевых путей [24]. Низкий плазменный уровень витамина D досто-

верно ассоциируется с усиленным ростом *Clostridium difficile* и *Mycobacterium tuberculosis*, повышая тяжесть клинического течения этих инфекций, что отражает мощный антибактериальный, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект витамина D, который следует изучить более детально применительно к проблеме ХРЦ [102–104].

По данным последних исследований, дефицит витамина D сопровождается снижением емкости мочевого пузыря и усилением его спонтанной активности, таким образом, «имитируя» клинику ХРЦ или гиперактивного мочевого пузыря, а коррекция дефицита витамина D его аналогами успешно и быстро ликвидирует все вышеописанные нарушения [30]. Более того, плазменный уровень витамина D < 15 нг/мл достоверно ассоциируется с рецидивами инфекций нижних мочевых путей у женщин в постменопаузе, что открывает новые возможности терапии этой в целом непростой с клинической точки зрения группы пациенток, особенно в условиях современной антибиотикорезистентности [105].

### Заключение

В условиях современного усиливающегося роста уровня антибиотикорезистентности большинства уропатогенов, вызывающих хронические рецидивирующие инфекции нижних мочевыводящих путей (циститы) у женщин, возможности фармакотерапии весьма ограничены и представлены в основном этиотропной антимикробной химиотерапией. Однако клиническая практика показывает, что даже рациональное целенаправленное применение антибиотиков по показаниям не позволяет во многих случаях осуществить эффективную санацию мочевого пузыря и существенно удлинить период стойкой клинико-лабораторной ремиссии ХРЦ.

Роль микроорганизма в патогенезе любого инфекционно-



воспалительного процесса неоспорима, но сегодня следует больше внимания уделять макроорганизму – второму участнику процесса хронического рецидивирующего инфекционного воспаления.

Мочевой пузырь у женщин – гормонозависимый орган, поэтому нормальный уровень половых стероидных гормонов и витами-

на D представляется одним из ключевых условий адекватного обеспечения всех его физиологических функций, включая природные бактерицидные свойства. Современная эндокринно-аутокринно-паракринная теория регуляции функций мочевого пузыря рассматривает ХРЦ как своеобразную инфекционно-бактериальную вершину айс-

берга гормонального нездоровья мочевого пузыря у женщин. Своевременное и эффективное управление гормональными механизмами ХРЦ у женщин различного возраста может стать в недалекой перспективе одной из эффективных фармакотерапевтических и профилактических опций при данном заболевании. ☺

## Литература

1. Naber K.G., Cho Y.H., Matsumoto T., Schaeffer A.J. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2009. Vol. 33. № 2. P. 111–119.
2. Лоран О.Б., Зайцев А.В., Годунов Б.Н. Особенности диагностики и лечения хронического цистита у женщин // *Акушерство и гинекология*. 2000. № 3. С. 40–43.
3. Франк У. Антибактериальная терапия в амбулаторно-поликлинической практике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
4. Перепанова Т.С. Инфекции почек и мочевыводящих путей: современные подходы к терапии // *Фарматека*. 2004. № 3–4. С. 16–21.
5. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012. Т. 14. № 4. С. 280–302.
6. Minardi D., d'Anzeo G., Cantoro D. et al. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options // *Int. J. Gen. Med*. 2011. № 4. P. 333–334.
7. Apisarnthanarak A., Buppunharun W., Tiengrim S. et al. An overview of antimicrobial susceptibility patterns for gram-negative bacteria from the National Antimicrobial Resistance Surveillance Thailand (NARST) program from 2000 to 2005 // *J. Med. Assoc. Thai*. 2009. Vol. 92. Suppl. 4. P. S91–94.
8. Стрельцова О.С., Крупин В.Н. Хронический цистит: новое в диагностике и лечении // *Лечащий врач*. 2008. № 7. С. 12–18.
9. Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам // *Успехи биологической химии*. 2004. Т. 44. С. 263–306.
10. Veiga-Crespo P., Barros-Velzquez J. What can bacteriophages do for us? // *Communicating current research and educational topics and trends in applied microbiology*. Vol. 2. / ed. by A. Mendez-Vilas. Spain: Formatex, 2007. P. 885–893.
11. Allocati N., Masulli M., Alexeyev M.F., Di Ilio C. Escherichia coli in Europe: an overview // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2013. Vol. 10. № 12. P. 6235–6254.
12. Andersson K.E., Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology // *Physiol. Rev*. 2004. Vol. 84. № 3. P. 935–986.
13. Robinson D., Toozs-Hobson P., Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract // *Menopause Int*. 2013. Vol. 19. № 4. P. 155–162.
14. Apodaka G. The uroepithelium: not just a passive barrier // *Traffic*. 2004. Vol. 5. № 3. P. 117–128.
15. Cifuentes L. Epithelium of vaginal type in the female trigone; the clinical problem of trigonitis // *J. Urol*. 1947. Vol. 57. № 6. P. 1028–1037.
16. Parsons C.L. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis // *Urology*. 2007. Vol. 69. № 4. Suppl. P. 9–16.
17. Lilly J.D., Parsons C.L. Bladder surface glycosaminoglycans is a human epithelial permeability barrier // *Surg. Gynecol. Obstetrics*. 1990. Vol. 171. № 6. P. 493–496.
18. Graham E., Chai T.C. Dysfunction of bladder urothelium and bladder urothelial cells in interstitial cystitis // *Curr. Urol. Rep*. 2006. Vol. 7. № 6. P. 440–446.
19. Sivick K.E., Mobley H.L. Waging war against uropathogenic Escherichia coli: winning back the urinary tract // *Infect. Immun*. 2010. Vol. 78. № 2. P. 568–585.
20. Birder L.A., de Groat W.C. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction // *Nat. Clin. Pract. Urol*. 2007. Vol. 4. № 1. P. 46–54.
21. Grover S., Srivastava A., Lee R. et al. Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis // *Ther. Adv. Urol*. 2011. Vol. 3. № 1. P. 19–33.
22. Hang L., Wullt B., Shen Z. et al. Cytokine repertoire of epithelial cells lining the human urinary tract // *J. Urol*. 1998. Vol. 159. № 6. P. 2185–2192.
23. Chen H.M., Lin C.C., Kang C.S. et al. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis increase the risk of coronary heart disease // *Neurourol. Urodyn*. 2014. Vol. 33. № 5. P. 511–515.
24. Benigni F., Baroni E., Zecevic M. et al. Oral treatment with a vitamin D3 analogue (BXL628) has anti-inflammatory effects in rodent model of interstitial cystitis // *BJU Int*. 2006. Vol. 97. № 3. P. 617–624.
25. Bunn F., Kirby M., Pinkney E. et al. Is there a link between overactive bladder and the metabolic syndrome in women? A systematic review of observational studies // *Int. J. Clin. Pract*. 2015. Vol. 69. № 2. P. 199–217.
26. Singh S., van Herwijnen I., Phillips C. The management of lower urogenital changes in the menopause // *Menopause Int*. 2013. Vol. 19. № 2. P. 77–81.
27. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Анетов С.С. Дефицит андрогенов у женщин в урогинекологической практике: патофизиологические механизмы, клинические «маски» и фармакотерапия трансдермальными фор-

Урология



- мами тестостерона // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. № 1. С. 33–43.
28. *Hanna-Mitchell A.T., Robinson D., Cardozo L. et al.* Do we need to know more about the effects of hormones on lower urinary tract dysfunction? ICI-RS 2014 // *Neurourol. Urodyn.* 2016. Vol. 35. № 2. P. 299–303.
  29. *Chen J., Zhou Y.X., Yu Y.L., Shen Z.J.* Effects of sex hormones on bladder function and structure: experiment with ovariectomized female rats // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2008. Vol. 88. № 26. P. 1851–1854.
  30. *Shapiro B., Redman T.L., Zvara P.* Effects of vitamin D analog on bladder function and sensory signaling in animal models of cystitis // *Urology.* 2013. Vol. 81. № 2. ID 466.
  31. *Fathollahi A., Daneshgari F., Hanna-Mitchell A.T.* Melatonin and its role in lower urinary tract function: an article review // *Curr. Urol.* 2015. Vol. 8. № 3. P. 113–118.
  32. *Messing E.M., Bubbers J.E., Dekernion J.B., Fahey J.L.* Growth stimulating activity produced by human bladder cancer cells // *J. Urol.* 1984. Vol. 132. № 6. P. 1230–1234.
  33. *Russo G.I., Castelli T., Urzi D. et al.* Emerging links between non-neurogenic lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction, metabolic syndrome and its components: a systematic review // *Int. J. Urol.* 2015. Vol. 22. № 11. P. 982–990.
  34. *Matthews C.A.* Risk factors for urinary, fecal, or double incontinence in women // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 26. № 5. P. 393–397.
  35. *Greer W.J., Richter H.E., Bartolucci A.A., Burgio K.L.* Obesity and pelvic floor disorders: a systematic review // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 112. № 2. Pt. 1. P. 341–349.
  36. *Солодков А.С., Сологуб Е.Б.* Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная: учебник. 2-е изд., испр. и доп. М.: Олимпия Пресс, 2005.
  37. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Сухих Г.Т. и др.* Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дюфастон®). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов // *Гинекология.* 2009. Т. 11. № 5. С. 9–15.
  38. *Castro L.C.* The vitamin D endocrine system // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2011. Vol. 55. № 8. P. 566–575.
  39. *Шварц Г.Я.* Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005.
  40. *Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 7. P. 1911–1930.
  41. *Baber R.J., Panay N., Fenton A.* IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric.* 2016. Vol. 19. № 2. P. 109–150.
  42. *Тюзиков И.А., Греков Е.А., Анетов С.С. и др.* Ноктурия: современные гендерные аспекты эпидемиологии, патогенеза и диагностики // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2013. № 3. С. 113–122.
  43. *Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О. и др.* Ноктурия как актуальная междисциплинарная проблема интегративной медицины XXI века: эпидемиология и связь с возраст-ассоциированной коморбидностью // *Клиническая нефрология.* 2014. № 5. С. 48–55.
  44. *Тюзиков И.А.* Эндокринологические аспекты патогенеза и фармакотерапии синдрома хронической урогенитальной неинфекционной боли у женщин // *Эффективная фармакотерапия.* 2014. № 9. С. 4–17.
  45. *Shifren J.L., Hanfling S.* Sexuality in midlife and beyond: special health report. Boston: Harvard Health Publications, 2010.
  46. *Liang C.C., Lee T.H., Chang S.D.* Effects of sex hormones on cell proliferation and apoptosis in the urinary bladder muscle of ovariectomized rat // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 52. № 3. P. 335–340.
  47. *Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В.* Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2015.
  48. *Mirmonsef P., Modur S., Burgad D. et al.* Exploratory comparison of vaginal glycogen and Lactobacillus levels in premenopausal and postmenopausal women // *Menopause.* 2015. Vol. 22. № 7. P. 702–709.
  49. *Dennerstein G.J., Ellis D.H.* Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2001. Vol. 41. № 3. P. 326–328.
  50. *Montezuma T., Antônio F.I., Rosa e Silva A.C. et al.* Assessment of symptoms of urinary incontinence in women with polycystic ovary syndrome // *Clinics (Sao Paulo).* 2011. Vol. 66. № 11. P. 1911–1915.
  51. *Hvidman L., Foldspang A., Mommsen S., Bugge Nielsen J.* Menstrual cycle, female hormone use and urinary incontinence in premenopausal women // *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2003. Vol. 14. № 1. P. 56–61.
  52. *Weihua Z., Andersson S., Cheng G.* Update on estrogen signaling // *FEBS Lett.* 2003. Vol. 546. № 1. P. 17–24.
  53. *Серов В.Н.* Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов // *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2010. Т. 4. № 1. С. 21–36.
  54. *Балан В.Е.* Вагинальная атрофия в климактерии // *Эффективная фармакотерапия.* 2009. № 13. С. 44–47.
  55. *Гинекологические нарушения. Дифференциальная диагностика и терапия / под ред. К. Дж. Пауэрстейна; пер. с англ. В.Ф. Кобеляцкого. М.: Медицина, 1985.*
  56. *Сметник В.П., Юренева С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В.* Генитоуринарный менопаузальный синдром. Диагностика и лечение (проект клинического протокола) // *Климактерий.* 2015. № 1. С. 3–18.
  57. *Суфияров А.Д.* Менопаузальный цистит. Цисталгия. Клинические лекции. Практические рекомендации / под ред. Р.Х. Галеева. Казань: Меддок, 2007.
  58. *Gevaert T., Rietjens R., Voets T. et al.* Topographies and isoforms of the progesterone receptor in female human, rat and mouse bladder // *Cell Tissue Res.* 2016. Vol. 364. № 2. P. 385–394.
  59. *Savolainen S., Santti R., Streng T. et al.* Sex specific expression of progesterone receptor in mouse lower urinary tract // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2005. Vol. 230. № 1–2. P. 17–21.
  60. *Fernandes V.S., Ribeiro A.S., Martnnez-Sbenz A. et al.* Underlying mechanisms involved in progesterone-induced relaxation to the pig bladder neck // *Eur. J. Pharmacol.* 2014. Vol. 723. P. 246–252.
  61. *Teng J., Wang Z.Y., Bjorling D.E.* Progesterone induces the proliferation of urothelial cells in an epidermal growth



