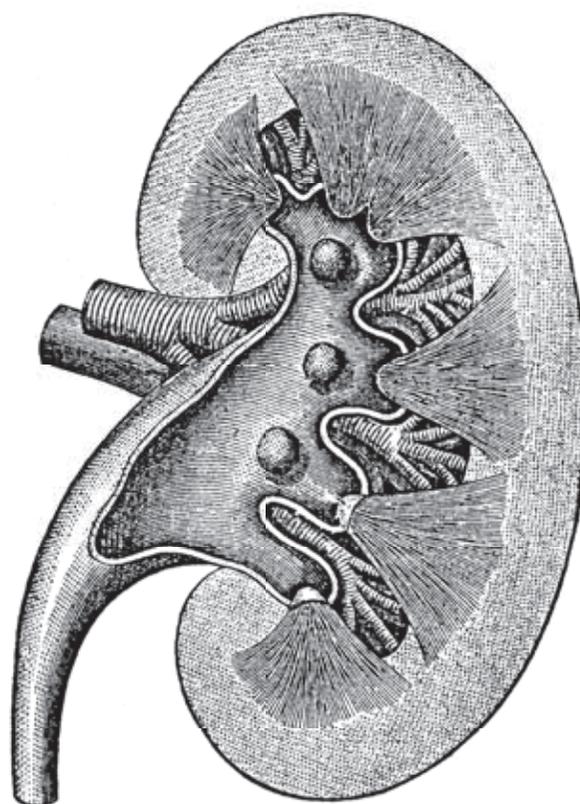
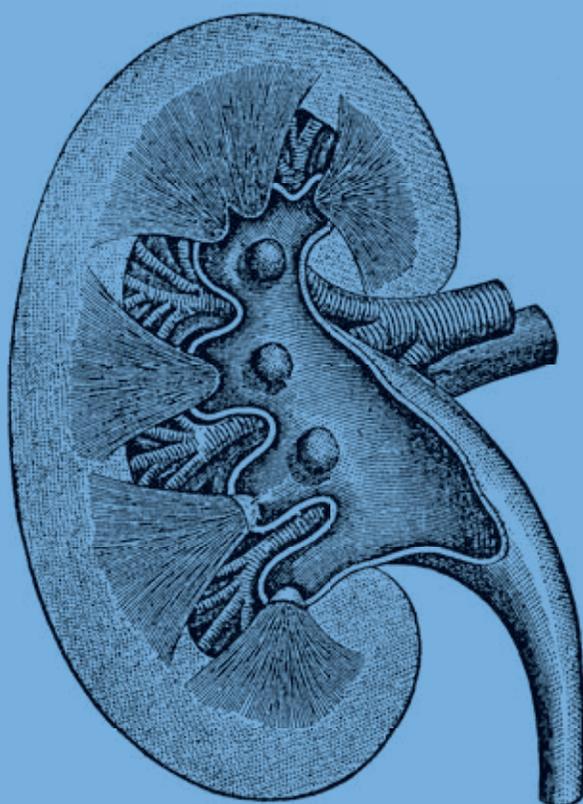


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **20** **ТОМ 16**
2020



УРОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ №2

Медикаментозная профилактика рецидивов посткоитального цистита

6

Симптомы нижних мочевых путей: влияние дефицита тестостерона

32

Физиологическая роль дегидроэпиандростерона в мужском организме

44



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

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

Эффективная фармакотерапия. 2020.
Том 16. № 20.
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. 2020.
Volume 16. Issue 20.
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, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЬИНА, 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. ОБУКHOVA,
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,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. 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. NEZNANOV,
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, Л. КРАЕВСКИЙ, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, 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, L. KRAYEVSKY, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN, 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.

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

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

Содержание

Клинические исследования

- А.Ю. ЦУКАНОВ, А.А. МИРЗАКАДИЕВ
Прекоитальная профилактика острого цистита,
связанного с половым актом 6
- Я.В. ЯКОВЕЦ, А.И. НЕЙМАРК
Формирующаяся доброкачественная гиперплазия
предстательной железы: тактика ведения больных 12
- Е.А. ЕФРЕМОВ, Ю.В. КАСТРИКИН,
А.С. КОЗДОБА, А.О. БУТОВ, Т.А. ЕДОЯН
Оценка информативности диагностических методов
в определении этиологии эректильной дисфункции 16
- И.Ю. ТОРШИН, А.Н. ГАЛУСТЯН, М.И. ИВАНОВА,
А.К. ХАДЖИДИС, О.А. ГРОМОВА
Хемомикробиомный анализ синергизма D-маннозы
и D-фруктозы в сравнении с другими метаболитами 22

Лекции для врачей

- И.А. ТЮЗИКОВ
Патогенетические механизмы влияния дефицита
тестостерона на симптомы нижних мочевых
путей у мужчин 32
- И.А. ТЮЗИКОВ
Дегидроэпиандростерон у мужчин:
потенциальные физиологические эффекты
с позиции доказательной медицины 44

Contents

Clinical Studies

- A.Yu. TSUKANOV, A.A. MIRZAKADIYEV
Precoital Prevention of Acute Cystitis Associated
with Sexual Intercourse 6
- Ya.V. YAKOVETS, A.I. NEYMARK
Developing Benign Prostatic Hyperplasia:
Tactics of Management of Patients 12
- Ye.A. YEFREMOV, Yu.V. KASTRIKIN,
A.S. KOZDOBA, A.O. BUTOV, T.A. YEDOYAN
Evaluation of Diagnostic Methods Informativity
in the Determination of the Etiology of Erectile Dysfunction 16
- I.Yu. TORSHIN, A.N. GALUSTYAN, M.I. IVANOVA,
A.K. KHADZHIDIS, O.A. GROMOVA
Chemomicrobiome Analysis of Synergism of D-mannose
and D-fructose in Comparison with Other Metabiotics 22

Clinical Lectures

- I.A. TYUZIKOV
Pathogenetic Mechanisms of Influence
of Testosterone Deficiency on Lower Urinary Tract
Symptoms in Men 32
- I.A. TYUZIKOV
Dehydroepiandrosterone in Men:
a Potential Physiological Effects from the Standpoint
of Evidence-Based Medicine 44



XX КАЗАНЬ КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

23-25 сентября 2020

Организаторы



При поддержке



ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- ◆ Онкоурология
- ◆ Инновации в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний
- ◆ Новые технологии в урологии и онкоурологии
- ◆ Новообразования органов мочеполовой системы в сочетании с МКБ, ДГПЖ и другими урологическими заболеваниями
- ◆ Достижения лекарственной терапии в урологии и онкоурологии
- ◆ Инновации в реконструктивной и пластической хирургии в урологии
- ◆ Искусственный интеллект в медицине
- ◆ Робот-ассистированная хирургия в онкоурологии
- ◆ Клеточные технологии в урологии
- ◆ Диагностика и лечение МКБ
- ◆ Основные пути развития современной урологии

WWW.CONGRESS-ROU.RU





Прекоитальная профилактика острого цистита, связанного с половым актом

А.Ю. Цуканов, д.м.н., проф., А.А. Мирзакадиев

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

Для цитирования: Цуканов А.Ю., Мирзакадиев А.А. Прекоитальная профилактика острого цистита, связанного с половым актом // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 20. С. 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-20-6-10

Актуальность. Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) – распространенное заболевание у женщин, склонное к рецидивированию. Посткоитальный цистит составляет до 60% случаев рецидивирующих ИМП. Сохраняющаяся высокая частота такого варианта течения цистита обуславливает необходимость поиска новых подходов к профилактике ИМП.

Цель исследования: изучить эффективность предварительного приема D-маннозы для профилактики развития посткоитального цистита.

Материал и методы. В исследование включено 39 женщин (средний возраст 26,4 года), у которых не менее половины эпизодов цистита связаны с половым актом (ПА). На первом этапе (первые пять ПА) пациентки должны были следовать общим рекомендациям по гигиене. На втором этапе (последующие пять ПА) они дополнительно принимали D-маннозу (Цистэль, две капсулы) за 30 минут до коитуса. На обоих этапах после ПА пациентки делали общий анализ мочи (тест-полоски), при наличии отклонений в моче – посев мочи, брали общий гинекологический мазок, а также заполняли опросник симптомов острого цистита (acute cystitis symptom score – ACSS). При появлении симптомов ИМП пациентки досрочно завершали этап и проходили лечение согласно рекомендациям Российского общества урологов.

Результаты. Оценено состояние пациенток после 109 ПА на первом этапе и 182 ПА на втором этапе. Цистит чаще развивался на первом этапе – 33 случая против 12 ($p = 0,0083$). При сравнении данных первого и второго этапов обнаружены отклонения в уровне лейкоцитов (включая «следы» белка) – 90 случаев против 84 ($p = 0,002$), наличии нитритов – 62 против 68 ($p = 0,049$), степени бактериурии – 3,34 против 1,59 ($p < 0,001$), общем гинекологическом мазке – 59 случаев против 91 ($p = 0,701$). Кроме того, выявлены различия в общем балле по блоку Turical шкалы ACSS – 5,36 против 1,56 ($p < 0,001$) и блоку Quality of life – 2,94 против 1,67 ($p < 0,001$). Таким образом, изменения в общем анализе мочи при бактериологическом исследовании и, как следствие, клиническая манифестация цистита на втором этапе наблюдались значительно реже, что привело к увеличению количества ПА при неизменном гинекологическом статусе.

Выводы. Прием D-маннозы перед ПА статистически значимо уменьшает долю случаев бактериурии, лейкоцитурии и, как следствие, дизурии и количества эпизодов рецидива цистита.

Ключевые слова: посткоитальный цистит, рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей, неантибактериальная профилактика, D-манноза

Актуальность

Инфекцией мочевыводящих путей (ИМП) страдают женщины всех возрастов. Каждая третья к 24 годам имеет опыт клинически значимого эпизода ИМП, и более 50% женщин переносит хотя бы один такой эпизод в течение жизни [1]. В данной работе

сделан акцент на инфекции нижних мочевыводящих путей (ИНМП) – цистите.

Актуальность проблемы обусловлена склонностью ИМП к частому рецидивированию [2–4]: в течение полугода после ИМП у 27% пациенток случается рецидив, а у 3% – два реци-

дива [1]. Такое течение заболевания становится возможным в силу двух вероятных причин: недостаточное лечебное воздействие (персистенция инфекта) или реинфекция. Зачастую бывает трудно разделить эти два фактора, особенно когда выделяется один и тот же микроорганизм.



ИМП чаще всего вызываются бактериями, обитающими во влагалище или толстой кишке [1, 3, 5].

Биологические и генетические факторы, повышающие вероятность возникновения эпизода ИМП, описаны достаточно давно и не вызывают сомнения [6, 7]. Можно выделить такие факторы вирулентности, как адгезины (Р-фимбрии, манноз-резистентные адгезины I типа), гемолизин, К-капсула [8]. По мнению некоторых авторов, значимую роль в рецидивировании ИНМП играют анатомические и физиологические изменения. К примеру расстояние между уретрой и анусом обратно пропорционально риску развития эпизода цистита. При этом длина уретры и параметры мочеиспускания не влияют на факт возникновения нового эпизода [9, 10].

К числу наиболее обсуждаемых мер профилактики посткоитального острого цистита относится интимная гигиена [10, 11]. D. Scholes и соавт. в исследовании по типу «случай – контроль» с помощью мультивариационного анализа установили, что частота половой жизни у молодых женщин – сильный фактор риска ИМП [12]. В ходе проведенных исследований не удалось подтвердить статистически значимого влияния на риск развития ИМП пре- или посткоитального мочеиспускания, частоты мочеиспусканий, отложенного мочеиспускания, способа обработки промежности при гигиенических процедурах, приема душа, а также докоитальной интимной гигиены мужчины. Однако несмотря на то что эффективность описанных мер не доказана, отсутствие негативного эффекта от их применения привело к тому, что они регулярно упоминаются как рекомендуемые к использованию [9, 12].

Среди известных веществ, демонстрирующих положительный эффект при ИНМП, следует выделить D-маннозу – природный сахар (вариант гексоз). Рецепторы маннозы – компонент защитного мукополисахаридного слоя уротелия. Блокируя взаимодействие фимбрий бактериальной клетки с эндотелием, манноза препятствует адгезии бактерий к слизистой оболочке и их колонизации. Образованный комплекс «манноза – *Escherichia coli*» «смыва-

ется» током мочи [13, 14]. В рандомизированном плацебоконтролируемом неослепленном клиническом исследовании ежедневный прием 2 г D-маннозы с целью профилактики ИМП был эффективнее плацебо и сопоставим по результату с приемом 50 мг нитрофурантоина [15].

Цель исследования

Изучить эффективность предварительного приема D-маннозы для профилактики развития посткоитального цистита.

Материал и методы

В исследовании участвовало 39 женщин фертильного возраста (в среднем – 26,4 года).

Предварительно пациентки прошли обследование (общий анализ мочи, общий гинекологический мазок, посев мочи и отделяемого влагалища, обследование методом полимеразной цепной реакции на инфекции, передаваемые половым путем), осмотр гинекологом и проверку на соответствие критериям включения/исключения. В исследование включались пациентки с указанием на документированные эпизоды ИНМП в анамнезе, не менее половины которых были связаны с половым актом (ПА).

Критериями исключения были:

- несанированные очаги инфекции урологической и гинекологической сфер;
- недержание мочи;
- вагинализация уретры;
- хронические соматические заболевания, требующие контроля их течения;
- невозможность ведения регулярной половой жизни;
- смена полового партнера;
- инфекции, передаваемые половым путем.

На первом этапе исследования (первые пять ПА) женщины должны были следовать общим рекомендациям по гигиене. На втором этапе (последующие пять ПА) они дополнительно принимали D-маннозу (Цистэль, 2 капсулы по 550 мг) за 30 минут до ПА.

После каждого ПА на обоих этапах пациентки выполняли общий анализ мочи (тест-полоски) и при наличии отклонений в моче – посев мочи, а также

брали общий гинекологический мазок. Кроме того, в течение 12 часов после каждого ПА участницы заполняли опросник симптомов острого цистита (acute cystitis symptom score – ACSS) [16]. При появлении симптомов ИНМП женщины досрочно завершали этап исследования и проходили лечение согласно рекомендациям Российского общества урологов [2].

Результаты

Оценено состояние пациенток в общей сложности после 109 ПА на первом этапе и 182 ПА на втором. Таким образом, на втором этапе шанс у женщин вести половую жизнь, не прерываемую эпизодами цистита, был выше ($\chi^2 = 4,029$, $p = 0,045$). Цистит развился на первом этапе у 33 пациенток, а на втором – только у 12 ($\chi^2 = 6,401$, $p = 0,012$).

В связи с тем что механизм действия маннозы подразумевает блокирование фимбрий бактерий, особый интерес представляют результаты бактериологического исследования. Посев мочи выполняли специально по расширенным показаниям (при выявлении на общем анализе мочи нитритов или даже «следов» белка) вне зависимости от самочувствия пациентки и ее оценочного суждения о рецидиве цистита (табл. 1). Посев мочи чаще проводился на первом этапе – 87,2 против 57,1% случаев. Таким образом, можно констатировать, что воспалительная реакция нижних мочевыводящих путей после ПА на втором этапе была гораздо менее выраженной ($\chi^2 = 5,141$, $p = 0,024$). При этом интересно, что на первом этапе доля положительных результатов (обнаружение любой концентрации бактерий) составляла 96,8% от количества выполненных посевов и 84,4% от количества ПА, а на втором этапе – 59,6 и 34,1% соответственно ($\chi^2 = 20,190$, $p < 0,001$). Сравнение доли результатов с концентрацией микроорганизмов $\geq 10^3$ и $\geq 10^5$ КОЕ/мл – в обоих случаях также было в пользу второго этапа ($p < 0,001$). Средняя степень концентрации микроорганизмов в целом на втором этапе была значительно ниже – 1,59 против 3,34 ($p < 0,001$). В случае развития клинической картины цистита этот



показатель статистически не различался – 5,08 против 5,42 ($p = 0,27$). В исследовании также оценивались последствия бактериальной персистенции в уретре и мочевом пузыре после ПА. В целом, случаев с любой степенью отклонений по уровню лейкоцитов в моче на первом этапе было почти в два раза больше, чем на втором, – 84,4 против 46,2% ($\chi^2 = 9,819$, $p = 0,002$). Если не учитывать результат «следы», то разница на этапах будет еще более значительная – 60,4 против 8,2% ($\chi^2 = 47,348$, $p < 0,001$).

Важно отметить, что имевшие место различия в данных лабораторных исследований мочи наблюдались при неизменном состоянии половых путей по результатам общего гинекологического мазка после ПА. Отклонения в нем при микроскопии материала со слизистой влагалища и/или шейки матки встретились на первом этапе в 59 (54,1%) случаях, на втором – в 91 (50,0%) случае ($\chi^2 = 0,148$, $p = 0,701$). Еще более показательным, что лейкоцитарная реакция слизистого слоя уретры

также выявлялась в сопоставимом количестве случаев на обоих этапах – 90 (82,6%) и 127 (69,8%) соответственно ($\chi^2 = 0,842$, $p = 0,359$). Была также проанализирована степень выраженности симптомов и качества жизни в целом на каждом этапе и отдельно при развитии эпизода цистита после ПА по опроснику ACSS (табл. 2). Оценка по блоку Turical на этапах значительно отличалась. Так, на втором этапе пациентки чувствовали себя гораздо легче. Если средний балл на первом этапе составил 5,26, то на втором – всего 1,56 ($p < 0,001$). При оценке без учета нулевых результатов и случаев цистита – 2,79 против 1,52 балла ($p < 0,001$). Доля результатов «0 баллов» – 1,8 против 33,5% ($p < 0,001$). При развитии цистита различия были менее выражены – 11,30 против 9,17 балла, но носили характер статистически достоверных ($p < 0,001$). По блоку Quality of life данные по этапам были также в пользу предварительного приема D-маннозы: 2,94 против 0,67 балла ($p < 0,001$), даже при возникновении цистита – 6,39 против 5,33 балла (результаты статистически значимы, $p = 0,03$).

Таблица 1. Посев мочи: данные лабораторных исследований

Показатель		Первый этап	Второй этап	Характеристики достоверности
Количество выполненных анализов		95	104	$\chi^2 = 5,141$ $p = 0,024$
Количество положительных результатов	всего	92	62	$\chi^2 = 20,190$ $p < 0,001$
	концентрация бактерий $\geq 10^3$ – 10^4 КОЕ/мл	55	20	$\chi^2 = 31,035$ $p < 0,001$
	концентрация бактерий $\geq 10^5$ КОЕ/мл	27	9	$\chi^2 = 18,588$ $p < 0,001$
Концентрация бактерий 1×10^5 КОЕ/мл	в среднем	3,34 95% ДИ 2,96–3,71	1,59 95% ДИ 1,26–1,92	$p < 0,001$
	при развитии цистита	5,42 95% ДИ 5,02–5,83	5,08 95% ДИ 4,45–5,72	$p = 0,27$
Количество случаев с повышением уровня лейкоцитов	всего	92	84	$\chi^2 = 9,819$ $p = 0,002$
	без результата «следы»	64	15	$\chi^2 = 47,348$ $p < 0,001$
Количество случаев с повышением уровня нитритов		62	68	$\chi^2 = 3,903$ $p = 0,049$

Таблица 2. Степень выраженности симптомов ИНМП и качество жизни по опроснику ACSS

Показатель	Первый этап	Второй этап	Уровень значимости
<i>Блок Turical</i>			
Общий балл	5,36 95% ДИ 4,55–6,18	1,56 95% ДИ 1,22–1,90	$p < 0,001$
Доля результатов «0 баллов»	1,8%	33,5%	$p < 0,001$
Общий балл без учета результатов «0 баллов» и случаев цистита	2,79 95% ДИ 2,52–3,07	1,52 95% ДИ 1,36–1,68	$p < 0,001$
Общий балл при развитии цистита	11,30 95% ДИ 10,65–11,96	9,17 95% ДИ 8,46–9,87	$p < 0,001$
<i>Блок Quality of life</i>			
Общий балл в среднем	2,94 95% ДИ 2,45–3,43	0,67 95% ДИ 0,46–0,88	$p < 0,001$
Общий балл при развитии цистита	6,39 95% ДИ 5,85–6,94	5,33 95% ДИ 4,65–6,01	$p = 0,03$

Обсуждение результатов

Рецидивирующее течение ИНМП у женщин, в том числе фертильного возраста, представляет собой значимую медико-социальную проблему [1, 2, 6]. Тем более что она касается не только физического состояния женщины, но и сексуальной жизни пары, репродуктивного здоровья. Этот вариант течения ИНМП весьма распространен: каждая десятая женщина страдает рецидивирующим циститом. Высокая частота рецидивов, как и неэффективность профилактики и проводимой терапии, обусловлена недостаточной изученностью причин, условий, механизмов развития ИНМП, отсутствием единых однозначно действенных рекомендаций по предотвращению этого заболевания. Особенно это актуально для посткоитального цистита [3, 6, 10]. При выборе тех или иных мер профилактики ИНМП необходимо соблюсти баланс между установленной эффективностью, нежелательными явлениями, выполнимостью реко-



мендуемых мер и комплаентностью. Примечательно, что без лечения 25–42% неосложненных ИМП у женщин купируются спонтанно, но у 40% женщин с дизурией цистит переходит в хроническую форму [3, 17]. Развитие пиелонефрита происходит лишь у 2% женщин с нелечеными ИМП [1, 5]. На выбор того или иного метода профилактики влияют длительность и тяжесть симптомов заболевания. Традиционно на начальном этапе профилактики пациентам даются общие рекомендации: адекватное потребление жидкости, сексуальная гигиена, нормализация массы тела и стратегии снижения объема остаточной мочи. Перечень методов широко варьируется и нередко зависит от уровня беспокойства больных, частоты рецидивов и тяжести заболевания [2, 9–12]. Схожие рекомендации были даны и участникам исследования на первом (контрольном) этапе. Целесообразно также принимать комбинации пробиотиков, препаратов для иммунопрофилактики, средств, в состав которых входят клюква и D-манноза [10, 15, 18]. Известен эффект взаимодействия бактериальной клетки с D-маннозой, основным стереоизомером маннозы, встречающимся в природе [19]. При колонизации уроэпителия бактериями с помощью фимбрий прикрепляются к «открытым» фрагментам полисахаридов, содержащих D-маннозу. Помещая в мочу дополнительно избыточное количество D-маннозы, можно добиться конкурентного при-

крепления бактерии к D-маннозе, растворенной в моче, а не расположенной в мукополисахаридном слое слизистой мочевого пузыря [20]. Профилактика антибактериальными и уроантисептическими препаратами включает в себя длительный курсовой прием низких доз антимикробных препаратов (конкретный препарат выбирается в зависимости от чувствительности микроорганизма к антибиотикам, их переносимости и предпочтений врача) [5, 15, 18]. Женщинам с рецидивирующим течением ИМП, связанным с половым актом, в качестве альтернативы может быть предложена посткоитальная терапия. Считается, что такой режим позволяет свести к минимуму возможные нежелательные эффекты при постоянном применении противомикробных препаратов перед ПА, поскольку не каждый ПА сопровождается циститом [5, 10, 13]. В данной работе была избрана иная стратегия – прием препарата перед ПА. Важно отметить, что исследуемое действующее вещество D-манноза (моносахарид, компонент многих полисахаридов и смешанных биополимеров растительного, животного и бактериального происхождения) представляет собой естественный метаболит и лишен потенциальных нежелательных эффектов за исключением индивидуальной непереносимости [13–15, 18, 20]. Реализованный подход в рамках дизайна исследования позволил снизить:

- количество поводов к выполнению посева мочи в 1,5 раза;
- долю положительных результатов посевов в 1,5 раза при уменьшении в 2 раза степени концентрации микроорганизмов;
- долю случаев выявления лейкоцитурии в 4 раза (результаты 1+, 2+, 3+ при анализе тест-полосками).

Благодаря этому частота эпизодов посткоитального цистита снизилась в 3 раза, а количество осуществленных ПА повысилось на 67%. Даже в случае возникновения эпизода ИНМП пациентки оценивали качество жизни на втором этапе на 16,5% выше, чем на первом (по ACSS). Важно подчеркнуть, что приведенные результаты получены у одних и тех же больных при неизменном гинекологическом статусе. В целом, рецидивирующие посткоитальные ИНМП относятся к труднокурабельным состояниям. Сложно дать единые рекомендации, поскольку в настоящее время существует огромный выбор действующих средств. Предлагаемый вариант прекоитального режима применения неантибактериального агента (D-маннозы) эффективно предупреждает развитие рецидивов цистита, связанного с ПА.

Выводы

Прием D-маннозы перед ПА статистически значимо уменьшает долю случаев бактериурии, лейкоцитурии и, как следствие, дизурии, а также количество эпизодов рецидива цистита. ☺

Литература

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // Am. J. Med. 2002. Vol. 113. Suppl. 1A. P. 5S–13S.
2. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: Медфорум, 2018.
3. Синякова Л.А., Штейнберг М.Л. Профилактика рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей: взгляд из прошлого в будущее // Урология. 2012. № 4. С. 83–87.
4. Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х., Слесаревская М.Н. Лечение и профилактика рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин // Урологические ведомости. 2019. Т. 9. № 2. С. 5–10.
5. Christiaens T.C., DeMeyere M., Verschraegen G. et al. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women // Br. J. Gen. Pract. 2002. Vol. 52. № 482. P. 729–734.
6. Pfau A., Sacks T. The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in premenopausal women with recurrent urinary tract infections // J. Urol. 1981. Vol. 126. № 5. P. 630–634.
7. Stamey T.A., Timothy M., Millar M. et al. Recurrent urinary infections in adult women. The role of introital enterobacteria // Calif. Med. 1971. Vol. 115. № 1. P. 1–19.
8. Johnson J.R. Virulence factors in Escherichia coli urinary tract infection // Clin. Microbiol. Rev. 1991. Vol. 4. № 1. P. 80–128.