- factor dependent manner // *J. Urol.* 2003. Vol. 170. № 5. P. 2014–2018.
62. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). Киев, 2003.
  63. Kim I.D., Ahn K.H., Lee S. et al. Effect of ovariectomy, 17-beta estradiol, and progesterone on histology and estrogen receptors of bladder in female partial bladder outlet obstruction rat model // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2013. Vol. 39. № 7. P. 1259–1267.
  64. Анетов С.С., Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О. Роль гестагенов в заместительной гормональной терапии. Нужны ли гестагены при хирургической менопаузе? // *Лечащий врач.* 2013. № 11. С. 46–49.
  65. Schumacher M., Hussain R., Gago N. et al. Progesterone synthesis in the nervous system: implications for myelination and myelin repair // *Front. Neurosci.* 2012. № 6. ID 10.
  66. Sitruk-Ware R., El-Etr M. Progesterone and related progestins: potential new health benefits // *Climacteric.* 2013. Vol. 16. Suppl. 1. P. 69–78.
  67. Brinton R.D., Thompson R.F., Foy M.R. et al. Progesterone receptors: form and function in brain // *Front. Neuroendocrinol.* 2008. Vol. 29. № 2. P. 313–339.
  68. Foong L.C., Gamble J., Sutherland I.A., Beard R.W. Altered peripheral vascular response of women with and without pelvic pain due to congestion // *BJOG.* 2000. Vol. 107. № 2. P. 157–164.
  69. Soysal M.E., Soysal S., Vicdan K., Ozer S. A randomized controlled trial of goserelin and medroxyprogesterone acetate in the treatment of pelvic congestion // *Hum. Reprod.* 2001. Vol. 16. № 5. P. 931–939.
  70. Anderson G.D., Farin F.M., Bammler T.K. et al. The effect of progesterone dose on gene expression after traumatic brain injury // *J. Neurotrauma.* 2011. Vol. 28. № 9. P. 1827–1843.
  71. Cooke P.S., Nanjappa M.K., Yang Z., Wang K.K. Therapeutic effects of progesterone and its metabolites in traumatic brain injury may involve non-classical signaling mechanisms // *Front. Neurosci.* 2013. Vol. 13. № 7. ID 108.
  72. Cheong Y.C., Smotra G., Williams A.C. Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 3. CD008797.
  73. Ortiz D.D. Chronic pelvic pain in women // *Am. Fam. Physician.* 2008. Vol. 77. № 11. P. 1535–1542.
  74. Калинченко С.Ю., Тюжиков И.А., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин // *Доктор.Ру* 2015. № 14. С. 59–64.
  75. Panzer C., Guay A. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women // *J. Sex. Med.* 2009. Vol. 6. № 1. P. 8–18.
  76. Davison S.L., Bell R., Donath S. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 7. P. 3847–3853.
  77. Hodgins M.B., Spike R.C., Mackie R.M., MacLean A.B. An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998. Vol. 105. № 2. P. 216–222.
  78. Berman J.R., Almeida F.G., Jolin J. et al. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 79. № 4. P. 925–931.
  79. Rosenzweig B.A., Bolina P.S., Birch L. et al. Location and concentration of estrogen, progesterone and androgen receptors in the bladder and urethra of the rabbit // *Neurourol. Urodyn.* 1995. Vol. 14. № 1. P. 87–96.
  80. Keast J.R. The autonomic nerve supply of male sex organs – an important target of circulating androgens // *Behav. Brain Res.* 1999. Vol. 105. № 1. P. 81–92.
  81. Pace G., Palumbo P., Miconi G. et al. PDE-5 and NOS II mRNA expression in menopausal women: a molecular biology study // *World J. Urol.* 2011. Vol. 29. № 2. P. 243–248.
  82. Ho M.H., Bhatia N.N., Bhasin S. Anabolic effects of androgens on muscles of female pelvic floor and lower urinary tract // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 16. № 5. P. 405–409.
  83. Monks D.A., O'Bryant E.L., Jordan C.L. Androgen receptor immunoreactivity in skeletal muscle: enrichment at the neuromuscular junction // *J. Comp. Neurol.* 2004. Vol. 473. № 1. P. 59–72.
  84. Salmi S., Santti R., Gustafsson J. Co-localization of androgen receptor with estrogen receptor beta in the lower urinary tract of the male rat // *J. Urol.* 2001. Vol. 166. № 2. P. 674–677.
  85. Copas P., Bukovsky A., Asbury B. et al. Estrogen, progesterone, and androgen receptor expression in levator ani muscle and fascia // *J. Womens Health Gend. Based Med.* 2001. Vol. 10. № 8. P. 785–795.
  86. Ewies A.A., Thompson J., Al-Azzawi F. Changes in gonadal steroid receptors in the cardinal ligaments of prolapsed uteri: immunohistomorphometric data // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. № 7. P. 1622–1628.
  87. Bai S.W., Jung B.H., Chung B.C. Relationship between urinary profile of the endogenous steroids and postmenopausal women with stress urinary incontinence // *Neurourol. Urodyn.* 2003. Vol. 22. № 3. P. 198–205.
  88. Mammadov R., Simsir A., Tuglu I. et al. The effect of testosterone treatment on urodynamic findings and histopathomorphology of pelvic floor muscles in female rats with experimentally induced stress urinary incontinence // *Int. Urol. Nephrol.* 2011. Vol. 43. № 4. P. 1003–1008.
  89. Cayan F., Tek M., Balli E. et al. The effect of testosterone alone and testosterone + estradiol therapy on bladder functions and smooth muscle/collagen content in surgically menopause induced rats // *Maturitas.* 2008. Vol. 60. № 3–4. P. 248–252.
  90. Traish A.M., Kim N., Min K. et al. Role of androgens in female genital sexual arousal: receptor expression, structure and function // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77. № 4. P. S11–18.
  91. Phillips S.K., Rook K.M., Siddle N.C. Muscle weakness in women occurs at an earlier age than in men, but strength is preserved by hormone replacement therapy // *Clin. Sci. (Lond.)* 1993. Vol. 84. № 1. P. 95–98.
  92. Sinha-Hakim I., Roth S.M., Lee M.I., Bhasin S. Testosterone-induced muscle hypertrophy is associated



- with an increase in satellite cell number in healthy young men // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 285. № 1. P. E197–205.
93. *Portman D.J., Gass M.L.* Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society // *J. Menopause.* 2014. Vol. 10. Vol. 21. P. 1063–1068.
94. *Yu Y., Shen Z., Zhou X., Chen S.* Effects of steroid hormones on morphology and vascular endothelial growth factor expression in female bladder // *Urology.* 2009. Vol. 73. № 6. P. 1210–1217.
95. *Blomberg Jensen M., Dissing S.* Non-genomic effects of vitamin D in human spermatozoa // *Steroids.* 2012. Vol. 77. № 10. P. 903–909.
96. *Kinuta K., Tanaka H., Moriwake T. et al.* Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads // *Endocrinology.* 2000. Vol. 141. № 4. P. 1317–1324.
97. *Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L. et al.* Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice // *Endocr. Rev.* 2008. Vol. 29. № 6. P. 726–776.
98. *Ворслов Л.О., Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. и др.* Квартет здоровья – новая концепция современной профилактической и эстетической медицины: витамин D, возможности наружного и внутреннего применения // *Косметика и медицина.* 2015. № 4. С. 36–45.
99. *Wang T.T., Nestel F.P., Bourdeau V. et al.* Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression // *J. Immunol.* 2004. Vol. 173. № 5. P. 2909–2912.
100. *Gombart A.F., Borregaard N., Koeffler H.P.* Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3 // *FASEB J.* 2005. Vol. 19. № 9. P. 1067–1077.
101. *Ota K., Dambaeva S., Han A.R. et al.* Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity // *Hum. Reprod.* 2014. Vol. 29. № 2. P. 208–219.
102. *Furuya-Kanamori L., Wangdi K., Yakob L. et al.* 25-hydroxyvitamin D concentrations and clostridium difficile infection: a meta-analysis // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2017. Vol. 41. № 5. P. 890–895.
103. *Zittermann A., Pilz S., Hoffmann H., März W.* Vitamin D and airway infections: a European perspective // *Eur. J. Med. Res.* 2016. Vol. 21. ID 14.
104. *Siswanto S., Zuhriyah L., Handono K. et al.* Mycobacterium tuberculosis DNA increases vitamin D receptor mRNA expression and the production of nitric oxide and cathelicidin in human monocytes // *Malays J. Med. Sci.* 2015. Vol. 22. № 3. P. 18–24.
105. *Nseir W., Taha M., Nemarny H., Mograbi J.* The association between serum levels of vitamin D and recurrent urinary tract infections in premenopausal women // *Int. J. Infect. Dis.* 2013. Vol. 17. № 12. P. E1121–1124.

### Hormonal Mechanisms of the Pathogenesis of Chronic Recurrent Cystitis in Women as Promising Pharmacotherapeutic Targets for Disease Management

I.A. Tyuzikov, PhD

Medical Center 'Tandem-Plus', Yaroslavl

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

*Based on the results of modern clinical and experimental studies, the review article examines the general and particular issues of hormonal regulation of the bladder and the role of sex steroid hormones (estrogens, progesterone, androgens) and vitamin D, inextricably linked to their endocrinology, in the pathogenesis of chronic recurrent cystitis – the most common outpatient urological pathology in women. The steady increase in antibiotic resistance against the background of a limited number of effective antimicrobial chemotherapy drugs today does not allow to fully managing either the therapy or the prevention of this disease. The low effectiveness of the traditional 'monoantibacterial' approach to the treatment of chronic recurrent cystitis in women makes us look for other effective pharmacotherapeutic options of its spread disease. The bladder is a hormone-dependent organ, and the modern endocrine-autocrine-paracrine theory of its regulation allows us to consider chronic recurrent cystitis as a kind of infectious and bacterial 'tip of the iceberg' of hormonal bladder disease in women. This article discusses in more detail the reliably studied mechanisms of the participation of estrogens, progesterone, androgens and vitamin D in the pathogenesis of chronic recurrent cystitis in women and presents the results of the correction of their deficiencies in the clinical, laboratory and morphometric parameters of chronic recurrent cystitis. Analysis of the available data showed that the management of the metabolism and natural antimicrobial protection of the bladder through hormonal mechanisms of its regulation in women, obviously, can already be considered today as a promising and effective pharmacotherapeutic option that can significantly improve the therapeutic and prophylactic results in this pathology and the quality of life of patients by compared with traditional ethiotropic antimicrobial monotherapy.*

**Key words:** chronic recurrent cystitis, antibiotic resistance, estrogens, progesterone, androgens, vitamin D, pathogenesis, pharmacotherapy





**ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ**

**МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
КАРДИОНЕФРОЛОГИЯ 2019**

**27 НОЯБРЯ 2019 Г.,  
МОСКВА**



**[WWW.CARDIO-EUR.ASIA](http://WWW.CARDIO-EUR.ASIA)**



# Современный подход к диагностике и лечению идиопатической олигоастенотератозооспермии

Д.Г. Почерников, к.м.н., В.В. Гетьман

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

Для цитирования: Почерников Д.Г., Гетьман В.В. Современный подход к диагностике и лечению идиопатической олигоастенотератозооспермии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 29. С. 48–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-29-48-51

*Согласно клиническим рекомендациям 2019 г., для лечения идиопатической олигоастенотератозооспермии следует применять антиоксидантные комплексы, позволяющие улучшить основные показатели сперматогенеза. Как демонстрируют научные исследования, опубликованные за последние годы, самый полный антиоксидантный состав имеет препарат АндроДоз. Его использование у большинства пациентов с идиопатической олигоастенотератозооспермией улучшает основные количественные и качественные показатели эякулята, уменьшает выраженность окислительного стресса эякулята и снижает процент сперматозоидов с фрагментацией ДНК. Целесообразность назначения препарата АндроДоз таким пациентам обусловлена тем, что основные компоненты этого комплекса защищают не только от активных форм кислорода, но и от поражения другими вредными токсинами, в том числе эндокринными дизрапторами – экзогенными веществами антропогенного происхождения. Проведен анализ работ, в которых они называются одной из причин ухудшения основных показателей спермограммы.*

**Ключевые слова:** эндокринные дизрапторы, мужское идиопатическое бесплодие, идиопатическая олигоастенотератозооспермия, антиоксиданты, АндроДоз

Несмотря на все успехи современной диагностики, частота идиопатического бесплодия остается на высоком уровне, достигая 30–40% [1, 2]. Нередко встречаются пациенты с тяжелыми поражениями сперматогенеза в виде идиопатической олигоастенотератозооспермии. У многих из них уровни гонадотропинов в норме, но присутствуют симптомы гипогонадизма или скрытой гиперэстрадиолемии. Вероятно,

одной из причин ухудшения основных показателей спермограммы у таких пациентов являются эндокринные дизрапторы, или разрушители эндокринной системы.

Термин «эндокринные дизрапторы» появился в США в 1991 г., а одну из первых статей по данной проблеме опубликовал американский ученый Т. Колборн в 1993 г. [3, 4]. С тех пор эта тема активно обсуждается, но только в среде узких специалистов.

К большому сожалению, многие урологи-андрологи не имеют ни малейшего представления об этих опасных веществах и их влиянии на сперматогенез и течение беременности.

К эндокринным дизрапторам, экзогенным веществам антропогенного происхождения, относятся различные классы химических веществ: дихлордифенилтрихлорэтан и его метаболиты, полихлорированные бифенилы, бисфенол А, полибромидные дифениловые эфиры, фталаты, пестициды, гербициды и др. [3–11]. Они используются в самых разных отраслях производства бытовых товаров и продуктов питания, а потому постоянно воздействуют на человека и окружающую среду [3, 4, 6–11]. В организм человека они поступают с воздухом, водой и пищей.

В последние годы опубликовано много исследований о негативном влиянии дизрапторов на организм человека [3–12]. Эти молекулы связываются с рецепторами гормонов и оказывают гормоноподобное действие, а также нарушают секрецию собственных гормонов эндокринными железами, что приводит к еще более выраженным нарушениям гормональных механизмов эндогенной регуляции метаболических процессов, в том числе страдает репродуктивная функция [5, 6]. Большинство дизрапторов обладают непосредственными антиандрогенными свойствами или оказывают эстрогеноподобный эффект [5, 6, 10–13]. Они также могут влиять на синтез стероидных и тиреоидных гормонов, гонадотропинов, пролактина,

# ГОТОВИТЬСЯ К БЕРЕМЕННОСТИ — ЭТО ПО-МУЖСКИ!



## **АНДРОДОЗ —** СБАЛАНСИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

- Способствует улучшению репродуктивной функции у мужчин
- Повышает концентрацию и подвижность сперматозоидов
- Может использоваться при подготовке к зачатию



# БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Витамер», 129110, г. Москва, Орлово-Давыдовский пер., д. 1, пом. III (адрес производства: Владимирская обл., г. Петушки, ул. Совхозная, д. 11). ООО НПО «ФармВИЛАР», 249096, Калужская область, г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д. 115. МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, Бокс №459, тел. +7 (831) 278-80-88, факс: +7 (831) 430-72-13. Свидетельство о государственной регистрации: № RU.77.99.11.003.E.001623.04.17 от 04.04.2017 г. Продукт прошел добровольную сертификацию. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Реклама



## Эмпирическая терапия идиопатической олигоастенотератозооспермии

Терапевтический подход	Оценка эффективности
<b>Гормональные средства</b>	
Гонадотропин-рилизинг-гормон	Результаты противоречивы. Нет контролируемых испытаний
Лютеинизирующий гормон/ хорионический гонадотропин человека	Эффективность низкая. Не рекомендованы
Фолликулостимулирующий гормон: фоллитропин альфа, фоллитропин бета	Показано четырехкратное увеличение частоты наступивших беременностей, но данные по родам неубедительны, требуются дальнейшие исследования
Андрогены	Эффективность низкая. Не рекомендованы
Антиэстрогены (кломифен, тамоксифен)	Потенциально эффективны при относительно сниженном содержании гонадотропинов. Возможны побочные эффекты
Ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол)	Возможно применение при снижении соотношения «тестостерон – эстрадиол». Эффективность низкая. Показания требуют уточнения. Есть побочные эффекты
Адренергические средства (клонидин)	Допустимо применение при олигозооспермии, ассоциированной с недостаточностью соматотропина. Возможны побочные эффекты
Системные глюкокортикостероиды	Эффективность низкая. Возможно применение в некоторых случаях при иммунном бесплодии
<b>Негормональные средства</b>	
Калликреин	Эффективность низкая. Не рекомендован
Бромкриптин	Неэффективен. Не рекомендован
Антиоксиданты	Могут быть эффективны при окислительном стрессе сперматозоидов
Блокаторы тучных клеток	Показана некоторая эффективность. Необходимы дальнейшие исследования