9. Hooton T.M., Stapleton A.E., Roberts P.L. et al. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections // Clin. Infect. Dis. 1999. Vol. 29. № 6. P. 1600–1601.
10. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Хомяков В.Т., Бреусов А.А. Частота возникновения цистита в зависимости от вида контрацепции // Урология. 2013. № 1. С. 41–43.
11. Синякова Л.А. Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей – междисциплинарная проблема // Медицинский совет. 2014. № 9. С. 100–102.
12. Scholes D., Hooton T.M., Roberts P.L. et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women // J. Infect. Dis. 2000. Vol. 182. № 4. P. 1177–1182.
13. Wellens A., Garofalo C., Nguyen H. et al. Intervening with urinary tract infections using anti-adhesives based on the crystal structure of the FimH-oligomannose-3 complex // PLoS One. 2008. Vol. 3. № 4. ID e2040.
14. Martinez J.J., Mulvey M.A., Schilling J.D. et al. Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells // EMBO. J. 2000. Vol. 19. № 12. P. 2803–2812.
15. Kranjčec B., Papeš D., Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial // World J. Urol. 2014. Vol. 32. № 1. P. 79–84.
16. Alidjanov J.F., Abdulfattaev U.A., Makhsudov S.A. et al. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score // Urol. Int. 2014. Vol. 92. № 2. P. 230–236.
17. Falagas M.E., Kotsantis I.K., Vouloumanou E.K. et al. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials // J. Infect. 2009. Vol. 58. № 2. P. 91–102.
18. Bergamin P.A., Kiosoglous A.J. Non-surgical management of recurrent urinary tract infections in women // Transl. Androl. Urol. 2017. Vol. 6. Suppl. 2. P. S142–S152.
19. Справочник химика. Т. 2 / под ред. Б.П. Никольского. 3-е изд., испр. Л.: Химия, 1971.
20. Del Popolo G., Nelli F. Recurrent bacterial symptomatic cystitis: a pilot study on a new natural option for treatment // Arch. Ital. Urol. Androl. 2018. Vol. 90. № 2. P. 101–103.

Precoital Prevention of Acute Cystitis Associated with Sexual Intercourse

A.Yu. Tsukanov, PhD, Prof., A.A. Mirzakadiyev

Omsk State Medical University

Contact person: Anton Yu. Tsukanov, autt@mail.ru

Relevance. Urinary tract infection (UTI) is a common disease in women that is prone to relapse. Postcoital cystitis accounts for up to 60% of cases of recurrent UTIS. The continuing high frequency of this variant of cystitis makes it necessary to search for new approaches to UTI prevention.

Purpose: to study the effectiveness of pre-administration of D-mannose for the prevention of postcoital cystitis.

Material and methods. The study included 39 women (average age 26.4 years), in which at least half of cystitis episodes are associated with sexual intercourse (SI). In the first stage (the first five steps), the patients had to follow general hygiene recommendations. In the second stage (the next five SI), they also additionally took D-mannose (Cystelle, two capsules) 30 minutes before coitus. At both stages, after SI, the patients performed a general urine analysis (test strips), if there were abnormalities in the urine, a urine culture, a general gynecological smear, and also filled out Acute Cystitis Symptom Score (ACSS). When UTI symptoms appeared, the patients completed the stage ahead of schedule and were treated according to the recommendations of the Russian Society of Urologists.

Results. The condition of patients after 109 SI at the first stage and 182 SI at the second stage was assessed. Cystitis more often developed at the first stage – 33 cases versus 12 ($p = 0.0083$). When comparing the data of the first and second stages, deviations were found in the level of white blood cells (including ‘traces’ of protein) – 90 cases versus 84 ($p = 0.002$), the presence of nitrites – 62 versus 68 ($p = 0.049$), the degree of bacteriuria – 3.34 versus 1.59 ($p < 0.001$), the general gynecological smear – 59 cases versus 91 ($p = 0.701$). In addition, differences were found in the total score for the Typical block of the ACSS – 5.36 versus 1.56 ($p < 0.001$) and the Quality of Life block – 2.94 versus 1.67 ($p < 0.001$). Thus, changes in the general analysis of urine during bacteriological research and, as a result, the clinical manifestation of cystitis at the second stage were observed much less frequently, which led to an increase in the number of SI while maintaining the gynecological status unchanged.

Conclusions. Taking D-mannose before SI statistically significantly reduces the proportion of cases of bacteriuria, leukocyturia and, as a result, dysuria and the number of episodes of cystitis recurrence.

Key words: postcoital cystitis, recurrent lower urinary tract infection, non-antibiotic prevention, D-mannose

ЦИСТЭЛЬ®



защита от инфекций мочевыводящих путей^{1, 2}



Комплексное антиадгезивное
и уросептическое действие³



Избирательное действие на инфекционные
агенты цистита в мочевыводящих путях^{4,5}



Опыт применения в России с 2016 года⁶



Реклама

1) Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. World J Urol. 2014;32(1):79-84. doi:10.1007/s00345-013-1091-6

2) Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, Bertolet MH, Lowder JL, Sutcliffe S. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Jun 1]. Am J Obstet Gynecol. 2020;S0002-9378(20)30604-9. doi:10.1016/j.ajog.2020.05.048

3) Инструкция по применению биологически активной добавки к пище Цистэль® Cystelle.

4) Domenici L, Monti M, Bracchi C, et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(13):2920-2925.

5) Marcon J, Schubert S, Stief CG, Magistro G. In vitro efficacy of phytotherapeutics suggested for prevention and therapy of urinary tract infections. Infection. 2019;47(6):937-944. doi:10.1007/s15010-019-01315-4

6) <https://www.sgeotar.ru/tsistel-14985.html>



Формирующаяся доброкачественная гиперплазия предстательной железы: тактика ведения больных

Я.В. Яковец, к.м.н., А.И. Неймарк, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ярослава Валерьевна Яковец, yuakovec@mail.ru

Для цитирования: Яковец Я.В., Неймарк А.И. Формирующаяся доброкачественная гиперплазия предстательной железы: тактика ведения больных // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 20. С. 12–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-20-12-14

Приведены результаты исследования, в котором оценивалась целесообразность назначения терапии на стадии формирующейся доброкачественной гиперплазии предстательной железы, когда объем предстательной железы не превышает так называемую возрастную норму. Оптимально подобранное лечение, в частности применение селективного альфа-1-адреноблокатора, вместо динамического наблюдения позволило добиться стойких результатов и тем самым улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, альфа-1-адреноблокаторы, силодозин

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – одно из наиболее распространенных заболеваний мужчин пожилого возраста [1–5]. Патоморфологические критерии диагностики ДГПЖ достаточно специфичны. Клинически эта патология проявляется не так отчетливо, особенно на стадии формирования, когда динамический компонент выражен незначительно, но уже негативно влияет на качество жизни [6, 7]. Силодозин – высокоселективный конкурентный антагонист альфа-1А-адренорецепторов, которые в основном расположены в предстательной железе, тканях дна и шейки мочевого пузыря, простатической части мочеиспускательного канала. Блокада альфа-1А-адренорецепторов снижает тонус гладкой мускулатуры, что ведет к улучшению оттока мочи из мочевого пузыря. Одновременно ослабляются симптомы раздражения шейки мочевого пузыря и задней уретры, связанные с появлением аденоматозной ткани и ее ростом. В исследованиях *in vitro* показано, что сродство силодозина к аль-

фа-1А-адренорецепторам в 582 раза превосходит его способность взаимодействовать с альфа-1В-адренорецепторами, расположенными в гладких мышцах сосудов, а с альфа-1D-адренорецепторами – в 56 раз. Благодаря высокой селективности силодозин не вызывает клинически значимого снижения артериального давления у пациентов с исходно нормальными значениями. Все эти свойства обусловили выбор данного альфа-1-адреноблокатора для исследования.

Цель исследования

Изучение возможностей стартовой терапии силодозином (8 мг один раз в сутки) у больных на стадии формирования ДГПЖ.

Материал и методы

В исследование включены 138 пациентов в возрасте от 42 до 62 лет. Основную группу составили 111 пациентов, у которых при обследовании выявлялось узловое образование малых размеров в центральной зоне предстательной железы, причем размер простаты был не увеличен и находился

в референтных пределах так называемой возрастной нормы. Пациенты прошли комплексное обследование:

- суммарный балл по международной шкале оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (international prostate symptom score – IPSS) – менее 12;
- индекс качества жизни (quality of life – QoL) – менее 3 баллов;
- максимальная скорость мочеиспускания – более 15 мл/с;
- объем мочеиспускания – не менее 300 мл;
- объем остаточной мочи – не более 30 мл;
- объем простаты – менее 40 см³ (нижняя граница – 30 см³).

На основании полученных результатов пациентам был назначен альфа-1-адреноблокатор силодозин в дозе 8 мг один раз в сутки в течение 12 месяцев с контролем основных диагностических параметров через четыре, шесть и 12 месяцев от начала терапии. Группу сравнения составили 16 пациентов, которые по итогам обследований исходно имели сопоставимые с больными основной группы изменения в центральной части предстательной железы и до включения в исследование находились на динамическом наблюдении у уролога по месту жительства.

В качестве контроля использовались данные 11 пациентов без признаков формирующейся ДГПЖ по данным трансректального ультразвукового исследования простаты (контрольная группа).

Всем больным проводились оценка общего состояния в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями [8], пальцевое ректальное



исследование, общие анализы крови, мочи, анализ секрета предстательной железы и его микробиологическая оценка, бактериологический посев эякулята, ультразвуковое исследование почек. Кроме того, в соответствии с медико-экономическими стандартами, всем пациентам выполнялись трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы с доплерографией и анализ на уровень простатического специфического антигена в сыворотке один раз в год. Клиническая симптоматика оценивалась по IPSS и QoL, шкале системы суммарной оценки симптомов при хроническом простатите (СОС-ХП) по О.Б. Лорану и А.С. Сегалу [4].

Результаты и их обсуждение

Следует отметить наличие у пациентов симптомов нижних мочевых путей и отсутствие болевых ощущений в поясничной области и внизу живота, а также дизурических расстройств. До лечения в среднем суммарный балл IPSS составлял 8,1, минимальная скорость потока мочи – 4,9 мл/с. Результаты лабораторных исследований:

- общий анализ крови (уровень лейкоцитов, гемоглобина, эритроцитов, скорость оседания эритроцитов и лейкоцитарная формула) – в пределах нормы;

- биохимический анализ крови (уровень креатинина, мочевины, мочевой кислоты, глюкозы, печеночные пробы) – в пределах референтных значений;
- уровень простатического специфического антигена в сыворотке крови – общий (средний показатель $2,83 \pm 0,01$) и свободный (средний показатель $0,24 \pm 0,001$);
- общий анализ мочи – лейкоцитурия, эритроцитурия и протеинурия не определялись;
- анализ секрета предстательной железы (лейкоциты 1–2 в поле зрения, лецитиновые зерна в умеренном количестве) и его микробиологическая оценка (патологическая микрофлора – роста нет);
- бактериологический посев эякулята (повышенный уровень эпидермального стафилококка – 10^2 КОЕ/мл).

Согласно полученным данным, при обращении у всех пациентов изменений в лабораторных исследованиях не отмечалось. Пальпации в области почек, мочевого пузыря – безболезненны. Ультразвуковое исследование почек (размеры почек, толщина и эхогенность паренхимы) – в пределах нормы, без расширения чашечно-лоханочной системы. Таким образом, признаки воспалительных изменений в мочеполовой системе не выявлены. При пальцевом ректальном исследовании болезненность при пальпации железы, увеличение ее размеров и сглаженность междолевой бороздки не определялись. Пациентам также проведено трансректальное ультразвуковое исследование с доплерографией: размер простаты не увеличен и в среднем составлял $37,6 \text{ см}^3$, размер узла, расположенного в центральной зоне, в среднем достигал $0,9 \text{ см}^3$. По периферии отмечалось уменьшение количества приносящих и относящих сосудов, в отдельных участках кровотоков полностью отсутствовал, показатели кровотока были снижены как в самой ткани простаты, так и в проекции узла (табл. 1). Были рассчитаны индекс симптомов, качества жизни, симптоматики в целом и клинический индекс по шкале СОС-ХП у здоровых мужчин и пациентов с формирующейся ДГПЖ (табл. 2) [4].

В основной группе положительные изменения на фоне лечения были стабильны и регистрировались на протяжении всех 12 месяцев. Уже к концу первого месяца приема силодозина в дозе 8 мг один раз в сутки ежедневно достоверно уменьшилась выраженность симптомов нижних мочевых путей. Кроме того, в эти же сроки выявлена положительная динамика в показателях васкуляризации: улучшился кровоток, увеличились диаметр сосудов

Таблица 1. Показатели васкуляризации и гемодинамики простаты у здоровых мужчин и пациентов с формирующейся ДГПЖ, $M \pm t$

Показатель	Группа контроля	До лечения	Через четыре месяца	Через шесть месяцев	Через 12 месяцев
<i>Основная группа</i>					
Линейная средняя скорость, см/с	$7,37 \pm 0,26$	$5,98 \pm 0,13^*$	$7,52 \pm 0,21^{**}$	$7,52 \pm 0,21$	$7,52 \pm 0,21$
Индекс резистентности, у.е.	$0,640 \pm 0,019$	$0,770 \pm 0,018^*$	$0,690 \pm 0,019^{**}$	$0,690 \pm 0,019$	$0,690 \pm 0,019$
Объемный кровоток, л/мин	$0,029 \pm 0,002$	$0,009 \pm 0,001^*$	$0,031 \pm 0,004^{**}$	$0,031 \pm 0,004$	$0,031 \pm 0,004$
<i>Группа сравнения</i>					
Линейная средняя скорость, см/с	$7,37 \pm 0,26$	$5,31 \pm 0,11^*$	$5,82 \pm 0,12$	$6,74 \pm 0,19^{**}$	$6,74 \pm 0,19$
Индекс резистентности, у.е.	$0,640 \pm 0,019$	$0,750 \pm 0,015^*$	$0,740 \pm 0,014$	$0,650 \pm 0,013^{**}$	$0,650 \pm 0,013$
Объемный кровоток, л/мин	$0,029 \pm 0,002$	$0,011 \pm 0,003^*$	$0,013 \pm 0,003$	$0,024 \pm 0,001^{**}$	$0,024 \pm 0,001$

* Различия достоверны по сравнению с показателями в группе контроля.