которые в той или иной степени воздействуют на сперматогенез [11, 13]. Конкурируя с рецепторами мужских половых гормонов, они нарушают их регуляцию, вносят ошибки в формирование репродуктивной системы [10], приводят к уменьшению концентрации сперматозоидов, замедлению их подвижности и ухудшению морфологии [14]. Через механизмы, связанные с окислительным стрессом и фрагментацией ДНК сперматозоидов, дизрапторы также могут приводить к идиопатической олигоастенотератозооспермии [5, 6, 12]. В последнее время появились публикации, в которых представлены результаты изучения влияния дизрапторов на микробиоту и качество эякулята, поскольку нарушение гормонального фона часто сопровождается дисбиотическими процессами в урогенитальном тракте мужчин [14]. Установлены статистически значимые положительные корреляции между концентрацией

бисфенола А в семенной жидкости и наличием в микробиоте уретры *Lactobacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Anaerococcus* spp. и *Eubacterium* spp. [15]. О гормональных нарушениях, вызванных дизрапторами, косвенно можно судить при выявлении несвойственной мужскому организму микрофлоры. На такой специфический маркер претендуют, вероятно, лактобактерии. Следует отметить, что для обнаружения микробиоты у пациентов с бесплодием лучше исследовать эякулят, чем соскоб из уретры [16]. Для точного отражения состава микробиоты можно рекомендовать применять новые высокочувствительные технологии диагностики, использующие метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, – «Андрофлор» или «Андрофлор Скрин» [17]. При этом для исключения транзитного характера выявленных бактерий необходимо следить за соблюдением сро-

ков воздержания и методикой сбора материала [15–17].

В клинических рекомендациях 2019 г. пациентам с идиопатической олигоастенотератозооспермией рекомендовано назначать антиоксидантные комплексы, поскольку другие виды терапии недостаточно эффективны (таблица) [1, 2]. По данным метаанализа многочисленных клинических исследований (2019), антиоксидантная терапия при идиопатическом бесплодии направлена на снижение выраженности окислительного стресса, вызванного активными формами кислорода, и уровня ДНК-фрагментации сперматозоидов, что повышает частоту наступления беременностей и увеличивает рождаемость [18]. Включение антиоксидантов в комплексное лечение бесплодия уменьшает его стоимость на 60% и в 4 раза увеличивает вероятность наступления спонтанной беременности [20]. Улучшение у большинства пациентов в первую очередь количественных показателей на фоне приема антиоксидантов связано в том числе с их антиоксидантными свойствами. Обладая способностью связывать свободные радикалы, антиоксиданты нивелируют действие эндокринных дизрапторов на сперматогенез.

На отечественном рынке представлен большой выбор антиоксидантов, но немногие из них подтвердили эффективность и безопасность в соответствии с принципами доказательной медицины. Препаратами выбора в данной ситуации остаются антиоксиданты, прошедшие клинические исследования, выпускаемые отечественными производителями, давно и широко известные. Одним из таких препаратов является АндроДоз [19]. На основании последних многоцентровых исследований ведущие урологи нашей страны отмечают высокую эффективность препарата АндроДоз у пациентов с идиопатической олигоастенотератозооспермией [21]. АндроДоз обладает сбалансированным составом, включая самые необходимые компоненты для реализации функции отцовства у мужчин, а потому риск развития побочных явлений и передозировки практически исключен. ☺



## Литература

1. Jungwirth A., Diemer T., Copa Z. et al. EAU guidelines on male infertility. European Association of Urology, 2019.
2. Андрология для урологов / под ред. П.А. Щеплева. М.: Медфорум-Альфа, 2019. С. 16–56.
3. Colborn T., vom Saal F.S., Soto A.M. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans // Environ. Health Perspect. 1993. Vol. 101. № 5. P. 378–384.
4. Colborn T. Endocrine disruption overview: are males at risk? // Adv. Exp. Med. Biol. 2004. Vol. 545. P. 189–201.
5. Sidorkiewicz I., Zaręba K., Wołczyński S., Czerniecki J. Endocrine-disrupting chemicals-mechanisms of action on male reproductive system // Toxicol. Ind. Health. 2017. Vol. 33. № 7. P. 601–609.
6. Sifakis S., Androutsopoulos V.P., Tsatsakis A.M., Spandidos D.A. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems // Environ. Toxicol. Pharmacol. 2017. Vol. 51. P. 56–70.
7. Vandenberg L.N., Colborn T., Hayes T.B. et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses // Endocr. Rev. 2012. Vol. 33. № 3. P. 378–455.
8. Vandenberg L.N., Colborn T., Hayes T.B. et al. Regulatory decisions on endocrine disrupting chemicals should be based on the principles of endocrinology // Reprod. Toxicol. 2013. Vol. 38. P. 1–15.
9. Vandenberg L.N., Blumberg B., Antoniou M.N. et al. Is it time to reassess current safety standards for glyphosate-based herbicides? // J. Epidemiol. Community Health. 2017. Vol. 71. № 6. P. 613–618.
10. Schug T.T., Johnson A.F., Birnbaum L.S. et al. Minireview: endocrine disruptors: past lessons and future directions // Mol. Endocrinol. 2016. Vol. 30. № 8. P. 833–847.
11. Drobnis E.Z., Nangia A.K. Male reproductive functions disrupted by pharmacological agents // Adv. Exp. Med. Biol. 2017. Vol. 1034. P. 13–24.
12. Чигринец С.В., Брюхин Г.В. Воздействие эндокринных дисрапторов на качество эякулята у мужчин // Андрология и генитальная хирургия. 2018. Т. 19. № 3. С. 42–47.
13. Яглова Н.В., Яглов В.В. Эндокринные дисрапторы – новое направление исследований в эндокринологии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. Т. 67. № 3. С. 56–61.
14. Kay V.R., Bloom M.S., Foster W.G. Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in males // Crit. Rev. Toxicol. 2014. Vol. 44. № 6. P. 467–498.
15. Чигринец С.В., Брюхин Г.В. Связь микробиоты уретры с качеством эякулята и содержанием эндокринных дисрапторов в семенной жидкости у мужчин // Андрология и генитальная хирургия. 2018. Т. 19. № 4. С. 60–66.
16. Почерников Д.Г., Витвицкая Ю.Г., Болдырева М.Н., Галкина И.С. Информативность биоматериала для исследования микробиоты урогенитального тракта мужчин методом ПЦР-РВ (пилотное исследование) // Экспериментальная и клиническая урология. 2019. № 2. С. 128–132.
17. Липова Е.В., Чекмарев А.С., Болдырева М.Н. Новый метод диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта у мужчин (тест «Андрофлор», «Андрофлор®Скрин»): учебное пособие. М., 2017.
18. Omar M.I., Pal R.P., Kelly B.D. et al. Benefits of empiric nutritional and medical therapy for semen parameters and pregnancy and live birth rates in couples with idiopathic infertility: a systematic review and meta-analysis // Eur. Urol. 2019. Vol. 75. № 4. P. 615–625.
19. Почерников Д.Г. Опыт лечения идиопатической формы мужского бесплодия за последние пять лет (обзор литературы) // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018. № 2-1. С. 26–29.
20. Божедомов В.А. Мужской фактор бездетного брака – пути решения проблемы // Урология. 2016. № 1-S1. С. 28–34.
21. Божедомов В.А., Камалов А.А., Божедомова Г.Е. и др. Влияние биологически активной добавки «АндроДоз» на показатели спермограммы у мужчин с идиопатическим бесплодием в форме олигозооспермии в сочетании с астено- и/или тератозооспермией: данные открытого рандомизированного многоцентрового проспективного исследования // Андрология и генитальная хирургия. 2019. Т. 20. № 1. С. 108–119.

## Modern Approach to the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Oligoasthenoteratozoospermia

D.G. Pochernikov, PhD, V.V. Getman

Ivanovo State Medical Academy

Contact person: Denis G. Pochernikov, urologkmn@mail.ru

*Clinical recommendations of 2019 for the treatment of idiopathic oligoasthenoteratozoospermia advice to use the antioxidant systems that allow to improve the main indicators of spermatogenesis. As shown by research published over the last years the most complete antioxidant composition has the drug AndroDoz. Its use in the most patients with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia improves the main quantitative and qualitative parameters of ejaculate, reduces the severity of the ejaculate oxidative stress and reduces the percentage of sperm with DNA fragmentation. The reasonability of the drug AndroDoz prescription to such patients is conditioned by the fact that the main components of this complex protect not only from reactive oxygen forms, but also from the defeat by other harmful toxins, including endocrine disruptors, exogenous substances of anthropogenic origin. Carried out the analysis of works in which as one of the reasons for the deterioration of the spermogram main parameters there were called endocrine disruptors.*

**Key words:** endocrine disruptors, male idiopathic infertility, idiopathic oligoasthenoteratozoospermia, antioxidants, AndroDoz

Урология



<sup>1</sup> Многопрофильная клиника «Семейный Доктор», Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

# Эректильная дисфункция: от церковных обрядов Средневековья к современной клинической практике

А.Б. Батько, д.м.н.<sup>1</sup>, С.В. Выходцев, к.м.н.<sup>2</sup>

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

Для цитирования: Батько А.Б., Выходцев С.В. Эректильная дисфункция: от церковных обрядов Средневековья к современной клинической практике // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 29. С. 52–55.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-29-52-55

*Распространенность эректильной дисфункции в популяции высока и имеет тенденцию к росту. В статье рассматриваются основные принципы диагностики эректильной дисфункции, которые были заложены еще в Средневековье. Отмечается, что в лечении больных с нарушениями эрекции большое распространение получили препараты, в состав которых входят биологически активные вещества, выделенные из эврикомы длиннолистной и травы эпимедиума. Они участвуют в поддержании эрекции и восстановлении сексуальной функции. Применение таких препаратов приводит к снижению проявлений эректильной дисфункции, патогенетически обосновано и клинически оправдано.*

**Ключевые слова:** эректильная дисфункция, эврикома длиннолистная, трава эпимедиума, икариин

## Введение

Отсутствие вспомогательных репродуктивных технологий до начала прошлого века ставило знак равенства между эрекцией и способностью к деторождению. Однако в настоящее время взгляд на эректильную дисфункцию (ЭД) изменился, и эректильная составляющая рассматривается отдельно как

один из основных элементов качества жизни мужчины.

Результаты многоцентрового эпидемиологического исследования свидетельствуют о высокой (до 89,9%) встречаемости ЭД [1]. Распространенность ЭД обусловлена и охватом большего количества населения узкими специалистами, и внедрением современных методик обследования.

Среди специфических тестов, используемых в диагностике ЭД (исключая лабораторную диагностику гипогонадизма, сахарного диабета, гиперхолестеринемии и др.), можно выделить фармакологическое индуцирование эрекции (при приеме ингибиторов фосфодиэстеразы пятого типа, простагландина E<sub>1</sub>) с оценкой сосудистого компонента при помощи ультразвука, кавернозометрии/кавернозографии, мониторинг индуцированных и спонтанных эрекций (с использованием приборов Neva, Snap-Gauge, RigiScan), а также различные комбинации этих методов [2]. Препаратами первой линии лечения ЭД остаются ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа. Однако они обладают побочными эффектами, что ограничивает их применение [3, 4]. Всемирная организация здравоохранения подчеркивает важность использования препаратов из растительного сырья, учитывая их невысокую стоимость, эффективность



и хорошую переносимость (они редко вызывают побочные реакции) [5]. Указанные достоинства, возможность длительного приема с минимальным врачебным контролем, а также многовековой опыт фитотерапии определяют тот факт, что пациенты предпочитают нетоксичные препараты растительного происхождения. Далее в статье будут рассмотрены точки приложения биологически активных веществ, выделенных из эврикомы длиннолистной и травы эпимедиума – наиболее часто используемых компонентов фитопрепаратов, которые назначаются при ЭД [6].

### Исторический анализ формирования основных принципов диагностики эректильной дисфункции

Первое упоминание о необходимости обследования мужчин встречается в так называемом Декрете Грациана «Concordia discordantium canonum» (1140) – первом общем своде канонического права католической церкви. Его действие не только регулировало жизнь священнослужителей, но и распространялось на многие стороны жизни мирян и меньшинств, не принадлежащих к христианской общине.

В трактате «Chirurgia Magna» (1363), который хранится в Ватиканской апостольской библиотеке, хирург G. de Chauliac впервые описал диагностические критерии ЭД как необходимую составляющую процесса расторжения брака. Следование заповеди Господа «плодиться и размножаться» (Бытие 1:28) отразилось на том, что уже к эпохе раннего Средневековья церковь стала первым центром по выявлению ЭД, поскольку неспособность к проведению полового акта позволяла признать брак недействительным. Утверждалось, что «...даже евнух может жениться при условии сохранения способнос-

ти к эрекции». Церковь могла одобрить повторный брак даже для женщин, но не для мужчины-импотента [7]. Мониторинг индуцированной эрекции осуществлялся визуальным путем во время процедуры, носящей название «Congress». Половые партнеры «возлежали вместе по нескольку дней» в присутствии «замужней матроны, при выкшей к подобным вещам... которая должна предлагать [партнерам]... специи и травы, растирать их маслами...» После наблюдения за эрекцией и попытками коитуса матрона общала церковнослужителю об увиденном [8]. Оценка сосудистых реакций проводилась с помощью «испытания холодной водой», позволяющего оценить, насколько сжимались вены на мошонке и половом члене. Исследование проводили в настолько холодной воде и так долго, что половой член обследуемого становился «...такого же размера, как у двухлетнего мальчика» [9].

Фармакологическое индуцирование эрекции достаточно подробно описал Constantinus Africanus в трактате «Viaticum» в главе «De Coiti» («О совокуплении»). В этой работе перечислены активные, с точки зрения средневекового мировоззрения, лекарственные средства для индуцирования эрекции: мозги тридцати самцов воробьев, олопочечный жир забитого козла и мед. Следует отметить, что эти средства были нацелены не на достижение удовольствия, а на возможность деторождения и продолжения рода.