** Различия достоверны по сравнению с показателями до лечения.

Таблица 2. Показатели по шкале СОС-ХП у здоровых мужчин и пациентов с формирующейся ДГПЖ, баллы, $M \pm t$

Показатель	Группа контроля	Основная группа		Группа сравнения	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Боль	$0,910 \pm 0,001$	$1,01 \pm 0,01^*$	$0,93 \pm 0,06^{**}$	$1,09 \pm 0,02^*$	$1,090 \pm 0,029^{**}$
Качество жизни	$0,410 \pm 0,001$	$2,78 \pm 0,07^*$	$0,91 \pm 0,01^{**}$	$2,93 \pm 0,09^*$	$2,91 \pm 0,01^{**}$

* Различия достоверны по сравнению с показателями группы контроля.

** Различия достоверны по сравнению с показателями до лечения.



и плотность сосудистого сплетения. При контрольном трансректальном ультразвуковом исследовании предстательной железы с доплерографией через шесть месяцев от начала терапии появились кровотоки в ранее «немых» зонах и хорошо видимые приносящие сосуды. Дифференциация эхозон стала более четкой. При этом роста узла не зафиксировано даже при отсроченном наблюдении через 12 месяцев от начала приема силодозина. Положительная динамика по IPSS и минимальной скорости потока мочи, которая появилась через четыре месяца, сохранялась через шесть и 12 месяцев от начала лечения. Из нежелательных явлений двое больных сообщили о периодически невыраженном снижении артериального давления, которое не повлекло отмены препарата. Никто не жаловался на ретроградную эякуляцию – один из основных побочных эффектов лечения альфа-1-адреноблокаторами. Улучшение качества жизни через четыре месяца приема назначенной терапии

отмечали все пациенты основной группы: симптомы появлялись либо редко, либо очень редко, и все больные хорошо отнеслись к предложению продолжать терапию длительно (см. табл. 2). В целом, полученные результаты были стойкими по истечении шести последующих месяцев наблюдения за пациентами основной группы (12 месяцев от начала лечения).

В группе сравнения сохранялись невыраженные, но ухудшающие качество жизни симптомы нижних мочевых путей, которые периодически усиливались. В связи с тем что через некоторое время симптомы купировались самостоятельно, пациенты к врачу не обращались, приходя только на предусмотренные дизайном исследования визиты. Изменений кровотока через четыре и шесть месяцев не отмечалось.

Заключение

Прием селективного альфа-1-адреноблокатора силодозина позволяет устранить симптомы нижних

мочевых путей и в итоге улучшить качество жизни пациентов с формирующейся ДГПЖ. Возникновение патологического процесса в ткани предстательной железы и связанные с этим симптомы опорожнения нарушают микроциркуляцию, а соответственно замедляют степень и скорость проникновения лекарственных препаратов в ткань предстательной железы и сроки наступления положительного эффекта. Терапия альфа-1-адреноблокатором силодозином на этапах формирования заболевания дает возможность устранить симптомы нижних мочевых путей, улучшить микроциркуляцию, не допустить дальнейшего ухудшения функции мочевого пузыря и повысить качество жизни. Использование суперселективного препарата силодозина позволяет практически полностью снизить риск возникновения побочных эффектов от проведения терапии, делая ее оправданной даже на этапах формирования ДГПЖ. 🌐

Литература

1. Выбор antimicrobных препаратов при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей внебольничного происхождения. Пособие для врачей. Смоленск, 2002.
2. Горюловский Л.М., Доброхотов М.М. Хронический простатит // Амбулаторная урология. 2003. № 4. С. 42–44.
3. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / под ред. Н.А. Лопаткина. М., 1999.
4. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С., Юдовский С.О. Наше понимание проблемы хронического простатита // Фарматека. 2002. № 10. С. 69–76.
5. Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С., Юдовский С.О. Противомикробная терапия хронического неспецифического простатита // Consilium Medicum. 2002. Т. 4. № 5. С. 249–251.
6. Ткачук В.Н. Современные методы лечения больных хроническим простатитом. Пособие для врачей. СПб., 2000.
7. Яковлев С.В. Современные подходы к антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей // Consilium Medicum. 2001. Т. 3. № 7. С. 300–307.
8. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М., 2015.

Developing Benign Prostatic Hyperplasia: Tactics of Management of Patients

Ya.V. Yakovets, PhD, A.I. Neymark, PhD, Prof.

Altay Medical State University, Barnaul

Contact person: Yaroslava V. Yakovets, yyakovec@mail.ru

Provided the results of the study evaluating the feasibility of therapy at the stage of developing benign prostatic hyperplasia, when the volume of the prostate does not exceed the so-called age norm. Optimally selected treatment, in particular the use of selective alpha-1-adrenoblockers, instead of dynamic monitoring, allowed to achieve lasting results and thereby improve the patients' quality of life.

Key words: benign prostatic hyperplasia, alpha-1-adrenoblockers, silodosin

Посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского

XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием)

Москва, 18–20 ноября 2020 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева, 30/1, стр. 2,
телефон +7 (495) 518-26-70,
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС

18+ Реклама



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

² Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва

Оценка информативности диагностических методов в определении этиологии эректильной дисфункции

Е.А. Ефремов, д.м.н., проф.^{1, 2}, Ю.В. Кастрикин¹, А.С. Коздоба, к.м.н.¹, А.О. Бутов¹, Т.А. Едоян¹

Адрес для переписки: Юрий Васильевич Кастрикин, dr.kastrikin@mail.ru

Для цитирования: Ефремов Е.А., Кастрикин Ю.В., Коздоба А.С. и др. Оценка информативности диагностических методов в определении этиологии эректильной дисфункции // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 20. С. 16–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-20-16-20

Авторы провели комплексное лабораторно-инструментальное обследование 465 мужчин с симптомами эректильной дисфункции. После этого путем статистического анализа оценили значимость и информативность исследуемых параметров, что позволило установить диагностические методы, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью в отношении определения этиологии эректильной дисфункции.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, диагностика, диагностические параметры, информативность

Опубликовано большое количество научно-исследовательских работ по вопросам физиологии эрекции и патологической этиологии эректильной дисфункции (ЭД), которые раскрыли проблему изучения информативности диагностических методов, направленных на выявление этиологии ЭД [1, 2].

В настоящее время ввиду широкого выбора лабораторно-инструментальных диагностических методов встает вопрос об их нерациональном применении, поскольку некоторые из них обладают недостаточной информативностью и не имеют диагностической значимости, а поэтому не играют особой роли в определении дальнейшей тактики ведения пациентов с нарушениями эрекции. При этом следует отметить, что стратегия лечения ЭД зависит от результативности и своевременности проводимых диагностических мероприятий, а затягивание поиска причин эректильных расстройств негативно сказывается на эффективности терапии [2].

Для установления этиопатогенетического механизма развития ЭД применяется комплексный интегративный подход, подразумевающий поэтапное проведение лабораторных и инструментальных исследований. Однако это не всегда дает возможность получить достоверно значимую информацию, необходимую для принятия решения о дальнейшем плане лечебно-диагностических мероприятий [3]. Определение диагностических параметров, обладающих высокой специфичностью и чувствительностью в отношении установления этиологии ЭД, позволит снизить частоту излишних диагностических мероприятий и повысить точность действительно необходимых методов диагностики, а значит, выбрать оптимальную терапевтическую тактику [4].

Цель исследования

Оценить информативность используемых диагностических параметров в отношении определения этиологии ЭД.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 465 мужчин, которые обратились в Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России с жалобами на неспособность к достижению и сохранению эрекции, достаточной для осуществления полового акта. Медиана возраста пациентов составила 39 [30; 49] лет. В исследование не включались больные с выявленными в ходе обследования онкологическими, аутоиммунными и психическими заболеваниями. Всем участникам проведена поэтапная комплексная диагностика, включающая клинико-anamnestическое обследование, анкетирование (по опроснику международного индекса эректильной функции 15), физикальное и лабораторно-инструментальное обследование. Оценивались результаты биохимического анализа крови (уровень общего белка, общего билирубина, креатинина, мочевины, аланинами-



нотрансферазы, аспаратамино-трансферазы, глюкозы) с определением липидного (уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП), триглицеридов) и гормонального (уровень общего тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, эстрадиола, пролактина, тиреотропного гормона) профилей.

Всем пациентам выполнено фармакодоплерографическое исследование сосудов полового члена с использованием интракавернозных инъекций простагландина E₁ (ни один больной не имел противопоказаний к этой процедуре). Оценивались такие диагностические параметры, как пиковая систолическая скорость кровотока в кавернозных артериях (V_{\max} *a. cavernosa*), конечная диастолическая скорость кровотока в кавер-

нозных артериях (V_{end} *a. cavernosa*), показатель индекса резистентности кавернозных артерий, а также максимальная скорость и время сохранения кровотока в глубокой дорсальной вене.

Всем пациентам также было выполнено неинвазивное исследование системной функции эндотелия с использованием специального аппаратного комплекса EndoPAT™ с определением значения индекса реактивной гиперемии, позволяющего оценить наличие или отсутствие эндотелиальной дисфункции. На основании полученных результатов обследования пациенты были разделены на две группы для проведения последовательного статистического анализа. В первую группу вошли 319 (68,6%) мужчин с диагностированными органическими формами ЭД, медиана возраста составила 44 [33,5; 53,0] года. Во вто-

рую группу были включены 146 (31,4%) мужчин, у которых была подтверждена ЭД, не связанная с органическими факторами, медиана возраста составила 30 [25,0; 36,8] лет.

Результаты

По итогам межгруппового сравнительного анализа были установлены статистически значимые ($p < 0,05$) диагностические параметры для определения этиологии ЭД (таблица).

В результате проведения комплексных диагностических мероприятий в первой группе пациентов, в отличие от второй группы, был выявлен ряд факторов, вызывающих органические формы ЭД. Так, заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца) были зарегистрированы у 18,5% ($n = 59$) пациентов. Кроме того, были от-

Значимость диагностических параметров для выявления ЭД органической и неорганической этиологии

Диагностический параметр	Первая группа ($n = 319$) ¹	Вторая группа ($n = 146$) ¹	Уровень значимости ²
Возраст, лет	44 [33,5; 53,0]	30 [25,0; 36,8]	$p < 0,001$
Продолжительность ЭД в анамнезе, мес.	24 [11; 16]	8 [6; 12]	$p < 0,001$
Масса тела, кг	86 [79; 95]	82 [76; 89]	$p < 0,001$
Окружность талии, см	98 [89; 106]	89 [85; 92]	$p < 0,001$
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	120 [120; 140]	120 [120,00; 123,75]	$p < 0,001$
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80 [80; 90]	80 [80; 80]	$p < 0,001$
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	26 [19; 38]	22,5 [17; 27]	$p < 0,001$
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л	22 [18; 28]	20 [18; 24]	$p = 0,001$
Креатинин, мкмоль/л	92 [82; 100]	87,5 [79,3; 97,0]	$p < 0,001$
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [5,1; 6,0]	5,2 [4,7; 5,5]	$p < 0,001$
Общий тестостерон, нмоль/л	16 [11,7; 20,0]	19,9 [16; 25]	$p < 0,001$
Эстрадиол, пмоль/л	56 [40; 78]	66,3 [49; 84]	$p = 0,042$
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 [4,495; 6,230]	4,4 [4,1; 4,7]	$p < 0,001$
Триглицериды, ммоль/л	1,3 [1,0; 1,9]	0,9 [0,7; 1,2]	$p < 0,001$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,6]	1,4 [1,2; 1,6]	$p < 0,001$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,6 [2,9; 4,3]	2,3 [2,0; 2,5]	$p < 0,001$
V_{\max} в кавернозных артериях, см/с	26 [21,8; 33,0]	35,4 [30; 44]	$p < 0,001$
V_{end} в кавернозных артериях, см/с	6 [4; 8]	3,4 [2,0; 4,1]	$p < 0,001$
Индекс резистентности кавернозных артерий	0,8 [0,7; 0,8]	0,9 [0,8; 0,9]	$p < 0,001$
V_{\max} в глубокой дорсальной вене, см/с	10 [8; 13]	8 [6; 8]	$p < 0,001$
Время сохранения кровотока в глубокой дорсальной вене, с	12 [10; 15]	10 [10; 12]	$p < 0,001$
Индекс реактивной гиперемии	1,8 [1,6; 2,3]	2,5 [2,2; 2,8]	$p < 0,001$

¹ Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (значений 25-го и 75-го перцентилей).

² Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ (применялся точный критерий Фишера).



мечены сопутствующие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, также связанные с развитием ЭД: артериальная гипертензия ($n = 118, 37\%$), гиперхолестеринемия ($n = 165, 51,7\%$), гипертриглицеридемия ($n = 106, 33,2\%$) и метаболический синдром ($n = 29, 9,1\%$). Почти половина больных ($n = 190, 40,9\%$) страдала абдоминальным ожирением. Сахарный диабет выявлен в $11,6\%$ ($n = 37$) случаев, при этом гипергликемия – в $17,9\%$ ($n = 57$). Стоит отметить, что в основном диагноз ранее был подтвержден и пациенты уже получали соответствующую терапию. Среди гормональных факторов развития органической ЭД были выделены низкий уровень тестостерона (гипогонадизм) ($n = 82, 25,7\%$) и гиперпролактинемия ($n = 9, 2,8\%$). По большей части исходная оценка гормонального профиля позволила определить ранее не диагностированные патологические состояния. Пациенты с выявленными отклонениями по гормональному профилю были направлены на консультацию к эндокринологу.

По данным фармакодоплерографического исследования сосудов полового члена с использованием интракавернозных инъекций простагландина E_1 , у $43,9\%$ ($n = 140$) пациентов отмечались нарушения кровотока в кавернозных артериях. Так, была снижена V_{max} , что позволяет предположить артериогенный характер развития ЭД. У $61,4\%$ ($n = 196$) больных было зарегистрировано увеличение V_{end} и у $64,3\%$ (205) индекс резистентности был менее $0,8$, что говорит о поражении веноокклюзивного механизма.

По результатам оценки системной функции эндотелия у $64,3\%$ ($n = 205$) пациентов значение индекса реактивной гиперемии было менее $1,67$, что в свою очередь указывает на эндотелиальную дисфункцию. Медиана значений индекса реактивной гиперемии составила $1,8$ [$1,6; 2,3$], что, как правило, свидетельствует об отсутствии эндотелиальной дисфункции. Однако в таких случаях уже рекомендуется проведение профилактических мероприятий,

направленных на улучшение эндотелиальной функции.

Оценка информативности диагностических параметров была проведена по площади под ROC-кривой (area under ROC curve – AUROC):

- $AUROC \geq 0,9$ и $AUROC \leq 0,1$ – выдающаяся информативность;
- $0,9 > AUROC \geq 0,8$ и $0,1 < AUROC \leq 0,2$ – высокая информативность;
- $0,8 > AUROC \geq 0,7$ и $0,2 < AUROC \leq 0,3$ – средняя информативность;
- $0,7 > AUROC \geq 0,6$ и $0,3 < AUROC \leq 0,4$ – незначительная информативность;
- $0,6 > AUROC \geq 0,5$ и $0,4 < AUROC \leq 0,5$ – плохая (неудовлетворительная) информативность.

Проведение ROC-анализа (AUROC) позволило получить распределение диагностических параметров по убыванию их информативности и разрешающей способности, что послужило оценкой чувствительности и специфичности в отношении установления этиологии ЭД (рисунок). Таким образом, были выделены информативные параметры в отношении определения этиологии ЭД:

- данные медицинского анамнеза (возраст, продолжительность ЭД в анамнезе);
- данные физикального осмотра (масса тела, окружность талии, артериальное давление);
- лабораторные параметры (уровень общего холестерина, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицеридов, глюкозы, аланинаминотрансферазы, креатинина, общего тестостерона);
- параметры инструментальных методов (фармакодоплерографического исследования сосудов полового члена с использованием интракавернозных инъекций простагландина E_1 (V_{max} , V_{end} в кавернозных артериях, индекс резистентности), неинвазивного исследования системной функции эндотелия).

Необходимо подчеркнуть, что по результатам проведенного исследования неудовлетворительной информативностью обладают такие лабораторные показатели, как общий билирубин, общий белок, тиреотропный гормон,

аспаратаминотрансфераза, эстрадиол, пролактин, мочевины.

Обсуждение результатов

На сегодняшний день ЭД считается независимым фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, о чем свидетельствуют актуальные публикации. Согласно имеющимся данным, изучение ЭД играет роль в ранней выявляемости не только непосредственно нарушений эректильной функции, но и сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6]. ЭД представляет собой независимый фактор риска развития острого инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения. Своевременная диагностика ЭД у мужчин, страдающих сахарным диабетом, повышает чувствительность скрининга бессимптомно протекающей ишемической болезни сердца [7, 8].

Важно отметить, что метаболические нарушения являются доминирующими факторами риска в развитии как ЭД, так и сердечно-сосудистых заболеваний, что в свою очередь приводит к ухудшению качества жизни мужчин и снижению ее продолжительности [9]. В связи с этим чрезвычайно важным аспектом в диагностике ЭД считается установление сосудистых факторов риска (метаболического синдрома, сахарного диабета, артериальной гипертензии, гипертонической болезни, дислипидемии). Полученные результаты исследования подтверждают целесообразность начала диагностики ЭД с анализа данных медицинского анамнеза, при этом особое внимание следует обратить на наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы (артериальной гипертензии, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца), метаболических нарушений (сахарного диабета, метаболического синдрома). Например, сахарным диабетом в первой группе страдали $11,6\%$ ($n = 37$) пациентов, во второй группе нарушений углеводного обмена зарегистрировано не было. Кроме того, важно также оценить данные физикального осмотра (окружность талии) для определения избыточной массы тела



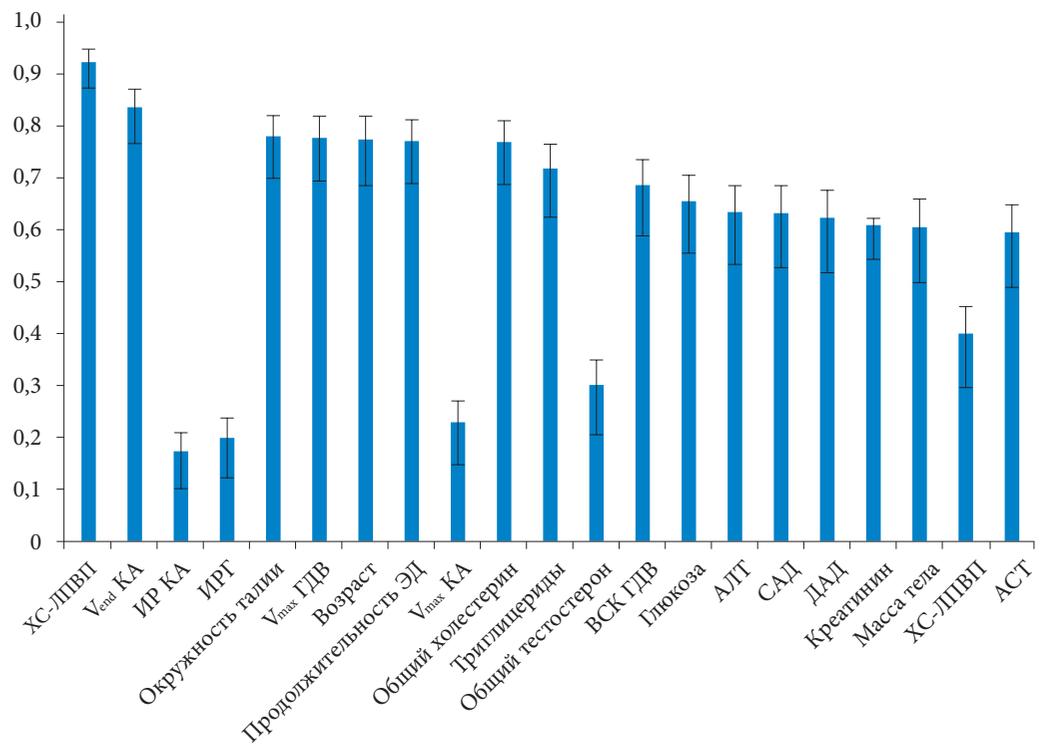
в области живота и исключения абдоминального ожирения.

На этапе проведения лабораторно-инструментальных исследований большое значение имеют оценка показателей липидного (уровень общего холестерина, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, триглицеридов) и гормонального (уровень общего тестостерона) профилей, использование специальных инструментальных методов (фармакодоплерографического исследования сосудов полового члена, оценки системной функции эндотелия), что позволяет определять васкулогенные и гормональные факторы развития органической ЭД [10–12].

По результатам выполненного исследования для оценки липидного профиля статистически значимым ($p < 0,05$) и высокоинформативным признан уровень ХС-ЛПНП. Данный класс липопротеинов является наиболее атерогенным, что в свою очередь может стать причиной развития васкулогенной формы ЭД. Дислипидемия из-за повышения уровня ХС-ЛПНП наблюдалась у 85,3% (272) мужчин первой группы, где медиана концентрации ХС-ЛПНП составила 3,6 [2,9; 4,3] ммоль/л, по сравнению со второй группой – 2,3 [2,0; 2,5] ммоль/л (различия статистически значимы, $p < 0,05$).

Одним из ключевых гормональных факторов развития органической ЭД является гипогонадизм. Причиной снижения секреции тестостерона могут стать такие хронические состояния в анамнезе, как абдоминальное ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца [12]. Гипогонадизм был диагностирован у 25,7% ($n = 82$) мужчин первой группы. При этом медиана значения уровня общего тестостерона в сыворотке крови составила 16 [11,7; 20,0] нмоль/л, а во второй группе – 19,9 [16; 25] нмоль/л (различия статистически достоверны, $p < 0,05$).

Как показало фармакодоплерографическое исследование сосудов полового члена с использованием интракавернозных инъекций простагландина E_1 , у 43,9% ($n = 140$) мужчин первой группы V_{max} в кавернозных артериях была менее



Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ВСК – время сохранения кровотока; ГДВ – глубокая дорсальная вена; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИР – индекс резистентности; ИРГ – индекс реактивной гиперемии; КА – кавернозные артерии; САД – систолическое артериальное давление; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ЭД – эректильная дисфункция.

Распределение диагностических параметров согласно значениям AUROC

25 см/с, что указывает на артериогенный характер ЭД. У 61,4% ($n = 196$) пациентов первой группы V_{end} в кавернозных артериях превышала 5 см/с. У 64,3% ($n = 205$) пациентов первой группы показатель индекса резистентности кавернозных артерий составил менее 0,8, что является признаком несостоятельности веноокклюзивного механизма. Медиана значений V_{max} у мужчин первой группы равнялась 26 [21,8; 33,0] см/с, а во второй группе – 35,4 [30; 44] см/с. Медиана показателя V_{end} составила 6 [4; 8] и 3,4 [2,0; 4,1] см/с соответственно. Медиана индекса резистентности в первой группе равнялась 0,8 [0,7; 0,8], а во второй группе – 0,9 [0,8; 0,9]. Сравнительный анализ среди вышеперечисленных диагностических параметров подтвердил наличие статистически достоверной ($p < 0,05$) разницы по показателю индекса резистентности.

В большинстве случаев этиопатогенез ЭД имеет сосудистое происхождение, связанное с нарушением притока крови к кавернозным телам [13]. Ведущий патофизиологический механизм развития артериогенной ЭД – нарушение эндотелиальной функции кавернозных артерий [14]. По результатам оценки системной функции эндотелия с использованием специального аппаратного комплекса EndoPAT™, у 64,3% ($n = 205$) мужчин первой группы индекс реактивной гиперемии был менее 1,67, что указывает на эндотелиальную дисфункцию. Во второй группе медиана значений индекса реактивной гиперемии составила 2,5 [2,2; 2,8], что свидетельствует об отсутствии эндотелиальной дисфункции (разница между группами статистически достоверна, $p < 0,05$).

Таким образом, полученные в ходе исследования данные подтверждают необходимость комплексного инте-



гративного подхода к диагностике ЭД, что обусловлено полиэтиологическим характером развития ЭД.

Выводы

По результатам исследования, диагностические параметры, обладающие достаточной информативностью, дают возможность своевременно устанавливать

факторы риска и патологические состояния, лежащие в основе этиологии ЭД, избегая гипердиагностики. Диагностические параметры, обладающие неудовлетворительной информативностью, могут условно рассматриваться в качестве дополнительных при наличии соответствующих клинических данных.

С помощью последовательного использования информативных диагностических параметров можно устанавливать факторы риска, а также сопутствующие соматические заболевания, которые ассоциируются с развитием органических форм ЭД, чтобы определять дальнейшую лечебно-диагностическую тактику. 🌐

Литература

1. Andersson K.E. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction // *Pharmacol. Rev.* 2011. Vol. 63. № 4. P. 811–859.
2. Hatzimouratidis K., Amar E., Eardley I. et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation // *Eur. Urol.* 2010. Vol. 57. № 5. P. 804–814.
3. The process of care model for evaluation and treatment of erectile dysfunction // *Int. J. Impot. Res.* 1999. Vol. 11. № 2. P. 59–74.
4. Jardin A., Wagner G., Khoury S. et al. Recommendations of the 1st International Consultation on Erectile Dysfunction // *Erectile dysfunction* / ed. by A. Jardin, G. Wagner, S. Khoury et al. Plymouth, United Kingdom: Health Publication, 2000. P. 709–726.
5. Montorsi F., Adaikan G., Becher E. et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men // *J. Sex. Med.* 2010. Vol. 7. № 11. P. 3572–3588.
6. Nehra A., Jackson G., Miner M. et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease // *Mayo Clin. Proc.* 2012. Vol. 87. № 8. P. 766–778.
7. Dong J.Y., Zhang Y.H., Qin L.Q. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58. № 13. P. 1378–1385.
8. Gazzaruso C., Coppola A., Montalcini T. et al. Erectile dysfunction can improve the effectiveness of the current guidelines for the screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes // *Endocrine.* 2011. Vol. 40. № 2. P. 273–279.
9. Kloner R.A., Speakman M. Erectile dysfunction and atherosclerosis // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2002. Vol. 4. № 5. P. 397–401.
10. Kouidrat Y., Pizzol D., Cosco T. et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies // *Diabet. Med.* 2017. Vol. 34. № 9. P. 1185–1192.
11. Besiroglu H., Otuncemur A., Ozbek E. The relationship between metabolic syndrome, its components, and erectile dysfunction: a systematic review and a meta-analysis of observational studies // *J. Sex. Med.* 2015. Vol. 12. № 6. P. 1309–1318.
12. Corona G., Rastrelli G., Morgentaler A. et al. Meta-analysis of results of testosterone therapy on sexual function based on international index of erectile function scores // *Eur. Urol.* 2017. Vol. 72. № 6. P. 1000–1011.
13. Saenz de Tejada I., Anglin G., Knight J.R., Emmick J.T. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes // *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25. № 12. P. 2159–2164.
14. Gimbrone M.A., Topper J.N., Nagel T. et al. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. Vol. 902. P. 230–240.