Папа римский Иоанн XXI (1210–1277) в сочинении «Practica medicinae, quae thesaurus pauperum nuncupatur» привел 34 рецепта афродизиаков и 56 вызывающих эрекцию составов, которые использовались в качестве фармакологически активных средств, и «если [с ними] невозможно было произвести соитие, значит, вина принадлежит мужчине».

Всемирная организация здравоохранения подчеркивает важность использования препаратов из растительного сырья, учитывая их невысокую стоимость, эффективность и хорошую переносимость. Применение фитопрепаратов позволяет проводить лечение эректильной дисфункции в течение длительного времени, избегая полипрагмазии и побочных эффектов, характерных для синтезированных лекарственных средств

Таким образом, именно церковь заложила основные принципы диагностики ЭД, которые с течением времени были усовершенствованы.

### Биохимическое обоснование применения фитотерапии при эректильной дисфункции

Как указывалось ранее, одно из перспективных направлений лечения ЭД – длительная безопасная фитотерапия комплексными препаратами, в состав которых входят экстракты эврикомы длиннолистной и травы эпимедиума. Анализ доступных современных литературных источников позволил определить их точки приложения и механизм действия.

Эврикома длиннолистная (*Eurycoma longifolia*) – растение из семейства симарубовых. Экстракт корня эврикомы много веков используется в традиционной медицине Востока для повышения полового влечения и как естественная альтернатива гормональной заместительной терапии [10]. В 2014 и 2017 гг. специалисты осуществили систематический обзор более 300 рандомизированных исследований, убедительно доказавших эффективность применения корня эврикомы в лечении ЭД [11, 12]. Выделяют



Одно из перспективных направлений лечения ЭД — длительная безопасная фитотерапия комплексными препаратами, в состав которых входят экстракты эврикомы длиннолистной и травы эпимедиума. Экстракт корня эврикомы много веков используется в традиционной восточной медицине для повышения полового влечения и как естественная альтернатива гормональной заместительной терапии

следующие составляющие корня эврикомы: фенольные соединения (эврикоманоны, эврикоманол, эврикомалактон), алкалоиды и дубильные вещества. Трава эпимедиума (горянки) (*Herba Epimedii*) также часто используется в традиционной восточной медицине, занимая ведущее место в государственной фармакопее Китая [13]. На сегодняшний день из растений этого рода выделено и идентифицировано более 60 флавоноидов, в большинстве представленных пренилированными гликозидами кемпферола. Помимо флавоноидов биологическая активность травы эпимедиума обусловлена полисахаридами, витамином С и галактуроновой кислотой [14]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрирована эффективность травы эпимедиума, главным образом одного из его компонентов — икариина, при окислительном стрессе. Антиоксидантные свойства травы эпимедиума связаны, во-первых, с тем, что флавоноиды нейтрализуют свободные радикалы, отдавая им электроны, а во-вторых, с тем, что вслед-

ствие индуцирования активности каталазы и глутатионпероксидазы токсичные радикалы и перекиси трансформируются в нейтральные метаболиты [15]. Икариин — наиболее изученный флавоноид в составе травы эпимедиума. Биологическая активность икариина обусловлена его способностью высвобождать оксид азота (NO) эндотелием сосудов, что доказано в эксперименте. У крыс с индуцированным диабетом снизилось внутрикавернозное давление и уменьшилось соотношение «гладкая мускулатура/коллаген» в гладкомышечных клетках полового члена. Введение икариина способствовало восстановлению гемодинамики, нормализации гладкой мускулатуры и поддерживало экспрессию NO-синтазы [16]. В других экспериментах икариин ингибировал активность фосфодиэстеразы пятого типа и повышал уровень циклического гуанозинмонофосфата в гладкомышечных клетках пещеристых тел [17]. При моделировании ЭД путем перевязки внутренней половой артерии при применении икариина (5 и 10 мг/кг/сут) зарегистрировано повышение давления в пещеристых телах с одновременным восстановлением экспрессии NO [18]. В последующих исследованиях установлен дозозависимый эффект и концентрации, при которых икариин и другие флавоноиды ингибируют ферменты, ответственные за развитие ЭД: фосфодиэстеразу пятого типа, аргиназу и ангиотензинпревращающий фермент [15, 19–22]. Перспективы фитотерапии у больных ЭД изучались нами на примере биологически активной добавки Виалиссил [23]. В ее состав входят экстракт эврикомы длиннолистной, экс-

тракт эпимедиума, цинк, токоферол, йохимбин, икариин, экстракт пальмы сабаль, селен. Противопоказаниями к назначению комплекса являются индивидуальная непереносимость компонентов, нарушения ритма сердечной деятельности, выраженный атеросклероз и др. На фоне приема добавки у пациентов с ЭД произошло снижение выраженности общей симптоматики, зарегистрированное при помощи Опросника по симптомам старения мужчины, в основном за счет сексологической составляющей. Улучшение эрекции подтверждено при использовании Международного индекса эректильной функции. В среднем прирост баллов после курса применения комплекса составил  $6 \pm 1,2$ . Субъективные данные исследования подтверждены лабораторными показателями. Через месяц приема добавки в составе комплексной терапии у пациентов с андрогенным дефицитом повысился биологически доступный тестостерон (индекс свободных андрогенов вырос с  $24,3 \pm 1,3$  до  $52 \pm 5,1\%$ ) за счет снижения уровня глобулина, связывающего половые гормоны. В опубликованных работах мы не нашли данных, свидетельствующих о подобном механизме действия фитопрепаратов, что определяет перспективность дальнейших исследований. Побочных эффектов при приеме биологически активной добавки за время наблюдения не отмечено.

## Заключение

Применение фитопрепаратов позволяет проводить лечение ЭД в течение длительного времени, избегая полипрагмазии и побочных эффектов, характерных для синтезированных лекарственных средств. 🌿

## Литература

1. Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х. и др. Анализ результатов эпидемиологического исследо-

- вания распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации // Урология. 2012. № 6. С. 5–9.
2. Гайворонский А.В., Горячева И.А., Матвиенко Ю.А. Половой член. Анатомия эректильной дисфункции. СПб.: СпецЛит, 2018.





3. Berkseth K.E., Thirumalai A., Amory J.K. Pharmacologic therapy in men's health: hypogonadism, erectile dysfunction and benign prostatic hyperplasia // *Med. Clin. North Am.* 2016. Vol. 100. № 4. P. 791–805.
4. Göttsche P. *Deadly medicines and organized crime.* London: Radcliffe Publishing, 2013.
5. WHO good manufacturing practices (GMP): supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicines // Annex 3 of WHO Expert Committee on Specifications for pharmaceutical preparations: 40 report (WHO Technical Report Series, No. 937). Geneva: World Health Organization, 2006.
6. Хаджиева Б.П. Клиническая оценка влияния основных фитопрепаратов на эректильную функцию с позиции доказательной медицины // *Consilium Medicum.* 2017. Т. 19. № 7. С. 86–88.
7. Freedman D.M. *A mind of its own. A cultural history of the penis.* New York: Free Press, 2001.
8. Brundage J.A. *Law, sex and Christian society in Medieval Europe.* Chicago: University of Chicago Press, 1998.
9. Benedec T.G., Kubinec J. The evaluation of impotence by sexual congress and alternatives thereto in divorce proceedings // *Trans. Stud. Coll. Physicians Phila.* 1982. Vol. 4. № 2. P. 122–153.
10. George A., Henkel R. Phytoandrogenic properties of *Eurycoma longifolia* as natural alternative to testosterone replacement therapy // *Andrologia.* 2014. Vol. 46. № 7. P. 708–721.
11. Kotirum S., Ismail S.B., Chaiacunapruk N. Efficacy of Tongkat Ali (*Eurycoma longifolia*) on erectile function improvement: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Complement. Ther. Med.* 2015. Vol. 23. № 5. P. 693–698.
12. Thu H.E., Mohamed I.N., Hussain Z. et al. *Eurycoma longifolia* as a potential adoptogen of male sexual health: a systematic review on clinical studies // *Chin. J. Nat. Med.* 2017. Vol. 15. № 1. P. 71–80.
13. The Pharmacopoeia of People's Republic of China: part II. Beijing / Editorial Committee of Pharmacopoeia of Ministry of Health PR China. China: Chemical Industry Press, 2010.
14. Sze S.C., Tong Y., Ng T.V. et al. *Herba Epimedii*: anti-oxidative properties and its medical implications // *Molecules.* 2010. Vol. 15. № 11. P. 7861–7870.
15. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Молекулярная биология флавоноидов: руководство для врачей. СПб.: Лема, 2010.
16. Lui T., Xin H., Li W.R. et al. Effects of icariin on improving erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats // *J. Sex. Med.* 2011. Vol. 8. № 10. P. 2761–2772.
17. Ning H., Xin Z.C., Lin G. et al. Effects of icariin on phosphodiesterase-5 activity in vitro and cyclic guanosine monophosphate level in cavernous smooth muscle cells // *Urology.* 2006. Vol. 68. № 6. P. 1350–1354.
18. Tian L., Xin Z.C., Lui W.J. et al. Effects of icariin on the erectile function and expression of nitrogen oxide synthase isoforms in corpus cavernosum of arteriogenic erectile dysfunction rat model // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2004. Vol. 84. № 11. P. 954–957.
19. Oboh G., Adebayo A.A., Ademosun A.O. Phenolic-rich extracts of *Eurycoma longifolia* and *Cylicodiscus gabunensis* inhibit enzymes responsible for the development of erectile dysfunction and are antioxidants // *J. Basic. Clin. Pharmacol.* 2018. Vol. 29. № 6. P. 689–696.
20. Xin Z.C., Kim E.K., Lin C.S. et al. Effects of icariin on cGMP-specific PDE5 and cAMP-specific PDE4 activities // *Asian J. Androl.* 2003. Vol. 5. № 1. P. 15–18.
21. Adefegha S.A., Oboh G., Okeke B.M. et al. Comparative effects of alkaloid extracts from *Aframomum melegueta* (Alligator pepper) and *Aframomum danielli* (Bastered melegueta) on enzymes relevant to erectile dysfunction // *J. Diet. Suppl.* 2017. Vol. 14. № 5. P. 542–552.
22. Shindel A.W., Xin Z.C., Lin G. et al. Erectogenic and neurotrophic effects of icariin, a purified extract of horny goat weed (*Epimedium* spp.) in vitro and in vivo // *J. Sex. Med.* 2010. Vol. 7. № 4. Pt. 1. P. 1518–1528.
23. Батько А.Б. Применение фитопрепаратов в комплексном лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и эректильной дисфункцией // *Андрология и генитальная хирургия.* 2018. Т. 19. № 4. С. 46–53.

Урология

### Erectile Dysfunction: from Church Rites of the Middle Ages to Modern Clinical Practice

A.B. Batko, MD, PhD<sup>1</sup>, S.V. Vykhodtsev, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 'Family Doctor' Multidisciplinary Clinic, Saint Petersburg

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

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

*The prevalence of erectile dysfunction is high and tends to increase. It is shown that the church and its rites were of great importance in the sexual life of man. In the treatment of patients with erectile dysfunction drugs containing biologically active substances isolated from the *Eurycoma longifolia* and *Herba Epimedii*, which are involved in maintaining erection and restoring sexual function, have become widespread. The use of herbal preparations leads to a decrease in the manifestations of erectile dysfunction and is pathogenetically and clinically justified.*

**Key words:** erectile dysfunction, *Eurycoma longifolia*, *Herba Epimedii*, icariin

# Антиоксидантное сопровождение фармакотерапии хронического простатита: патогенетическая целесообразность и эффективность

О.И. Братчиков, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, И.А. Тюзиков, к.м.н.<sup>2</sup>, П.А. Дубонос<sup>1</sup>

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

Для цитирования: Братчиков О.И., Тюзиков И.А., Дубонос П.А. Антиоксидантное сопровождение фармакотерапии хронического простатита: патогенетическая целесообразность и эффективность // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 29. С. 56–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-29-56-66

*В настоящее время одной из наиболее популярных и доказанных теорий старения и патогенеза заболеваний человека является свободнорадикальная теория (теория окислительного стресса), в рамках которой окислительный стресс рассматривается в качестве ключевого универсального механизма старения и патогенеза подавляющего большинства современных заболеваний человека. В обзорной статье на основе актуальных клинико-экспериментальных исследований обсуждаются общие вопросы патофизиологии окислительного стресса и его роль в патогенезе хронического простатита. Фармакологическим воплощением теории окислительного стресса стали синтез и внедрение в клиническую практику большого количества антиоксидантов, число которых постоянно растет. Антиоксиданты существенно отличаются друг от друга как по химической структуре, так и по функциональной нагрузке и точке приложения эффектов. В этой связи в каждой отрасли медицины к настоящему времени сформировался свой круг антиоксидантов, наиболее изученных и эффективных с точки зрения доказательной медицины и фармакологии. В статье представлен обзор современных антиоксидантов, перспективных с точки зрения применения в комплексной фармакотерапии хронического простатита, а также проведен анализ доступных исследований их эффективности. На основе данных литературы, отражающих существенную роль окислительного стресса в патогенезе хронического простатита, сделан вывод о целесообразности и эффективности включения антиоксидантов в комплексное лечение хронического простатита с целью повышения эффективности терапии данного заболевания.*

**Ключевые слова:** хронический простатит, окислительный стресс, активные формы кислорода, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система защиты, антиоксиданты

## Введение

Хронический простатит (ХП) – одно из наиболее распространенных урологических заболеваний у мужчин. С точки зрения этиопатогенеза ХП представляет собой гетерогенную группу воспалительных заболеваний предстательной железы [1–5]. Согласно современным представлениям, термин «простатит», который ранее использовался для обозначения любых воспалительных заболеваний предстательной железы, сегодня может применяться только в отношении инфекционного острого или хронического простатита. Для обозначения «неинфекционных» форм заболевания следует использовать термины «синдром хронической тазовой боли» и «простатический болевой синдром» [6]. Выделение инфекционных и неинфекционных форм простатита в клинической практике основано преимущественно на результатах микробиологических исследований секрета предстательной железы, которые не всегда адекватно, полноценно и объективно отражают истинный микробный пейзаж, поэтому многие эксперты находят такое деление весьма условным [7]. ХП характеризуется высокой медико-социальной значимостью, поскольку чаще всего отмечается у мужчин трудоспособного и репродуктивного возраста – от 20 до 45 лет, но может встречаться в любом возрасте. Более того, вероятность заболевания простатитом в 50–59 лет в 3 раза выше, чем в 20–39 лет [8]. С патогенетической точки зрения совершенно справедливо мнение ряда экспертов о том, что ХП представляет собой «мультифакторный взаимосвязанный каскад» патологических превращений, которые инициируются тем или иным агентом (событием или процессом) и приводят к возникновению симптомов и локальной боли [9]. В этой связи большинство исследователей и клиницистов сходятся в том, что не существует единого, убедительного с позиций доказательной медицины

этиологического фактора и универсального патогенетического механизма ХП. Это позволяет на сегодняшний день считать ХП многофакторным заболеванием (или даже синдромом) и позиционировать его как междисциплинарную проблему, которая должна обсуждаться с позиций тесного патогенетического взаимодействия разнонаправленных системных и органных нарушений с точкой приложения эффектов в предстательной железе [10–12]. В качестве одного из таких универсальных патофизиологических механизмов многофакторного патогенеза ХП рассматривается окислительный стресс [13–17].

## Роль окислительного стресса в патогенезе хронического простатита

Окислительный стресс представляет собой неконтролируемый каскадно протекающий процесс избыточного образования внутри клетки и/или избыточного поступления извне в клетку свободных радикалов. Этот процесс достаточно быстро способен привести к декомпенсации естественной системы антиоксидантной защиты клетки. В результате происходит нарушение анатомической целостности всех структур клетки, прогрессирующее функциональных клеточных дефицитов, клетка теряет способность к репарации и апоптозу [18]. Источником активных форм кислорода в секрете предстательной железы при ХП могут быть лейкоциты (в норме они присутствуют в секрете железы, но их уровень существенно повышается при воспалительных заболеваниях), непосредственно патогенные микроорганизмы, синтезирующие активные формы кислорода в процессе жизнедеятельности, и их токсины, а также антиспермальные антитела. Последние образуются в ответ на микробные факторы агрессии или при иммунном воспалении в ткани предстательной железы, которое может персистировать даже после эрадикации возбудителя [19–22].

Лейкоциты в физиологических условиях производят в 1000 раз больше активных форм кислорода, чем сперматозоиды. Существует мнение, что такой высокий уровень продукции свободных радикалов лейкоцитами необходим для защиты клеток от инфекций и воспаления [23]. Однако лейкоцитоспермия может быть также результатом воздействия факторов неинфекционной природы, например длительного сексуального воздержания или «компрессионной» патологии органов мошонки (варикоцеле, гидроцеле, пахово-мошоночные грыжи). Кроме того, лейкоцитоспермия может быть асептической по природе (в частности, при ожирении), и тогда при микробиологических исследованиях эякулята инфекционный агент чаще всего не культивируется [24–26].

Одни авторы считают, что при ХП существует прямая зависимость между количеством лейкоцитов и уровнем образования активных форм кислорода [27]. Другие полагают, что нет существенных отличий между концентрациями лейкоцитов в сперме здоровых мужчин и мужчин с ХП [28].

Патогенные микроорганизмы в секрете предстательной железы при инфекционном ХП могут быть важнейшими продуцентами активных форм кислорода. При исследовании параметров перекисного статуса спермоплазмы выявлено, что уровень промежуточных интермедиатов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в спермоплазме у больных ХП больше чем в 2 раза превышал таковой у здоровых мужчин. Кроме того, в группе больных ХП регистрировался максимальный дефицит факторов антиоксидантной системы защиты (АОСЗ), а у мужчин без воспаления в органах мочеполовой системы нарушения перекисного статуса были минимальными [29, 30].

Под влиянием активных форм кислорода в клетке развиваются ключевые патофизиологические процессы, приводящие сначала к ее дисфункции, а затем к гибели.

Прежде всего усиливаются процессы ПОЛ, в том числе входящих в состав клеточных мембран [31]. ПОЛ – нормальный метаболический процесс, широко представленный во всех клетках и органах организма, одна из разновидностей процессов свободнорадикального окисления. В качестве субстрата ПОЛ преимущественно использует ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов биологических мембран с образованием циклических эндоперекисей и гидроперекисей. В качестве промежуточных продуктов ПОЛ в клетках рассматриваются малоновый диальдегид и диеновые конъюгаты, а конечными продуктами ПОЛ являются шиффовы основания [32]. Благодаря регуляции со стороны компонентов АОСЗ в норме реакции ПОЛ (как и их метаболических продуктов) в клетке поддерживаются на достаточно низком уровне. Однако при этом процессы ПОЛ активно участвуют во многих физиологических и биохимических процессах организма: модификации биологических мембран, метаболизме оксида азота (NO), регуляции окислительного фосфорилирования, биосинтезе простагландинов и стероидных гормонов, контроле клеточного деления, антимикробной системе фагоцитов. ПОЛ усиливается при снижении антиоксидантной активности клетки, повышении содержания полиненасыщенных жирных кислот, избытке катехоламинов, гипоксии и ишемии и т.д. [31, 32].

Усиление антиоксидантной активности клетки – не всегда благоприятный признак, но может свидетельствовать о начальном ответе на развивающийся окислительный стресс, сопровождающийся мобилизацией АОСЗ и первоначальным ростом уровня отдельных антиоксидантов. Однако при большой выраженности или перманентности стрессорных окислительных влияний АОСЗ истощается. На фоне продолжающегося каскадного избыточного образования свободных радикалов и дефицита эндогенных антиоксидан-

тов это приводит к чрезмерному накоплению в клетке продуктов ПОЛ, что нарушает ее метаболизм и энергетический обмен [33].

По данным одних авторов, при ХП происходит активация реакций ПОЛ и как следствие повышается активность АОСЗ [34, 35]. Другие, напротив, указывают на ослабление процессов ПОЛ и активности АОСЗ при ХП. Столь противоречивые мнения, очевидно, объясняются разными подходами к оценке последовательности динамики клеточных окислительных нарушений [36, 37]. Развитие и прогрессирование окислительного стресса в клетке предъявляют высокие функциональные требования ко всем компонентам ее природной АОСЗ, и прежде всего к специализированным ферментным системам: супероксиддисмутазе, каталазе и глутатионпероксидазе.

Одни авторы, исследуя гомогенаты ткани предстательной железы на экспериментальных моделях аутоиммунного ХП, наблюдали существенное снижение активности каталазы и относительно стабильную концентрацию супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [38]. По другим данным, активность супероксиддисмутазы в спермоплазме больных латентным ХП была статистически значимо ниже, чем у мужчин без воспалительных заболеваний репродуктивной системы. А у пациентов с ХП, сопровождающимся нарушением фертильности, активность каталазы была статистически достоверно ниже, чем в группе здоровых фертильных мужчин. Однако активность прооксидантных ферментов и процессов ПОЛ в спермоплазме при активном воспалении, напротив, выросла [39, 40].

По данным одного из недавних метаанализов, ХП достоверно ассоциируется со снижением концентрации некоторых кофакторов ключевых ферментов АОСЗ в секрете предстательной железы, в частности цинка – доказанного и эффективного антиоксиданта [41].

Клинико-экспериментальные исследования продемонстрировали, что плазменная активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы на фоне усиления реакций ПОЛ повышается на ранних стадиях ХП. Однако в дальнейшем, особенно при запоздалом лечении, на фоне прогрессирующего увеличения концентрации в плазме крови продуктов ПОЛ (в частности, малонового диальдегида) уровень всех вышеописанных ключевых ферментов АОСЗ имеет тенденцию к снижению, что отражает высокий риск развития ее декомпенсации [42–44].

Таким образом, при развитии и персистенции в ткани предстательной железы хронического воспалительного процесса на клеточном уровне усиливаются проявления окислительного стресса, которые усугубляют патофизиологические механизмы, исходно приведшие к хроническому воспалению в железе. В связи с повышенной функциональной нагрузкой в условиях свободнорадикальной агрессии на все компоненты АОСЗ клетки существенно возрастает риск ее декомпенсации, что может замыкать «порочный патогенетический круг» ХП и существенно снижать эффективность даже адекватной индивидуальной фармакотерапии у больных ХП. Вот почему с учетом важнейшей роли окислительного стресса в патогенезе любых форм ХП патогенетически обоснованным новым фармакотерапевтическим методом становится широкое применение антиоксидантов в комплексном лечении как бактериальных, так и абактериальных форм ХП [45].

### **Антиоксиданты, имеющие преимущества при хроническом простатите**

#### **Глутатион**

Этот естественный антиоксидант представляет собой содержащий серу трипептид и состоит из трех аминокислот: цистеина, глицина и глутамина. Аминокислоты содержат сульфгидрильную группу

(SH), которая притягивает токсины подобно губке.

Глутатион естественным образом вырабатывается в печени человека. Его синтезу способствуют альфа-липовая кислота, витамины С, Е, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолаты, селен, донаторы серы, магний, цинк, ванадий.

Глутатион присутствует в организме в восстановленной (GSH) и окисленной (GSSG) формах. Восстановленный глутатион – донатор электронов для глутатионпероксидазы, синтезируется *de novo* или в ходе рецикла глутатионпероксидазы, использующей никотинамиддинуклеотидфосфат как донатор электронов. Является универсальным «физиологическим» акцептором свободных радикалов [46]. Благодаря способности глутатиона уменьшать ПОЛ мембран клеток его считают перспективным антиоксидантом при воспалительных заболеваниях предстательной железы.

Назначение глутатиона в дозе 600 мг/сут бесплодным мужчинам с односторонним варикоцеле или ХП приводило к существенному улучшению параметров эякулята, таких как концентрация, подвижность и морфология, на фоне купирования симптомов заболевания [47].

### Карнитин

Наиболее известная молекула с антиоксидантным действием карнитин существует в формах: L-карнитин и ацетил-L-карнитин. L-карнитин, как известно, главный эндогенный кофактор транспорта длинноцепочечных бета-жирных кислот в митохондриальный матрикс для их дальнейшей утилизации в процессе синтеза клеточной энергии (карнитиновый челночный механизм).

В высокой концентрации он присутствует в придатках яичек, что позволяет говорить о его критической роли в спермальном синтезе энергии и созревании сперматозоидов. Некоторые исследования продемонстрировали уменьшение концентрации L-карнитина в эякуляте больных эпидидимитом [48].

Результаты исследований показывают, что ввиду значительного уровня окислительного стресса при ХП (в том числе при его абактериальной форме) применение L-карнитина патогенетически обосновано. Лучшей тактикой в этом случае считается его применение на фоне курсов антибиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов или после них [49]. Рекомендуются принимать не менее 2 г/сут L-карнитина и 1 г/сут ацетил-L-карнитина на протяжении не менее трех месяцев [45].

### N-ацетилцистеин

Существенно увеличивает объем спермы и ее разжижает. Способен улучшать течение каррагинан-индуцированного экспериментального простатита, снижая выраженность воспаления посредством регуляции сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE [15, 50]. Чаще всего назначается в дозе 600 мг/сут на срок не менее трех месяцев. Входит в состав ряда коммерческих комбинированных препаратов [45].

### Коэнзим Q<sub>10</sub>

Единственный жирорастворимый антиоксидант, который синтезируется в клетках из аминокислоты тирозина при участии витаминов В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С, фолиевой и пантотеновой кислот и ряда микроэлементов, а также постоянно регенерируется из окисленной формы с помощью ферментных систем организма.

Коэнзим Q<sub>10</sub> присутствует в трех формах: убихинон (Q<sub>10</sub> окисленный), убихинол (Q<sub>10H2</sub> восстановленный) и семихинон (частично окисленный радикал). Восстановленная форма (убихинол) обладает более выраженными антиоксидантными свойствами и составляет около 90% от всего количества коэнзима Q<sub>10</sub> в организме.

Важнейшая биологическая роль коэнзима Q<sub>10</sub> определяется его участием в митохондриальной цепи электронного транспорта

в качестве кофермента. В настоящее время можно считать доказанным, что убихинон, кроме переноса электронов и протонов в митохондриях, выполняет еще одну значимую функцию, образуя окислительно-восстановительную систему «убихинол – убихинон». Антиоксидантное действие коэнзима Q<sub>10</sub> главным образом заключается в предотвращении образования и устранении свободных липидных радикалов, а при концентрациях убихинона, существующих в митохондриях, он способен выполнять роль ловушки супероксидного анион-радикала. Главное его достоинство как антиоксиданта – относительно небольшая токсичность [51, 52].

В яичках идет постоянный биосинтез коэнзима Q<sub>10</sub>, а его спермальная концентрация строго коррелирует с количеством, подвижностью и морфологией сперматозоидов.

Убихинол обычно назначается в дозе 150–200 мг/сут в течение не менее четырех месяцев [45].

### Карнозин (L-карнозин, бета-аланил-L-гистидин)

В организме L-карнозин образуется из бета-аланина и гистидина под действием карнозинсинтазы, а в дальнейшем под влиянием N-метилтрансферазы и в присутствии S-аденозилметионина может превращаться в анзерин. L-карнозин и анзерин участвуют в формировании буферной системы организма, способны нейтрализовать активные формы кислорода и сахаров, являются буфером протонов и металлов переменной валентности [53]. Карнозин защищает белки от неэнзиматического гликозилирования (гликирования), поскольку представляет собой более удобную мишень для атаки альдегидами, а в высоких концентрациях – и от альдосахаров. L-карнозин связывается с карбонильными группами окисленных белков, а образующееся при этом карнозилированное производное белка быстрее подвергается протеолизу и выключается из клеточного метаболизма.

Одновременно L-карнозин усиливает чувствительность тканей к инсулину. Содержание сахара и инсулина в крови понижается, что также защищает ткани от избыточного уровня глюкозы.

L-карнозин выводит из организма ферментные яды: ртуть, мышьяк, кадмий и свинец. Кроме того, он очищает организм от избытка железа, цинка и меди, прооксидантных металлов и вызывает окисление клеток [53].

Из-за повышенных физических нагрузок в мускулатуре скапливаются одновременно молочная кислота и активные формы кислорода. В результате перекрываются кальциевые каналы, мышцы перестают сокращаться. L-карнозин обезвреживает протоны и активные формы кислорода. Так снимается утомление мышц, они снова начинают сокращаться.

Основной сферой использования L-карнозина остается профессиональный спорт. Клиническое применение L-карнозина в качестве лекарственного средства пока ограничивается офтальмологией, однако широкий спектр действия позволяет рассматривать его в качестве одного из перспективных биоантиоксидантов и регуляторов клеточного метаболизма [53].

#### Цинк

Один из ключевых микроэлементов, обеспечивающих нормальное функционирование мужского уrogenитального тракта. Он необходим для синтеза тестостерона, правильной работы рецепторов половых стероидных гормонов, созревания сперматозоидов и обеспечения природной бактерицидной функции предстательной железы (в эпителии простаты секретируется содержащий цинк простатический антибактериальный фактор полипептидной природы) [54]. В этой связи цинкзаместительная терапия ХП, при котором в разной степени угнетается секреторная функция простатического эпителия, считается патогенетически обоснованной фармакотерапевтической опцией, особенно при

бактериальных формах заболевания.