Evaluation of Diagnostic Methods Informativity in the Determination of the Etiology of Erectile Dysfunction

Ye.A. Yefremov, PhD, Prof.^{1,2}, Yu.V. Kastrikin¹, A.S. Kozdoba, PhD¹, A.O. Butov¹, T.A. Yedoyan¹

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

² 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: Yury V. Kastrikin, dr.kastrikin@mail.ru

The authors conducted a comprehensive laboratory and instrumental examination of a sufficient number of patients with symptoms of erectile dysfunction. After that, the significance and informativity of the studied parameters were evaluated by statistical analysis, which allowed us to establish diagnostic methods that have high sensitivity and specificity in the determination of the etiology of erectile dysfunction.

Key words: erectile dysfunction, diagnostics, diagnostic parameters, informativity

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2020 ГОД

Второе полугодие

22 сентября

XIV научно-практическая конференция
«ГРИПП И ДРУГИЕ ВОЗДУШНО-КАПЕЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ»
с симпозиумом **«Итоги и уроки эпидемии COVID-19»**

8 – 9 октября

XVIII научно-практическая конференция
«СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»
(8 октября – Сокол, 9 октября – онлайн-конференция)

20 октября

XII научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ, ЭНДОКРИНОЛОГИЯ И ДР.)
по материалам международных конгрессов 2019–2020 годов»

29 – 30 октября

III гастроэнтерологический конгресс с международным участием
«ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ РОССИИ ОТ РОЖДЕНИЯ ДО СТАРОСТИ (НЕОНАТОЛОГИЧЕСКИЕ, ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ, ХИРУРГИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ)»

13 ноября

III Международная научно-практическая конференция
в рамках съезда Евразийской ассоциации неврологов
«ХРОНИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В НЕВРОЛОГИИ: РЕАЛИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ И ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ»

18 – 19 ноября

XI Российский конгресс с международным участием
«МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ»

2 декабря

XV междисциплинарная научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ»
с симпозиумом **«Проблемные вопросы бесплодного брака»**

9 – 10 декабря

I Российский конгресс
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГ 2020: ОНКО- И КАРДИОПРЕВЕНЦИЯ, СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ»

УЧИТЫВАЯ СЛОЖНУЮ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКУЮ ОБСТАНОВКУ, ВСЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРОВОДЯТСЯ В ОЧНО-ЗАОЧНОЙ ФОРМЕ С ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИЯМИ

(812) 274-08-62, 327-76-22

EXPO@TERRAMEDICA.SPB.RU

WWW.DISCOVERYMED.RU



¹ Федеральный
исследовательский центр
«Информатика
и управление»
Российской
академии наук, Москва

² Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский
университет

³ Центр хранения
и анализа больших
данных, Москва

Хеомикробиомный анализ синергизма D-маннозы и D-фруктозы в сравнении с другими метабиотиками

И.Ю. Торшин, к.ф.-м.н.¹, А.Н. Галустян, к.м.н.², М.И. Иванова³,
А.К. Хаджидис, к.м.н.², О.А. Громова, д.м.н., проф.¹⁻³

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, olga_gromova@rambler.ru

Для цитирования: Торшин И.Ю., Галустян А.Н., Иванова М.И. и др. Хеомикробиомный анализ синергизма D-маннозы и D-фруктозы в сравнении с другими метабиотиками // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 20. С. 22–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-20-22-31

В статье представлены результаты сравнительного хеомикробиомного анализа D-маннозы, лактулозы, сорбита, ксилита и D-фруктозы (структурной основы инулина), проведенного с помощью современных технологий анализа больших данных. Для каждой из исследованных молекул получены оценки значений площади под нормализованной кривой роста для репрезентативной выборки микробиоты человека, включившей 38 бактерий-комменсалов, в том числе бифидо- и лактобактерии. Вычислены значения минимальной подавляющей концентрации для 42 болезнетворных (бактериальных и грибковых) микроорганизмов. Ранее были установлены высокая эффективность и безопасность использования D-маннозы в терапии цистита: блокируя фимбрии болезнетворных бактерий (например, уропатогенные штаммы *Escherichia coli*), D-манноза тормозит развитие инфекций мочеполовых путей. В ходе хеомикробиомного анализа показано, что по сравнению с другими метабиотиками D-манноза меньше способствует росту условно патогенных бактерий микробиома человека и больше стимулирует рост *Bifidobacterium longum subsp. longum*, продуцирующих масляную кислоту и другие короткоцепочечные жирные кислоты. Результаты хеомикробиомного анализа указывают на перспективность дополнения метабиотических эффектов D-маннозы эффектами инулина, образованного из молекул D-фруктозы, для активизации синтеза короткоцепочечных жирных кислот, поддержки врожденного иммунитета и роста полезных штаммов *Escherichia coli*.

Ключевые слова: микробиом человека, пребиотики, метабиотики, хеоминформатика, площадь под кривой, Экоцистин

Введение

Состояние микробиоты кишечника тесно связано со здоровьем всего организма человека. Оздоровление микробиоты кишечника важно не только для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и для кожи и мочеполовой системы. Физиологический баланс может поддерживаться посредством пробиотиков (микроорганизмов, используемых в терапевтических целях) или особых низкомолекулярных соединений, тонко модули-

рующих метаболизм микробиоты. Для обозначения таких соединений или их смесей применяются разнообразные термины: «пребиотики», «метабиотики», «конбиотики», «нутрицевтики», «функциональное питание» и т.д. [1].

Понятие «пребиотик» в настоящее время проходит стадию ревизионизма [2] и определяется как «субстрат, селективно используемый микроорганизмами организма-хозяина и приносящий пользу здоровью»

[3, 4]. Подобное определение, несмотря на кажущуюся простоту и очевидность, порождает комплекс противоречий между клинической медициной и микробиологией. По сути, оно подменяет идею объективного микробиологического исследования воздействия низкомолекулярных веществ на микробиоту (о чем будет сказано далее) идеей, схожей с концепцией доказательности в медицине. Как известно, доказательная медицина при принятии решений



в клинической практике призывает ориентироваться на исследования с некоторой произвольно определяемой статистической значимостью. В этом смысле, по мнению ряда выдающихся международных экспертов, «доказательность имеет довольно узкое значение и крайне уязвима к обоснованным упрекам в том, что отражает не объективную реальность, а всего лишь устоявшееся мнение» [5]. Зачастую в области «доказательности» используются устаревшие или просто ошибочные подходы к анализу данных [6], которые к тому же полностью пренебрегают результатами исследований функциональной геномики [7], микробиомики и методами анализа больших данных [8]. Поэтому с точки зрения приведенного ранее «ревизионистского» определения пробиотиков традиционные пробиотики (фруктоолигосахариды, инулин, галактаны и др.) могут перестать быть таковыми, если в каком-то метаанализе вдруг будет заявлено об «отсутствии достоверного клинического эффекта» (то есть уже упоминавшейся пользы для здоровья).

Целям настоящей статьи наиболее отвечает термин «метабиотик» [9]. Под метабиотиками понимаются молекулы с определенной химической структурой, которые способны оптимизировать специфичные для организма-хозяина физиологические функции, связанные с деятельностью симбиотической микробиоты. В соответствии с данными функциональной геномики, метабиотиками могут быть миллионы веществ [10]. Кроме того, концепция метабиотиков, предложенная Б.Я. Шендеровым и соавт., не содержит внутренних противоречий, находится в полном согласии с методологией микробиологии, позволяет учитывать данные современной геномики и микробиомики [1, 9]. Особенно важно подчеркнуть, что концепция метабиотиков в принципе не может вступить в противоречие с клинической медициной. Метабиотики как вещества, способствующие росту физиологической микробиоты, могут существенно различаться по воздействию на

различных представителей микробиома, а значит, и по фармакологическим свойствам (например, интенсивности проявления основного эффекта, выраженности побочных реакций – метеоризма, флатуленции и др.) [11]. Поэтому комплексная оценка эффектов того или иного метабиотика должна включать исследование влияния этого метабиотика на микробиом в целом.

Такого рода комплексная оценка эффектов метабиотиков может быть проведена посредством роботизированных микробиомных скринингов роста бактерий *in vitro* [12] – экспериментальной процедуры, доступной только в отдельных исследовательских центрах. Альтернативой дорогостоящим и практически недоступным роботизированным скринингам выступает хемомикробиомный скрининг, направленный на оценку активностей исследуемой молекулы по отношению к заданной выборке представителей микробиома. Хемомикробиомный анализ свойств потенциальных метабиотиков проводится на основании нахождения молекул, структурно схожих с исследуемым метабиотиком. Затем посредством современных методов машинного обучения (искусственного интеллекта) выполняются количественные расчеты свойств метабиотиков.

Известны различные молекулы метабиотиков. Например, лактулоза метаболизируется микробиотой толстого кишечника, закисляя среду, благодаря чему тормозится рост патогенных бактерий и увеличивается нейтрализация аммиака, улучшается всасывание кальция и магния [13]. В пищевой и фармацевтической промышленности повсеместно используются такие заменители сахара, как D-фруктоза (структурная единица метабиотического полисахарида инулина), ксилит (пищевая добавка E967), сорбит (пищевая добавка E420), которые тоже проявляют метабиотические свойства [14].

Метабиотик D-манноза – эндогенный моносахарид, необходимый для N-гликозилирования около 30% белков протеома человека [15] и участвующий в «тонкой настройке» струк-

тур и функций белков протеома, в том числе иммуноглобулинов E, M, D, A и G. Блокируя взаимодействие бактериальных фимбрий с эндотелием, D-манноза предотвращает абсорбцию различных бактерий (уропатогенных штаммов *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella*, *Leishmania*, *Mycobacterium* и др.) на поверхности тканей, что позволяет предупредить развитие рецидива инфекций мочеполовых путей [16]. D-манноза усваивается микробной организмом и частично подвергается расщеплению в процессе гликолиза. Пероральное введение D-маннозы и пробиотических штаммов бактерий стимулирует функциональную активность макрофагов, усиливая поглотительную и переваривающую способность клеток и приводя к снижению уровня фактора некроза опухоли альфа [17]. Однако воздействию D-маннозы и других метабиотиков на микробиом человека в целом остается малоизученным.

В настоящей работе представлены результаты сравнительного хемомикробиомного анализа D-маннозы, лактулозы, сорбита, ксилита и D-фруктозы, проведенного с использованием современных технологий машинного обучения. Актуальные методы прикладной математики позволяют достоверно и верифицируемо прогнозировать фармакологические эффекты молекул. На основании теории анализа размеченных графов и теории метрического анализа данных [18, 19], комбинаторной теории разрешимости [20], топологической теории анализа плохо формализованных задач [21] и новейших методов прогнозирования значений числовых переменных [22] нами разработан уникальный метод хемомикробиомного анализа, то есть прогнозирования влияния низкомолекулярных соединений на микробиом человека. Для каждой из исследованных молекул были получены значения площади под кривой роста (area under the curve – AUC) для репрезентативной выборки 38 микроорганизмов-комменсалов человека, включая бифидо- и лактобактерии.

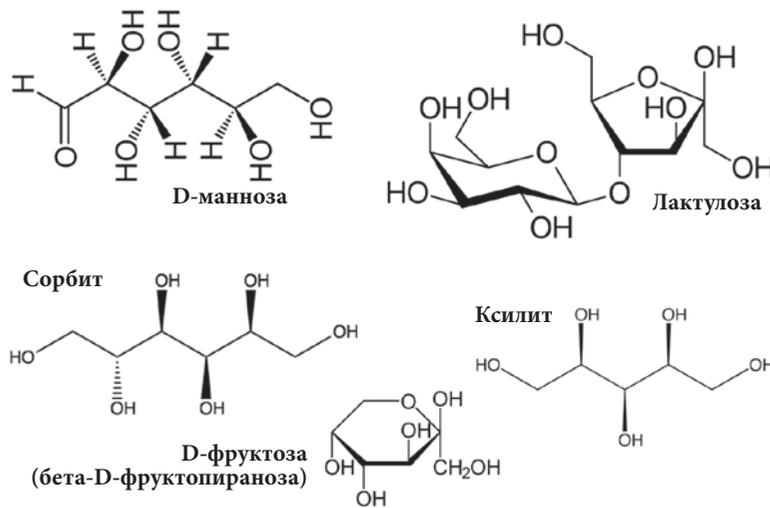


Рис. 1. Химические формулы молекул, исследованных в ходе хеомикробиомного анализа

Материал и методы

Проведен хеомикробиомный анализ молекул D-маннозы, лактулозы, сорбита, ксилита, D-фруктозы. Поскольку в водных растворах фруктоза существует в виде смеси таутомеров (динамических изомеров, переходящих друг в друга), в которой преобладает бета-D-фруктопираноза (около 80%), в настоящем исследовании для анализа эффектов D-фруктозы и инулина использовалась именно бета-D-фруктопираноза (рис. 1).