Цинк обычно назначается перорально в дозе не менее 22 мг/сут на протяжении не менее трех-четырёх месяцев в виде монотерапии или в комбинации с фолиевой кислотой (5 мг/сут) [45].

#### Медь

Необходимый микроэлемент для жизни растительных и животных организмов.

Во-первых, ионы меди по сравнению с ионами других металлов активнее реагируют и образуют более устойчивые комплексы с аминокислотами и белками. Во-вторых, ионы меди служат исключительно эффективными катализаторами, особенно в сочетании с белками. В-третьих, медь легко переходит из одного валентного состояния в другое, что имеет особое значение при выполнении метаболических функций, например активации молекулы кислорода в реакциях окисления органических соединений.

Содержащие медь ферменты окисления оксигеназы присоединяют молекулу кислорода с образованием пероксидной цепочки и окислением меди из  $Cu^+$  в  $Cu^{2+}$ .

Важную физиологическую функцию выполняет фермент супероксиддисмутаза – один из ключевых специализированных ферментов АОСЗ. Он ускоряет реакцию разложения супероксид-иона  $O_2^-$ , возникающего при свободнорадикальном окислении веществ в клетке. Этот радикал активно взаимодействует с разными компонентами клетки, разрушая их. Супероксиддисмутаза превращает супероксид-ион  $O_2^-$  в молекулярный кислород и пероксид водорода, причем атом меди фермента выступает и окислителем, и восстановителем.

В дыхательной цепи большую роль играет фермент цитохромоксидаза, которая кроме меди содержит еще и железо. Цитохромоксидаза катализирует перенос электронов от окисляемого вещества на молекулярный кислород. В ходе каталитического процесса степени окисления меди и железа обрати-

мо изменяются, а восстанавливающийся кислород, присоединяя протоны, превращается в воду.

Разнообразные функции в организме выполняет медьсодержащий белок плазмы крови – церулоплазмин, также входящий в АОСЗ. В церулоплазмине присутствует 98% меди, имеющейся в плазме крови, и он не только служит резервуаром для меди, но и выполняет транспортную функцию, регулируя баланс меди и обеспечивая выведение ее избытка из организма. Кроме того, церулоплазмин катализирует окисление  $Fe^{2+}$  в  $Fe^{3+}$ , участвуя в кроветворении [55–57].

#### Селен

Под влиянием селена и содержащих селен ферментов происходит ингибирование активности протеинкиназы С, 5-липоксигеназы, циклооксигеназы и никотинамиддинуклеотидфосфат-оксидазы. Кроме того, выявлено синергичное действие селена с альфа-токоферолом.

К модуляторам активности антиоксидантных ферментов может быть отнесен селенит натрия. Его действие связывают с участием в активации антиоксидантной системы посредством энзима глутатионпероксидазы, активным центром которого является селен, соответственно, его недостаток может привести к снижению активности данного фермента.

Селензависимыми ферментами являются тиоредоксин редуктаза и 5-дейодиназа. Помимо этого селен входит в состав селенопротеинов Р и W, содержащихся в плазме [58].

#### L-аргинин

Представляет собой алифатическую основную альфа-аминокислоту, которая оптически активна и существует в виде L- и D-изомеров. L-аргинин входит в состав пептидов и белков, особенно высоко содержание аргинина в основных белках гистонах и протаминах (до 85%). L-аргинин – субстрат для NO-синтаз в синтезе NO, локально-

го тканевого эндотелиального и нейронального гормона с множественными эффектами от противовоспалительного до сосудистой модуляции (профилактика ишемии и гипоксии) и стимуляции ангиогенеза. Свободный радикал NO синтезируется в организме для обеспечения многих нормальных клеточных функций. Однако высокие уровни NO, взаимодействуя с другими окислителями, образуют активные формы азота, которые повреждают клеточные мишени. Образующийся в реакции NO с O<sub>2</sub> пероксинитрит – сильный окислитель, который вступает в реакцию с различными биомолекулами (белками, липидами, ДНК). В условиях окислительного стресса присутствие L-аргинина обеспечивает наименьшие нарушения прооксидантно-антиоксидантного равновесия в системе тканей «L-аргинин – NO» [59–61].

#### Ликопин

Несколько клинико-экспериментальных исследований показали позитивные эффекты ликопина в отношении параметров эякулята за счет снижения ПОЛ мембран и повреждения ДНК сперматозоидов на фоне окислительного стресса. При его пероральном применении в дозе 2 г/сут в течение не менее трех месяцев достоверно улучшались концентрация и подвижность сперматозоидов. Кроме того, ликопин характеризуется онкопротективным эффектом в отношении рака предстательной железы [45].

#### Ресвератрол

Один из самых известных, хорошо изученных и эффективных современных антиоксидантов. Ресвератрол – природный флавоноид, производное транс-стильбена, относится к полифенолам. Он содержится в кожуре винограда и других фруктах, какао и орехах, а также в красном вине (в среднем 0,2–5,8 мг/л, в белом содержание ниже). Его также синтезируют

некоторые растения в качестве защитной реакции против паразитов, таких как бактерии или грибы.

В экспериментах на животных выявлены противоопухолевое, противовоспалительное, кардиопротективное, гипогликемическое и другие положительные свойства ресвератрола.

В последние годы появились в основном экспериментальные работы о применении ресвератрола в комплексном лечении ХП для уменьшения выраженности окислительного стресса, но оптимальные дозировки и требуемые курсы терапии при данном заболевании для клинической практики пока не разработаны [62–65].

#### Витамин А

Вместе с бета-каротином (провитамин А) витамин А (ретинол) входит в естественную антиоксидантную систему клетки и оказывает определенное антиоксидантное действие, которое, однако, подтверждено преимущественно в экспериментальных исследованиях на животных. Согласно мембранной теории действия, витамин А способен проникать в гидрофобную зону биологических мембран и взаимодействовать с лецитино-холестериновыми монослоями на границе раздела фаз, вызывая перестройку мембран клетки, лизосом и митохондрий [66]. Витамин А обеспечивает целостность клеточных мембран, регулирует эпителиально-клеточную пролиферацию и вовлечен в регуляцию сперматогенеза, оказывая различное влияние на фетальные и неонатальные клетки Лейдига, клетки Сертоли и герминогенный эпителий яичек. Исследований по эффективности витамина А при инфекциях придаточных половых желез крайне мало [67].

#### Провитамин А (бета-каротин)

Как провитамин А (бета-каротин), так и каротиноиды, не способные к образованию

витамина А, тоже выполняют антиоксидантные функции за счет изопреноидных участков в формуле. Они достаточно эффективно ловят синглетный кислород, в особенности при низком парциальном давлении кислорода. Кроме того, в этом случае они могут действовать и по другому механизму, выступая в качестве антиоксидантных соединений, обрывающих цепи ПОЛ. В то же время при высоком содержании кислорода бета-каротин может проявлять прооксидантную активность [66].

#### Витамин С

В организме витамин С способен образовывать окислительно-восстановительную пару «аскорбиновая кислота – дегидроаскорбиновая кислота», которая действует совместно с витамином Е. На границе раздела липиды/водная фаза аскорбиновая кислота обеспечивает защиту альфа-токоферола или восстанавливает его окисленную форму после действия свободных радикалов.

Витамин С может предотвращать или делать обратимым процесс окисления восстановленного глутатиона до его функционально неактивной формы. В отсутствие металлов переменной валентности (ионов железа и меди) он проявляет выраженный антиоксидантный эффект. В присутствии активной формы железа (Fe<sup>3+</sup>) аскорбиновая кислота может восстанавливать его до двухвалентного железа (Fe<sup>2+</sup>), способного высвобождать гидроксильный радикал по реакции Фентона, проявляя свойства прооксиданта [66].

В экспериментах доза витамина С, эквивалентная человеческой терапевтической дозе 10 мг/кг, уменьшала концентрацию малонового диальдегида (конечного продукта ПОЛ) в эякуляте с одновременным повышением количества и улучшением морфологии сперматозоидов. Большинство исследований

витамина С посвящено его влиянию на фертильность, данных об антиоксидантных свойствах при ХП пока недостаточно для того, чтобы сделать определенные выводы [45].

### Витамин Е (альфа-токоферол)

Наиболее изученный антирадикальный антиоксидант. Витамин Е – фактически общее название для группы токоферолов альфа-, бета- и гамма-, обладающих сходной биологической активностью. Однако наибольшей витаминной и антиоксидантной активностью характеризуется только альфа-токоферол, поэтому именно он нашел применение в медицине. Механизм его антиоксидантного действия заключается в переносе водорода фенольной группы на перекисный радикал при первичной встрече со свободным радикалом. Образующийся при этом радикал феноксил сам по себе достаточно стабилен и в продолжении цепи не участвует.

Синергичный эффект характерен для аскорбиновой кислоты (витамина С), восстанавливающей продукт окисления альфа-токоферола альфа-токофероксид в альфа-токоферол. Суммарный антиоксидантный эффект альфа-токоферола не слишком выражен, поскольку в процессе нейтрализации свободных радикалов данным веществом образуются соединения с остаточной радикальной активностью. Другой недостаток альфа-токоферола заключается в его липофильности, что затрудняет создание лекарственных форм для парентерального введения, необходимых при оказании неотложной помощи. Однако у него есть и достоинства, главное из которых – крайне низкая токсичность как у эндогенного соединения [66, 68].

Витамин Е – один из наиболее изученных прямых антиоксидантов в целом и при мужском бесплодии в частности, что подтверждено рандомизированными клиническими исследованиями высокого уровня

доказательности и метаанализами. Применяется он и в комплексном лечении ХП, но непосредственные результаты такой терапии пока неизвестны ввиду отсутствия рандомизированных клинических исследований соответствующего доказательного уровня [45].

### Миоинозитол

Предшественник вторичных мессенджеров, миоинозитол вовлечен в различные сигнальные клеточные механизмы на уровне клеточных мембран, а также в процессы капаситации и активации акросомальной реакции сперматозоидов. Миоинозитол регулирует осмолярность спермоплазмы и ее объем, обеспечивает экспрессию генов белков для спермального хемотаксиса и подвижность сперматозоидов. В настоящее время нет научных данных о применении миоинозитола у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями придаточных половых желез, но при инкубации с миоинозитолом эякулята мужчин с нормозооспермией и патозооспермией отмечалось улучшение подвижности сперматозоидов. Рекомендуемая доза миоинозитола составляет 4 г/сут перорально плюс 400 мкг фолиевой кислоты в течение не менее двух месяцев [45].

### Фолиевая кислота (витамин В<sub>9</sub>, или витамин В<sub>с</sub>, или фолиацин)

Водорастворимый витамин, необходимый для роста и развития кровеносной и иммунной систем. Наряду с фолиевой кислотой к витаминам относятся и ее производные, в том числе ди-, три-, полиглутаматы и др. Их вместе с фолиевой кислотой объединяют под названием «фолаты».

Фолиевая кислота биологически неактивна и только под воздействием фермента преобразуется в активную форму.

Коферментные функции дигидрофолиевой кислоты непосредственно связаны с переносом одноуглеродных групп,

первичными источниками которых в организме являются производные хорошо известных аминокислот (серина, глицина, метионина, холина, триптофана, гистидина), а также формальдегид, муравьиная кислота и метанол. Производные дигидрофолиевой кислоты играют исключительно важную роль в биосинтезе белков и нуклеиновых кислот, поэтому неудивительно, что при недостаточности фолиевой кислоты нередко наблюдаются глубокие нарушения обмена. Фолиевая кислота обладает акцепторными свойствами по отношению к водороду, что определяет ее участие в окислительно-восстановительных процессах [66].

### Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота

Один из самых мощных современных антиоксидантов. Альфа-липоевая кислота была выделена в 1948 г. в клетках аэробов, а в 1951 г. получена из бычьей печени и исходно носила название «витамин N», что подчеркивало ее незаменимость 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 *Escherichia coli* к синтезу этой кислоты), что не позволяет отнести ее к абсолютно незаменимым жирным кислотам [69]. В соответствии с современным уровнем знаний, альфа-липоевую кислоту классифицируют как витаминоид. Ее биосинтез может осуществляться не только в клетках бактерий и растений, но и в клетках высших организмов, в том числе в организме человека, где она находится в динамической системе с главным метаболитом – дигидролипоевой кислотой.

Альфа-липоевая кислота играет значимую роль в утилизации сахаров и нормальном энергетическом обмене. Через эпсилон-



аминогруппу лизинового остатка она связывается с центральным компонентом ацилтрансферазы и действует как кофермент в ряде многоферментных комплексов митохондрий. Альфа-липоевая кислота и особенно дигидролипоат (ее восстановленная форма) – важные антиоксиданты, работающие как в клетке (кофактор двух ферментов – дегидрогеназ цикла Кребса в митохондриях), так и вне ее (липофильность – гидрофильность) [70, 71].

Кроме того, альфа-липоевая кислота способна нейтрализовать гидроксильный радикал, синглетный кислород, пероксинитрит, гипохлорит и перекись водорода. Альфа-липоевая кислота также хелатирует металлы с переменной валентностью, участвует в восстановлении пула антиоксидантов (в частности, аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола), повышает внутриклеточный уровень глутатиона, модулирует активность некоторых транскрипционных факторов (например, фактора NF-κB). Дигидролипоевая кислота (но не альфа-липоевая кислота) дополнительно способна нейтрализовать супероксид-анион-радикал и пероксильный радикал.

Альфа-липоевая кислота – необходимый компонент в рецикле основных антиоксидантов, таких как витамин E, глутатион, убинон (коэнзим Q<sub>10</sub>) [72]. У нее также выявлена собственная антиоксидантная и липотропная активность, причем последняя заключается в ее способности активировать образование коэнзима A, облегчать перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в митохондриальный матрикс, ускорять окисление бета-жирных кислот и способствовать снижению липидов в плазме крови. Не так давно были опубликованы отечественные работы, демонстрирующие целесообразность и эффективность назначения альфа-липоевой кислоты в комплексной терапии различных категорий ХП [73, 74].

## Заключение

Сегодня получены убедительные доказательства существенной негативной роли окислительного стресса в патогенезе практически всех современных заболеваний, а также установлены его многие молекулярно-клеточные механизмы. Окислительный стресс можно трактовать как каскадно протекающий и неконтролируемый процесс образования в клетках эндогенных свободных радикалов или избыточного поступления их извне (экзогенные свободные радикалы), приводящий к быстрому истощению и декомпенсации клеточных механизмов антиоксидантной системы защиты, что сопровождается патологическими клеточными реакциями. В самом общем виде они сводятся к резкому усилению процессов ПОЛ мембран всех клеток с накоплением в ней промежуточных и окончательных продуктов ПОЛ. Они сдвигают рН-баланс внутренней среды клетки в кислую сторону (метаболический ацидоз), вызывают дестабилизацию мембран клеток (мембранопатию), приводят к нарушению синтеза сигнальных клеточных белковых молекул и утрате контроля над процессами клеточной саморегуляции и аутофагии. В этой ситуации основной «свободнорадикальный удар» приходится на митохондрии клеток, которые в таких условиях не способны к полноценному и адекватному выполнению ключевых функций – синтезу энергии и обезвреживанию свободных радикалов (детоксикации), образование которых при окислительном стрессе носит цепной и неконтролируемый характер. В силу напряженности клеточных реакций антиоксидативной направленности и большого расхода запасов антиоксидантных субстанций в клетке быстро развивается дефицит эндогенных антиоксидантных и антигипоксантных субстанций, что в отсутствие соответствующей коррекции может закончиться апоптозом.

Несмотря на почти 200-летнюю историю изучения, ХП по-прежнему привлекает внимание клиницистов и исследователей, поскольку многие аспекты его патогенеза до сих пор не до конца понятны, а результаты лечения – зачастую неудовлетворительны с точки зрения как нормализации клинико-лабораторных параметров заболевания, так и улучшения качества жизни пациентов с ХП. И сегодня свободнорадикальная теория позволяет объяснить многие механизмы патогенеза воспалительных заболеваний предстательной железы.

Особенности окислительно-восстановительного баланса при ХП продолжают активно изучаться в многочисленных клинико-экспериментальных исследованиях. Становится понятным, что независимо от природы этиологического фактора ХП (инфекционный или неинфекционный агент) важную роль на ранних стадиях заболевания играет окислительный стресс. Он негативно сказывается на метаболическом гомеостазе клеток предстательной железы, усиливая (часто уже без четкой связи с индуцировавшим хроническое воспаление агентом) анатомические потери и функциональные дефициты органа.

При лечении ХП урологи сталкиваются с целым рядом сложных клинических задач. В частности, с необходимостью обеспечить как можно более длительный период клинико-лабораторной ремиссии, а еще лучше максимально восстановить все функции, утраченные в ходе длительного хронического воспалительного процесса независимо от его этиологии, то есть излечить больного, что в настоящее время пока представляется нереальным. Но это не означает, что от этой цели необходимо отказаться вовсе. Сегодня, когда доказана роль механизмов окислительного стресса при любой форме

урологическая

ХП, следует как активнее внедрять в рутинную клиническую практику методы оценки оксидативного статуса пациентов в целом и предстательной железы в частности, так и шире проводить антиоксидантное сопровождение фармакотерапии заболевания.

Для решения этой сложной клинической задачи на текущий момент, кажется, есть все условия. На рынке имеется большой класс препаратов с установленным антиоксидантным механизмом действия. При условии правильной предварительной

оценки уровня и характера оксидативных нарушений в предстательной железе и применении фармакотерапевтических агентов с высоким уровнем доказательности в подавляющем большинстве случаев их прием позволяет защитить клетки предстательной железы от дополнительного свободнорадикального окисления (в том числе в связи с проводимой терапией, например, антибиотиками).

Однако нужно констатировать, что пока антиоксидантная терапия недостаточно широко используется при лечении боль-

ных ХП. Кроме того, не так уж много антиоксидантов, которые эффективно проникают в предстательную железу в условиях ее воспаления. Но именно антиоксиданты, усиленные необходимыми микронутриентами (витаминами и микроэлементами), по нашему мнению, обеспечивают нормальный физиологический уровень протекания всех окислительно-восстановительных процессов в клетке, что позволяет эффективно управлять ключевыми звеньями негативного влияния окислительного стресса при ХП. ☺

### Литература

1. Урология. Национальное руководство / под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Простатит / под ред. П.А. Щеплева. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
3. McNaughton Collins M., Barry M.J. Epidemiology of chronic prostatitis // *Curr. Opin. Urol.* 1998. Vol. 8. № 1. P. 33–37.
4. Wagenlehner F.M., Schneider H., Weidner W. Prostatitis syndrome // *Urologe A.* 2007. Vol. 46. № 2. P. 185–196.
5. Кульчаев Е.В., Неймарк А.И. Простатит. Диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
6. Engeler D., Baranowski A.P., Borovicka J. et al. Guidelines on chronic pelvic pain. European Association of Urology, 2018.
7. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund Johansen T.E. et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology, 2018.
8. Mehk A., Hellström P., Lukkarinen O. et al. Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population-based cross-sectional study // *BJU Int.* 2000. Vol. 86. № 4. P. 443–448.
9. Nickel J.C., Weidner W. Chronic prostatitis: current concepts and antimicrobial therapy // *Infect. Urol.* 2000. Vol. 13. № 5a. P. 22–28.
10. Белоусов И.И. Диагностика и лечение невоспалительной формы хронического абактериального простатита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону, 2014.
11. Тюзиков И.А., Иванов А.П. Абактериальный синдром хронической тазовой боли у мужчин как мультидисциплинарная проблема // *Фундаментальные исследования.* 2012. № 1. С. 121–124.
12. Тюзиков И.А. Взаимосвязь системных факторов в патогенезе синдрома хронической тазовой боли у мужчин // *Урология.* 2012. № 6. С. 48–51.
13. Roumeguère T., Sfeir J., El Rassy E. et al. Oxidative stress and prostatic diseases // *Mol. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 7. № 5. P. 723–728.
14. Polackwich A.S., Shoskes D.A. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016. Vol. 19. № 2. P. 132–138.
15. Wang L.L., Huang Y.H., Yan C.Y. et al. N-acetylcysteine ameliorates prostatitis via miR-141 regulating Keap1/Nrf2 signaling // *Inflammation.* 2016. Vol. 39. № 2. P. 938–947.
16. Pontari M.A., Ruggieri M.R. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // *J. Urol.* 2004. Vol. 172. № 3. P. 839–845.
17. Vaz C.V., Marques R., Maia C.J., Socorro S. Aging-associated changes in oxidative stress, cell proliferation, and apoptosis are prevented in the prostate of transgenic rats overexpressing regucalcin // *Transl. Res.* 2015. Vol. 166. № 6. P. 693–705.
18. Chen C.S., Chang P.J., Lin W.Y. et al. Evidences of the inflammasome pathway in chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome in an animal model // *Prostate.* 2013. Vol. 73. № 4. P. 391–397.
19. Bostwick D.G., de la Roza G., Dundore P. et al. Intraepithelial and stromal lymphocytes in the normal human prostate // *Prostate.* 2003. Vol. 55. № 3. P. 187–193.
20. Motrich R.D., Maccioni M., Molina R. et al. Reduced semen quality in chronic prostatitis patients that have cellular autoimmune response to prostate antigens // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. № 9. P. 2567–2572.
21. Kullisaar T., Türk S., Punab M., Mändar R. Oxidative stress – cause or consequence of male genital tract disorders? // *Prostate.* 2012. Vol. 72. № 9. P. 977–983.
22. Кутлуев М.М. Состояние процессов свободнорадикального окисления в ткани предстательной железы при простатите (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2011.
23. Plante M., de Lamirande E., Gagnon C. Reactive oxygen species released by activated neutrophils, but not by deficient spermatozoa, are sufficient to affect normal sperm motility // *Fertil. Steril.* 1994. Vol. 62. № 2. P. 387–393.
24. De Celis R., Pedron-Nuevo N., Feria-Velasco A. Toxicology of male reproduction in animals and humans // *Arch. Androl.* 1996. Vol. 37. № 3. P. 201–218.
25. Agarwal A., Sharma R.K., Desai N.R. et al. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility // *Urol.* 2009. Vol. 73. № 3. P. 461–469.

26. Tiseo B.C., Esteves S.C., Cocuzza M.S. Summary evidence on the effects of varicocele treatment to improve natural fertility in subfertile men // *Asian J. Androl.* 2016. Vol. 18. № 2. P. 239–245.
27. Божедомов В.А., Николаева М.А., Ушакова И.В. и др. Роль процессов свободно-радикального окисления в патогенезе мужского иммунного бесплодия // *Андрология и генитальная хирургия.* 2010. Т. 11. № 4. С. 62–66.
28. La Vignera S., Condorelli R.A., Vicari E. et al. Markers of semen inflammation: supplementary semen analysis? // *J. Reprod. Immunol.* 2013. Vol. 100. № 1. P. 2–10.
29. Кириленко Е.А., Оношко В.Ф. Окислительный стресс и мужская фертильность: современный взгляд на проблему // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2017. Т. 2. № 2. С. 102–108.
30. Кошмелев А.А., Хышиктуев Б.С., Терешков П.П. Некоторые параметры перекисного статуса спермоплазмы у мужчин с нарушением фертильности // *Забайкальский медицинский вестник.* 2012. № 1. С. 46–50.
31. Владимиров Ю.В., Проскурина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция // *Успехи биологической химии.* 2009. Т. 49. С. 341–349.
32. Мещанинов В.Н. Состояние перекисного окисления липидов системы крови в процессах возрастной инволюции организма и в условиях воздействия экстремальных факторов: дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург, 1999.
33. Bartosz G. Total antioxidant capacity // *Adv. Clin. Chem.* 2003. Vol. 37. P. 219–292.
34. Леонтьев И.Г. Системная энзимотерапия при комплексной лазеромагнитоэлектростимуляции предстательной железы у больных с хроническим уретрогенным простатитом // *Актуальные вопросы дерматовенерологии. Материалы ежегодной областной научно-практической конференции.* Тюмень, 2003. С. 23–25.
35. Зарубина И.В., Мокренко Е.В., Шабанов П.Д. Метаболические и противовоспалительные эффекты иммуномодуляторов Трекрезана и Полиоксидония при экспериментальном простатите у крыс // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2016. Т. 15. № 2. С. 15–21.
36. Голубчиков В.А., Ситников Н.В., Кочетов А.Г. и др. Оптимизация лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы с сопутствующим абактериальным хроническим простатитом (категория IIIa) // *Урология.* 2005. № 4. С. 9–12.
37. Новиков А.В. Использование фармакологических препаратов и методов антиоксидантной направленности у больных хроническим простатитом: дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
38. Orsilles M.A., Depiante-DePaoli M. Oxidative stress-related parameters in prostate of rats with experimental autoimmune prostatitis // *Prostate.* 1998. Vol. 34. № 4. P. 270–274.
39. Луцкий Д.Л., Махмудов Р.М., Луцкая А.М. Исследование эякулята и его компонентов в диагностике воспалительных заболеваний мужской репродуктивной системы: ферменты, простатосомы // *Проблемы репродукции.* 2011. Т. 17. № 3. С. 82–84.
40. Potts J.M., Pasqualotto F.F. Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis // *Andrologia.* 2003. Vol. 35. № 5. P. 304–308.
41. Condorelli R.A., Russo G.I., Calogero A.E. et al. Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis // *J. Endocrinol. Invest.* 2017. Vol. 40. № 11. P. 1209–1218.
42. Zhou J.F., Xiao W.Q., Zheng Y.C. et al. Increased oxidative stress and oxidative damage associated with chronic bacterial prostatitis // *Asian J. Androl.* 2006. Vol. 8. № 3. P. 317–323.
43. Dai C.F., Zhang Z.Z., Qi X.L. et al. Clinical and experimental study of treatment of nanmiqing capsule for chronic prostatitis // *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2002. Vol. 8. № 5. P. 379–382.
44. Xu S.B., Li S.W., Zheng X.M., Hu L.Q. Treatment of experimental chronic bacterial prostatitis with free-radical scavenger in rats // *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2005. Vol. 11. № 1. P. 47–49.
45. Antioxidants in andrology (trends in andrology and sexual medicine) / ed. by G. Balercia, L. Gandini, A. Lenzi, F. Lombardo. Switzerland: Springer, 2017.
46. Толпыгина О.А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (обзор) // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2012. № 2-2. С. 178–180.
47. Irvine D.S. Glutathione as a treatment for male infertility // *Rev. Reprod.* 1996. Vol. 1. № 1. P. 6–12.
48. Bornman M.S., du Toit D., Otto B. et al. Seminal carnitine, epididymal function and spermatozoal motility // *S. Afr. Med. J.* 1989. Vol. 75. № 1. P. 20–21.
49. Vicari E., La Vignera S., Calogero A.E. Antioxidant treatment with carnitines is effective in infertile patients with prostatic-vesiculo-epididymitis and elevated seminal leukocyte concentration after treatment with non-steroidal anti-inflammatory compounds // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 78. № 6. P. 1203–1208.
50. Ciftci H., Verit A., Savas M. et al. Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/antioxidant status // *Urology.* 2009. Vol. 74. № 1. P. 73–76.
51. Аронов Д.М. Что важно знать практическому врачу об убихиноне (коэнзиме Q10) // *РМЖ.* 2006. Т. 14. № 4. С. 223–230.
52. Медведев О.С., Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Шашиурин Д.А. Коэнзим Q10 в кардиологической практике: теоретические основы и результаты клинических исследований // *РМЖ.* 2009. Т. 17. № 18. С. 1177–1181.
53. Болдырев А.А. Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине. М.: МГУ, 1998.
54. Саяпина И.Ю., Целуйко С.С., Чередниченко О.А. Биологическая роль цинка в предстательной железе (молекулярные аспекты) // *Дальневосточный медицинский журнал.* 2015. № 2. С. 137–143.
55. Агаджанян Н.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. М.: Изд-во КМК, 2000.
56. Циммерманн М. Микроэлементы в медицине (по Бургерштайну). М.: Арнебия, 2006.
57. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: ОНИКС 21 век, 2004.
58. Tato Rocha R.E., Cárdenas Viedma E., Herrero Huerta E. Selenium: the physiopathological and clinical implications // *An. Med. Interna.* 1994. Vol. 11. № 9. P. 457–463.

59. Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике // Журнал АМН України. 2004. Т. 10. № 1. С. 340–352.
60. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // Украинский медицинский журнал. 2009. № 6. С. 56–62.
61. Алмакаева Л.Г., Литвинова Е.В. Аргинин и его применение в медицине и фармации // Лики Украины. 2001. № 1. С. 23–26.
62. Pyo K.H., Lee Y.W., Lee S.H. et al. Preventive effects of resveratrol-enriched extract of peanut sprout on bacteria- and estradiol-induced prostatitis in mice // Nat. Prod. Commun. 2017. Vol. 12. № 1. P. 73–78.
63. He Y., Zeng H., Yu Y. et al. Resveratrol improved the progression of chronic prostatitis via the downregulation of c-kit/SCF by activating Sirt1 // J. Agric. Food Chem. 2017. Vol. 65. № 28. P. 5668–5573.
64. He Y., Zeng H.Z., Yu Y. et al. Resveratrol improves prostate fibrosis during progression of urinary dysfunction in chronic prostatitis // Environ. Toxicol. Pharmacol. 2017. Vol. 54. P. 120–124.
65. Yu Y., Jiang J., He Y. et al. Resveratrol improves urinary dysfunction in rats with chronic prostatitis and suppresses the activity of the stem cell factor/c-Kit signaling pathway // Mol. Med. Rep. 2017. Vol. 16. № 2. P. 1395–1400.
66. Шух Е.В., Махова А.А. Витамины в клинической практике. М.: Практическая медицина, 2014.
67. Livera G., Rouiller-Fabre V., Durand P., Habert R. Multiple effects of retinoids on the development of Sertoli, germ, and Leydig cells of fetal and neonatal rat testis in culture // Biol. Reprod. 2000. Vol. 62. № 5. P. 1303–1314.
68. Duncan K.R., Suzuki Y.J. Vitamin E nicotinate // Antioxidants (Basel). 2017. Vol. 6. № 1. P. 20–28.
69. Reed L.J., Debusk B.G. A conjugate of alpha-lipoic acid required for oxidation of pyruvate and alpha-ketoglutarate by an Escherichia coli mutant // J. Biol. Chem. 1952. Vol. 199. № 2. P. 873–880.
70. Moura F.A., de Andrade K.Q., dos Santos J.C., Goulart M.O. Lipoic acid: its antioxidant and anti-inflammatory role and clinical applications // Curr. Top. Med. Chem. 2015. Vol. 15. № 5. P. 458–483.
71. Park S., Karunakaran U., Jeoung N.H. et al. Physiological effect and therapeutic application of alpha lipoic acid // Curr. Med. Chem. 2014. Vol. 21. № 32. P. 3636–3645.
72. Барабой В.А. «Альфа-липовая – дигидролиповая кислоты» – активная биоантиоксидантная и биорегуляторная система // Укр. біохім. журн. 2005. Т. 77. № 3. С. 20–26.
73. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Роль окислительного стресса в патогенезе андрологических заболеваний. Тиоктовая (альфа-липовая) кислота – новые грани фармакотерапевтических опций в современной андрологической практике // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 9. С. 20–37.
74. Можаяев И.И., Тюзиков И.А., Шорманов И.С. Роль невропатического компонента и современные возможности его патогенетической фармакологической коррекции при синдроме хронической тазовой боли (СХТБ) IIIВ категории у мужчин // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 34. С. 14–21.

### Antioxidant Maintenance for Pharmacotherapy of Chronic Prostatitis: Pathogenetic Feasibility and Effectiveness

O.I. Bratchikov, MD, PhD, Prof.<sup>1</sup>, I.A. Tyuzikov, PhD<sup>2</sup>, P.A. Dubonos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kursk State Medical University

<sup>2</sup> Medical Center ‘Tandem-Plus’, Yaroslavl

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

Currently, one of the most popular and evidence-based theories of aging and the pathogenesis of human diseases is the free-radical theory (the theory of oxidative stress), in which oxidative stress is considered as one of the key universal mechanisms of aging and pathogenesis of the vast majority of modern human diseases. Based on modern clinical and experimental studies, the review article addresses the general issues of the pathophysiology of oxidative stress and its role in the pathogenesis of chronic prostatitis. The pharmacological embodiment of the theory of oxidative stress has been the synthesis and introduction into clinical medical practice of an extensive group of antioxidant drugs, the list of which is currently constantly expanding. This is due to the fact that different antioxidants differ significantly from each other both in chemical structure and in functional load and the point of application of effects. In this regard, in various fields of medicine, a specific arsenal of the most studied and effective antioxidants from the point of view of evidence-based medicine and pharmacology have formed to date. In urology, its own pharmacological base of antioxidants is also formed taking into account the specific pathogenesis of urological diseases, including chronic prostatitis. In this regard, the article provides a more detailed overview of modern antioxidants, promising from the point of view of the use of chronic prostatitis in complex pharmacotherapy, as well as an analysis of the available evidence on their effectiveness. Based on an analysis of the available literature that reflects the essential role of oxidative stress in the pathogenesis of chronic prostatitis, it is concluded that the additional use of antioxidant therapy for chronic prostatitis is advisable and effective in order to increase the effectiveness of existing pharmacotherapy methods for this disease.

**Key words:** chronic prostatitis, oxidative stress, reactive oxygen species, lipid peroxidation, antioxidant defense system, antioxidants

# Новый способ фармакологической защиты ренальной ткани

На сегодняшний день собранная в странах Европы статистика показывает ежегодное увеличение числа заболевших почечно-клеточным раком в среднем на 2%. Предпочтительным способом лечения локализованных форм рака почки, согласно рекомендациям EAU, является органосохраняющая операция, однако выполнение резекции требует обескровливания почки, что сопряжено с повреждающим действием гипоксии и реоксигенации, необходимостью нефропротекторных мероприятий. В поиске методов защиты почки перспективным направлением представляется использование натрия фумарата, экзогенное введение которого позволяет пополнять пул субстратов сукцинатаксидазного звена цикла Кребса и увеличивать за этот счет образование АТФ в течение определенного промежутка времени.



С целью экспериментального изучения нефропротекторной активности (НФ) на модели тепловой ишемии почки (ТИП) в период с марта 2015 по февраль 2017 г. было проведено следующее исследование. Нами было реализовано 360 опытов на кроликах-самцах массой  $2,6 \pm 0,3$  кг, разделенных на 10 групп. В группы №1 и №2 вошли интактные и ложнооперированные особи. Модель 30-минутной ТИП создавали в группах №3, №5, №7, №9, 60-минутной – в группах №4, №6, №8, №10. В группах №3 и №4 медикаментозная нефропротекция не применялась. Перед началом опыта вводили: 15% водный раствор НФ в группах №5 и №6, лазикс – в группах №7 и №8, маннитол – в группах №9 и №10. Всем животным выполняли электронную микроскопию ткани почки, оценивали содержание в сыворотке крови NGAL, ТБК-РП, ЛДГ, креатинина. Данные считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Результаты исследования показали, что у всех животных в первые 72 часа после постановки опыта в десятки раз, пикообразно, возрастал уровень s-NGAL: после некорректированной 30- и 60-минутной ТИП – в 10 и 30 раз, на фоне действия НФ – в 5 и 11 раз, лазикса – в 7 и 18 раз, маннитола – в 9 и 25 раз. Уровни ТБК-РП ПОЛ и ЛДГ постоянно увеличивались до максимума на третий день. Содержание креатинина в первые 72 часа не изменялось вовсе. Данные электронной микроскопии также подтвердили высокое качество фармакологической защиты почки при использовании НФ и меньшую эффективность лазикса и маннитола в рассматриваемой ситуации.

По итогам исследования мы наблюдаем, что НФ в условиях экспериментальной ТИП успешно защищает и стимулирует эффекторные структуры ренальной ткани, соответственно клиническое изучение нефропротекторных возможностей НФ представляется в настоящее время теоретически и экспериментально оправданным.

**Дорогие коллеги!**  
Приглашаем вас принять участие в юбилейной междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием

**«Городской центр эндоскопической урологии и новых технологий. Нам 10 лет»**

**25-26 октября 2019 г., г. Санкт-Петербург**

Пироговская набережная, 5/2, CITYTEL отель «Санкт-Петербург»

Участие для врачей бесплатное, регистрация, и подробная информация на сайте [www.endourocenter-meeting.ru](http://www.endourocenter-meeting.ru)

реклама

meeting  
**endoUROcenter**





## Всероссийская конференция «ОНКОЛОГИЯ БУДУЩЕГО»

**10–11 октября 2019 г.**

Место проведения:

**Санкт-Петербург, ул. Стартовая, д. 6А, отель Crowne Plaza Airport**

Приглашаем принять участие во Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Онкология будущего».

Обмен опытом между специалистами различных профилей о современных методах диагностики и лечения, совместное углубленное изучение сложных клинических случаев при участии ведущих специалистов отечественной и зарубежной онкологии позволят получить неоценимый опыт для применения в повседневной практике.

Скрининг, вопросы ранней диагностики, малоинвазивная и интервенционная хирургия, инновационные методы лекарственной и лучевой терапии, эндоскопическая онкология, лечение осложнений от основных методов лечения, мультидисциплинарный подход и организационно-правовые аспекты, регулирующие деятельность онкологии в Санкт-Петербурге, – перечень тем, которые будут обсуждаться в рамках конференции.

Объективность, преемственность и компетентность – фундамент, на котором держится современная онкология.

Подробнее узнать о конференции и зарегистрироваться можно на сайте:

**<http://oncology.spb.ru/>**

3–4 октября 2019 года

# IX Межрегиональный форум дерматовенерологов и косметологов

2019

Здание Правительства Москвы

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

## Форум проводится под патронатом:

- Правительства Москвы
- Департамента здравоохранения города Москвы

## Организаторы:

- Национальный альянс дерматологов и косметологов
- Кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
- Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ
- Некоммерческое партнерство «Междисциплинарный медицинский альянс» (МДМА)

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»  
г. Москва, Обручева, 30/1, стр.2  
телефоны +7 (495) 419-08-68,  
+7 (495) 722-64-20

[info@kstinterforum.ru](mailto:info@kstinterforum.ru)

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

Официальный сайт форума –  
<http://www.mosderma.ru/>






## Основные направления:

- Организационно-правовые вопросы оказания помощи по профилю «дерматовенерология» и «косметология» в Москве: стратегия развития здравоохранения и совершенствование нормативной базы
- Фундаментальные исследования в дерматовенерологии
- Новое в диагностике, лечении и профилактике заболеваний кожи
- Аллергология и иммунология
- Современные тенденции диагностики, лечения и профилактики инфекций, передаваемых половым путем
- Клиническая и лабораторная микология
- Детская дерматология
- Трихология: актуальные вопросы диагностики, терапии и реабилитации
- Дерматоонкология
- Эстетическая медицина: техники, протоколы, технологии
- Комбинированные и сочетанные методы в косметологии: контурная инъекционная пластика, ботулинотерапия, мезотерапия, пилинги, PRP, тредлифтинг
- Лазеро- и фототерапия в дерматологии и косметологии

# Минолексин®

Капсулы 100 мг. Миноциклин

- ① **Единственный зарегистрированный** в РФ препарат миноциклина<sup>2</sup>
-  **Превосходит другие тетрациклины** по степени антимикробного эффекта<sup>1</sup>
-  **Имеет низкую частоту** развития резистентности<sup>1</sup>
-  **Создает высокие концентрации** действующего вещества в органах и тканях<sup>1</sup>



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Минолексин 100 мг.

Минолексин®. Регистрационный номер: ЛП001666-190517.

Международное непатентованное или группировочное название: миноциклин.

Торговое наименование: Минолексин®. Лекарственная форма: капсулы.

**Состав:** действующее вещество — миноциклина гидрохлорида дигидрат (в пересчете на миноциклин) — 50 мг или 100 мг. **Фармакологическая группа:** антибиотик — тетрациклин. **Код АТХ:** J01AA08. **Показания к применению:** миноциклина гидрохлорид применяется для лечения следующих заболеваний при условии чувствительности патогенных микроорганизмов: негонорейный уретрит, инфекции канала шейки матки и заднего прохода у взрослых и др. Для предотвращения возникновения резистентности применение миноциклина рекомендуется в соответствии с результатами лабораторных исследований, включая серотипирование и определение чувствительности возбудителей. По этой же причине не рекомендуется использование миноциклина в профилактических целях в случае высокого риска заболевания менингококковым менингитом. **Противопоказания:** гиперчувствительность к миноциклину, тетрациклинам и другим компонентам препарата; порфирия; тяжелая печеночная и почечная недостаточность; лейкопения; беременность; грудное вскармливание; системная красная волчанка; детский возраст до 8 лет (период развития зубов); одновременный прием с изотретиноином; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Способ применения и дозы:** максимальная суточная доза не должна превышать 400 мг. Инфекции мочеполовой системы и антогенитальной области, вызванные хламидиями и уреаплазмами: 100 мг (1 капсула по 100 мг или 2 капсулы по 50 мг) каждые 12 часов в течение 7–10 дней. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин в острой стадии: 100 мг (1 капсула по 100 мг или 2 капсулы по 50 мг) каждые 12 часов, иногда в сочетании с цефалоспорином. Первичный сифилис у пациентов с повышенной чувствительностью к пенициллинам: 100 мг (1 капсула по 100 мг или 2 капсулы по 50 мг) 2 раза в сутки в течение 10–15 дней. Гонорея: 100 мг (1 капсула по 100 мг или 2 капсулы по 50 мг) 2 раза в сутки в течение 4–5 дней, либо однократно 300 мг. Непосложненные гонорейные инфекции (исключая уретриты и аноректальные инфекции) у мужчин: начальная доза — 200 мг (2 капсулы по 100 мг или 4 капсулы по 50 мг), поддерживающая — 100 мг (1 капсула по 100 мг или 2 капсулы по 50 мг) через каждые 12 часов в течение как минимум 4 дней с последующей микробиологической оценкой выздоровления; через 2–3 дня после прекращения приема препарата. Непосложненный остроконечный уретрит у мужчин: 100 мг (1 капсула по 100 мг или 2 капсулы по 50 мг) каждые 12 часов в течение 5 дней. **Побочные действия:** со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, диарея, диспепсия. Со стороны мочеполовой системы: кандидозный вульвагинит, интерстициальный нефрит. Со стороны кожных покровов: сыпь, зуд, эритема, пигментация ногтей, кожный зуд, токсический эпидермальный некроз. Со стороны дыхательных путей: одышка, бронхоспазм, обострения астмы, пневмония. Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, артрит, ограничение подвижности и отеки суставов. Аллергические реакции: крапивница, ангионевротическая отечность, полиартралгия, анафилактические реакции (в т.ч. шок). Со стороны органов кровообращения: агранулоцитоз, гемолитическая анемия. Со стороны центральной нервной системы: судороги, головокружения, онемения.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / организация, принимающая претензии: АО «АВВА РУС», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, корп. 9. Тел./факс (495) 956-75-54. avva.com.ru

1. МИНОЛЕКСИН® В ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ. Снарская Е.С., Минакова М.Э. // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2014. — Т. 17. — № 4. — С. 58–64.

2. <http://girls.rosminzdrav.ru> от 23.03.2019.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Минолексин® ЛП001666 от 19.05.2017

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО  
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ К ПРЕПАРАТУ.

реклама

MIN/RU/082019/47