В микробиоте ЖКТ человека найдено более 1000 различных микроорганизмов [23], в том числе *Firmicutes* (*Clostridium*, *Dorea*, *Eubacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus* и др.), *Bacteroides*, *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*, *Collinsella*), *Fusobacteria*, *Proteobacteria* (*Bilophila*, *Escherichia* и др.), *Verrucomicrobia*, *Melainabacteria*, *Fungi* (*Saccharomyces* и др.) [1]. Для адекватного представления микробиоты ЖКТ человека использована репрезентативная выборка бактерий кишечной микробиоты, сформированная на основании анализа 364 фекальных метабеномов здоровых добровольцев (таблица) [24]. Данная выборка репрезентативна и включает виды представителей микробиоты с учетом их распространенности в различных популяциях. Всего изучено 38 бактерий-комменсалов, которые относятся к различному 21 роду бак-

терий, представляют 80% микробиоты ЖКТ человека и существенно различаются по эффектам биохимического воздействия на организм человека (см. таблицу).

При проведении хеомикробиомного анализа D-маннозы, лактулозы, сорбита, ксилита и D-фруктозы моделировалось их воздействие в концентрации 10 ммоль/л, что приблизительно соответствует приему нескольких граммов метабиотика взрослым человеком и одновременно условиям культивирования бактерий (~1% сахаров). При моделировании принималось, что каждый штамм выращивается в стандартном анаэробном бульоне (так как все исследованные штаммы – анаэробы), а кривая роста демонстрирует зависимость оптической плотности от времени. Для того чтобы сопоставить результаты, в процессе подготовки данных для машинного обучения проводилась нормализация кривых роста. Процедура выполнения хеомикробиомного анализа подробно описана в работе И.Ю. Торшина и соавт. [25].

Результаты

В результате хеомикробиомного анализа получены прогнозы нормализованных значений AUC (рис. 2). Для дальнейшего анализа отобраны только те данные, которые соответствовали значениям, статистически достоверно отличающимся от контрольных экспериментов

($p < 0,05$ при сравнении со стандартной средой выращивания бактерий) и со стандартным отклонением, не превышающим погрешность метода (в среднем 0,2 у.е.).

Сравнительный хеомикробиомный анализ метабиотиков D-маннозы, лактулозы, сорбита, ксилита и D-фруктозы позволил получить оценки значений AUC для 38 организмов-комменсалов микробиоты человека и вычислить профили воздействия метабиотиков на микробиом человека (рис. 3).

Обсуждение результатов

D-манноза

Хеомикробиомный анализ показал, что в среднем по репрезентативной выборке микробиоты D-манноза в значительно меньшей степени, чем другие вещества, поддерживала рост бактерий-комменсалов (AUC для D-маннозы – $0,13 \pm 0,16$, лактулозы – $0,42 \pm 0,24$, сорбита – $0,59 \pm 0,24$, ксилита – $0,55 \pm 0,23$, D-фруктозы – $0,58 \pm 0,24$). Действительно, хорошо известно, что D-манноза достаточно слабо метаболизируется в организме человека: до 90% выводится с мочой в течение 30–60 минут [26], практически не претерпевая существенных биотрансформаций. Экзогенная D-манноза, поступающая из пищи, усваивается микробиотой лишь частично [27].

Тем не менее в соответствии с результатами хеомикробиомного анализа именно D-манноза лучше остальных молекул способствовала росту бифидобактерий *Bifidobacterium longum subsp. longum* (AUC для D-маннозы – 0,38, молекул сравнения – от 0,17 до 0,18). Бифидобактерии – важнейший представитель микрофлоры человека (удельный вес в составе микробиоценозов составляет до 85%). Им принадлежит ведущая роль в нормализации микробиоценоза кишечника, поддержании неспецифической резистентности организма, улучшении процессов всасывания и гидролиза жиров, белкового и минерального обмена. Бифидобактерии вырабатывают масляную кислоту и другие короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК)



Бактерии-комменсалы человека, воздействие на рост которых оценивалось в ходе хемомикробиомного анализа

Микроорганизм	Описание	Штамм
<i>Bacteroides caccae</i>	Микробиота кишечника. Некоторые штаммы патогенны	DSM 1447
<i>Bacteroides fragilis</i>	Микробиота ЖКТ. Участвует в газообразовании, развитии гнойно-воспалительных заболеваний после травм	DSM 20083
<i>Bacteroides ovatus</i>	Расщепляет пищевые волокна, продуцирует янтарную и фенилуксусную кислоты, вызывает осложнения при попадании в другие органы	DSM 20219
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	Гидролизует амилозу, амилопектин, пуллулан, мальтоолигосахариды, поддерживает барьерную функцию слизистой кишечника. Некоторые штаммы считаются оппортунистическими патогенами	DSM 25238
<i>Bacteroides uniformis</i>	Микробиота тонкого кишечника. Деконъюгирует желчные кислоты	DSM 15670
<i>Bacteroides vulgatus</i>	Микробиота толстой кишки. Продуцирует пропионат, участвует в биосинтезе витаминов К, В ₆ , В ₁₂	DSM 2544
<i>Bacteroides xyloxylosum</i>	Расщепляет ксилан и различные простые сахара, продуцирует ацетат и пропионат	ATCC 27758
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	Составляет до 85% микробиома. Участвует во всасывании и гидролизе жиров, вырабатывает уксусную, молочную, янтарную кислоты, витамины группы В	DSM 3992
<i>Bifidobacterium longum</i>	Участвует в биосинтезе витаминов, входит в состав многих препаратов-пробиотиков	ED1a
<i>Bilophila wadsworthia</i>	Микробиота ЖКТ. Ассоциируется с выраженным газообразованием, выявляется в избытке при тяжелом аппендиците	IAI1
<i>Blautia obeum</i>	Микробиота толстого кишечника (5%). Продуцирует уксусную кислоту, аутоиндуктор 2, ограничивает колонизацию холерных вибрионов	DSM 3376
<i>Clostridium bolteae</i>	Продуцирует короткоцепочечные жирные кислоты: масляную, изомаляную, валериановую, капроновую, изовалериановую, изокапроновую	DSM 17629
<i>Clostridium difficile</i>	Токсикогенные штаммы являются основной причиной диареи в больницах	19495
<i>Clostridium perfringens</i>	Может вызывать анаэробную гангрену, антибиотик-ассоциированные диареи, некротический энтерит	DSMZ 18205
<i>Clostridium ramosum</i>	Микробиота кишечника. Усиливает усвоение углеводов и жиров	DSM 16839
<i>Clostridium saccharolyticum</i>	Метаболизирует различные сахара для употребления другими представителями микробиоты ЖКТ	DSM 14610
<i>Collinsella aerofaciens</i>	Ферментирует глюкозу, маннозу, галактозу, фруктозу, мальтозу и лактозу. Продуцирует этанол, муравьиную и молочную кислоты	ATCC 27255
<i>Coprococcus comes</i>	Микробиота ЖКТ	ATCC 29149
<i>Dorea formicigenerans</i>	Ферментирует глюкозу с образованием этанола, муравьиной, уксусной, молочной кислот, CO ₂ , H ₂	ATCC 27756
<i>Eggerthella lenta</i>	Нормальная микрофлора ЖКТ. Деконъюгирует желчные кислоты, участвует в смешанных инфекциях	DSM 19024
<i>Escherichia coli</i>	Конкурент условно патогенной микрофлоры. Абсорбирует в кишечнике кислород, вырабатывает витамины группы В, уксусную, муравьиную, молочную, янтарную кислоты, участвует во всасывании железа, кальция, магния	HM-20
<i>Eubacterium eligens</i>	Типичная нормофлора ЖКТ. Метаболизирует углеводы и пептоны с накоплением масляной, уксусной, муравьиной короткоцепочечных жирных кислот, используемых энтероцитами, может синтезировать витамин В ₁₂ , аминокислоты	ATCC 43860
<i>Eubacterium rectale</i>	Микробиота толстой кишки. Является основным продуцентом масляной кислоты, участвует в переработке клетчатки	DSM 2151
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Бактерия зубного налета. Запускает воспалительные процессы, приводящие к образованию атеросклеротических бляшек, артриту и др.	ATCC-8483
<i>Lactobacillus paracasei</i>	Молочнокислые бактерии, используемые как пробиотики	ATCC SD5275
<i>Odoribacter splanchnicus</i>	Модулирует концентрацию глюкозы и артериальное давление, вырабатывает масляную кислоту, метаболизирует желатин	DSM 2079
<i>Parabacteroides distasonis</i>	Метаболизирует целлобиозу, глюкозу, лактозу, D-маннозу, D-мелцитозу, D-рафинозу, L-рамнозу, сахарозу, ксилозу. Определенные штаммы патогенны при ранениях	DSM 6597
<i>Parabacteroides merdae</i>	Продуцирует внеклеточные ферменты, которые способствуют расщеплению сложных полисахаридов (целлюлозы, гемицеллюлозы, мукополисахаридов)	HM-715
<i>Prevotella copri</i>	Выделена при анаэробных инфекциях дыхательных путей. Участвует в переработке углеводов, вытеснении патогенных бактерий	HM-722
<i>Roseburia hominis</i>	Регулирует иммунитет, производя антимикробные пептиды, поддерживая барьерную функцию и регулируя Т-лимфоциты	ATCC 49260
<i>Roseburia intestinalis</i>	Продуцирует масляную кислоту. Численность снижена при ожирении, глюкозотолерантности, болезни Паркинсона	-
<i>Ruminococcus bromii</i>	Один из доминантных видов бактерий толстой кишки. Участвует в переработке пищевых крахмалов и усвоении других растительных полисахаридов	DSM 756
<i>Ruminococcus gnavus</i>	Продуцирует антибактериальный руминококцин А, действующий против патогенных клостридий	DSMZ 1402
<i>Ruminococcus torques</i>	Нормальный компонент микробиоты кишечника (0,5%)	DSM 3979
<i>Streptococcus salivarius</i>	Регулирует воспалительный ответ, продуцирует бактериоцины против бактерий зубного налета. Некоторые штаммы считаются оппортунистическими патогенами	DSM 2243
<i>Veillonella parvula</i>	Пародонтопатогенная бактерия. Оказывает антагонистическое действие на кариесогенную микрофлору	DSM 15643

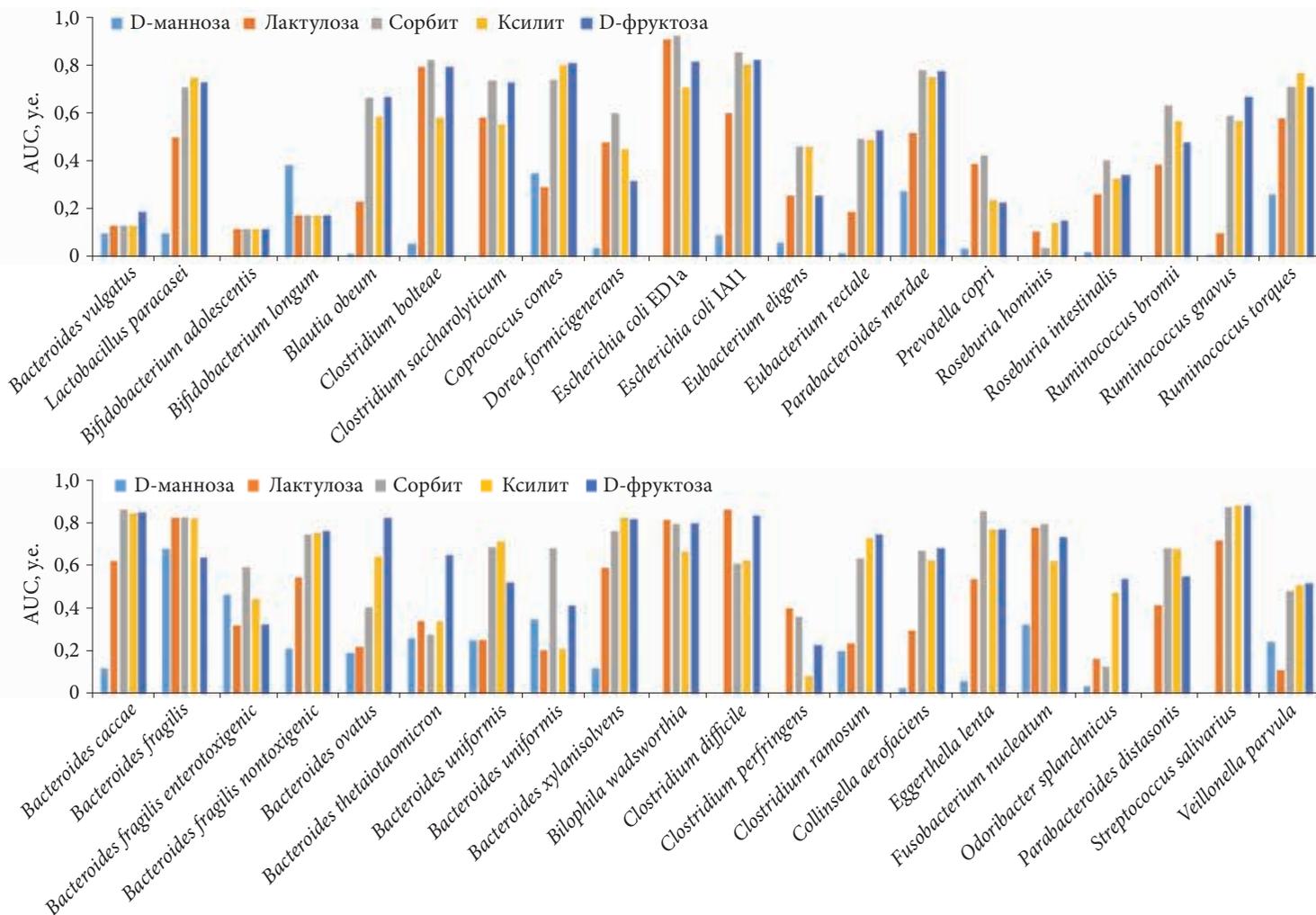


Рис. 2. Нормализованные значения AUC исследованных бактерий микробиома человека, достоверно отличающиеся от контроля (получены в результате проведения хемомикробиомного анализа)

(уксусную, молочную, янтарную). Сниженное количество бифидобактерий в ЖКТ считается одним из патогенетических факторов хронических расстройств пищеварения. В ходе исследования был получен важный результат: D-манноза была нейтральна и не влияла на рост патогенных бактерий *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* DSM 756, *Fusobacterium nucleatum* DSM 15643 (AUC для D-маннозы – 0,04, молекул сравнения – 0,61–0,86). Отметим, что инвазия клостридиями ассоциирована с тяжелыми формами цистита. Несмотря на то что патогенные штаммы *Clostridium difficile* найдены в кишечнике у 50% новорожденных и 3–15% здоровых детей стар-

ше двух лет, а также у взрослых, эти бактерии являются основной причиной больничной диареи. Количество *Clostridium difficile* в составе нормальной микрофлоры кишечника здорового взрослого человека не должно превышать 0,01–0,001%. Токсигенные штаммы клостридий продуцируют токсин А (энтеротоксин) и В (цитотоксин). *Clostridium difficile* – достаточно распространенная причина (30% случаев) антибиотик-ассоциированной диареи – одного из осложнений, которое возникает у 5–25% пациентов, получающих антимикробную терапию. Описаны случаи *Clostridium difficile*-зависимого эмфизематозного цистита, характеризующегося наличием

газонаполненных кист в стенке мочевого пузыря и встречающегося при сахарном диабете [28]. Установлено, что D-манноза практически не поддерживала рост условно патогенных бактерий *Clostridium perfringens* DSM 756 (AUC для D-маннозы – 0,002, молекул сравнения – 0,08–0,40), которые могут приводить к анаэробной гангрене, антибиотик-ассоциированной диарее, некротическому энтериту при попадании в не подвергшиеся первичной хирургической обработке раны. Заболевания, вызванные *Clostridium perfringens*, серотип F, кодируются как «A05.2 Пищевое отравление, вызванное *Clostridium perfringens* (*Clostridium welchii*)» (некротиче-

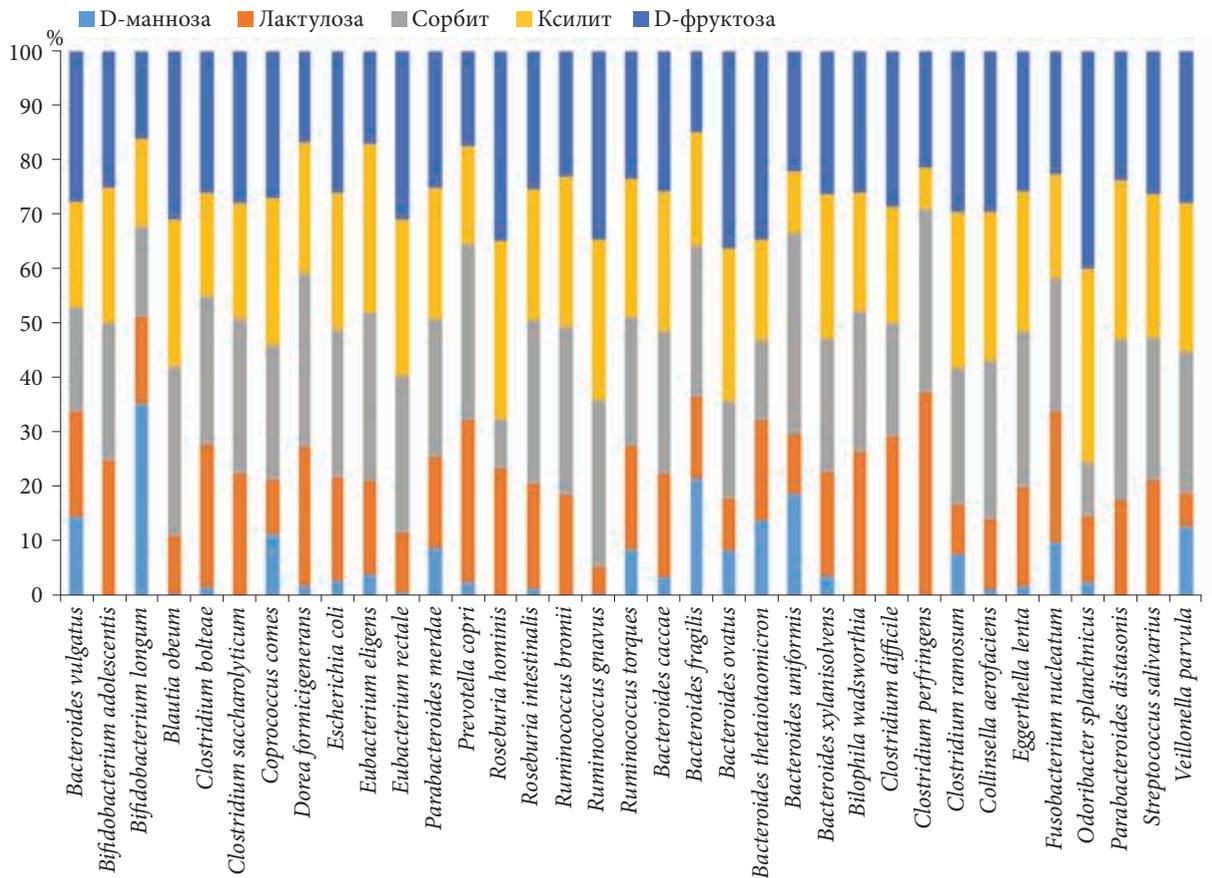


Рис. 3. Профиль воздействия исследованных метабиотиков на микробиом

ский энтерит) и «B96.7 *Clostridium perfringens* как причина болезней, классифицированных в других рубриках». Инвазия мочевого пузыря *Clostridium perfringens* может стать причиной гангренозного цистита, сопровождаться септическим шоком и даже некрозом костного мозга [29].

D-манноза в наименьшей степени, чем молекулы сравнения, способствовала росту патогенных *Fusobacterium nucleatum* DSM 15643 (AUC для D-маннозы – 0,32, молекул сравнения – 0,63–0,80). Повышенная обсемененность бактериями *Fusobacterium nucleatum* ротовой полости связана с различными заболеваниями десен. Некоторые подвиды *Fusobacterium* способны проникать между клетками, образуя стенки кровеносных сосудов, и, перемещаясь с кровотоком, формировать колонии в самых разных органах и тканях организма-хозяина. Эти

колонии запускают воспалительные процессы, стимулирующие развитие атеросклеротических бляшек, эрозии соединительной ткани клапанов сердца и хрящевой ткани суставов, хронических заболеваний легких, мозга, печени и мочеполовой системы.

Хемомикробиомный анализ значений минимальной подавляющей концентрации (minimum inhibitory concentration – MIC) показал, что D-манноза может тормозить рост некоторых болезнетворных организмов. Например, значение MIC *Candida albicans* для D-маннозы составило 5,35 мкг/мл (для молекул сравнения – 5,66–9,68 мкг/мл). Напомним, что *Candida albicans* присутствует у 80% людей, не приводя к развитию заболеваний. Однако на фоне иммунодефицита *Candida albicans* вызывает кандидоз. D-манноза тормозит рост возбудителя гриппа *Haemophilus influenzae* (MIC для D-маннозы – 4,19 мкг/мл,

других молекул – 5,19–16,07 мкг/мл), возбудителя менингита, отита, синусита, внебольничной пневмонии *Streptococcus pneumoniae* (MIC для D-маннозы – 0,50 мкг/мл, других молекул – 0,37–0,87 мкг/мл) и возбудителя скарлатины *Streptococcus pyogenes* (MIC для D-маннозы – 0,28 мкг/мл, других молекул – 0,20–0,72 мкг/мл).

Таким образом, D-манноза не способствует размножению различных болезнетворных микроорганизмов и при этом поддерживает рост бифидобактерий *Bifidobacterium longum*, важных для здоровья микробиома.

D-фруктоза

D-фруктоза продемонстрировала одно из самых значимых влияний на рост исследованных комменсалов (AUC для D-фруктозы – $0,58 \pm 0,24$, остальных молекул – 0,13–0,59). Известно, что инулин стимулирует рост бифидобакте-



включает в свой состав лактобактерии (45%), гарднереллы и превотеллы (27%), энтеробактерии (9%), стафилококки (3%) бифидобактерии (2%) и др. [43, 44]. Патогенез хронических инфекций мочеполовых путей, в том числе цистита, зависит не только от определенных патогенных штаммов *Escherichia coli* и других патогенов, но и от состояния уринарного микробиома в целом. В частности, в развитии инфекций мочеполовых путей значительную роль играют вирусные инфекции [45], снижение популяции лактобактерий и увеличение популяции гарднерелл [44]. Эти и другие изменения уринарного микробиома ассоциированы с повышением уровней провоспалительных цитокинов [46]. Известны высокая эффективность и безопасность использования D-маннозы в терапии цистита: она непосредственно блокирует адгезию патогенных штаммов *Escherichia coli*, вызывающих цистит [16]. Хемомикробиомный анализ показал, что молекулы D-маннозы крайне слабо могут стимулировать рост исследованных штаммов кишечной палочки. *Escherichia coli* – один из важных конкурентов условно патогенной микрофлоры и важна для выработки КЦЖК. В то же время D-фруктоза способствует размножению полезных штаммов кишечной палочки *Escherichia coli* ED1a (AUC для D-фруктозы – 0,82, молекул сравнения – 0,71–0,92) и *Escherichia coli* IAI1 (AUC для D-фруктозы – 0,82, молекул сравнения – 0,60–0,86). D-фруктоза, которая усваивается бактериями после расщепления инулина, относится к числу лучших метаболитов для поддержки синтеза масляной кислоты и других КЦЖК, врожденного иммунитета, всасывания жиров и противодействия росту

патогенных бактерий. Поскольку D-манноза влияет на полезную микробиоту в гораздо меньшей степени, чем D-фруктоза, то для усиления ее метабиотических свойств перспективным представляется сочетанное использование D-маннозы и инулина (источника молекул D-фруктозы для микробиоты). Это позволит блокировать абсорбцию уропатогенных форм *Escherichia coli* при цистите, положительно влиять на рост полезных штаммов *Escherichia coli* и здоровье микробиома человека в целом (см. рис. 2), в том числе рост лакто- и бифидобактерий.

Комбинация «D-манноза + инулин» доступна на российском рынке. Так, препарат Экоцистин содержит значительные дозы D-маннозы (1500 мг) и инулина (1492,5 мг) в одном саше для приготовления раствора для питья [47]. Этих количеств вполне достаточно и для поддержания полезной микробиоты, и для торможения абсорбции уропатогенных штаммов *Escherichia coli*. В общем случае терапевтический эффект может быть достигнут употреблением одного саше в сутки. При лечении тяжелых форм цистита доза может быть увеличена в два – четыре раза.

Заключение

Использование метаболитов можно назвать одним из эффективных и безопасных способов оздоровления кишечного и уринарного микробиома. Анализ воздействия того или иного метаболита на различных представителей микробиома важен для комплексной оценки фармакологического действия соответствующего препарата.

Полученные результаты количественно обосновывают эффекты изученных метаболитических

молекул на конкретные штаммы позитивной или нейтральной микрофлоры ЖКТ, в том числе воздействие на синтез КЦЖК. Они также позволяют анализировать целесообразность сопровождения той или иной фармакотерапии приемом D-маннозы, лактулозы, сорбита и др.

Хемомикробиомный анализ показал, что D-манноза, хотя и слабо поддерживает рост большинства исследованных представителей полезной микробиоты, но все же может тормозить рост различных представителей патогенной флоры. Кроме того, D-манноза в большей степени, чем молекулы сравнения, способствует росту бифидобактерий *Bifidobacterium longum*, продуцирующих масляную кислоту и другие КЦЖК, тем самым оздоравливая кишечный микробиом.

Результаты проведенного хемомикробиомного анализа указали на целесообразность дополнения метабиотических эффектов D-маннозы эффектами инулина, образованного из молекул D-фруктозы. Синергидное сочетание «D-манноза + инулин» будет стимулировать рост многих представителей здоровой микробиоты, в том числе бифидо- и лактобактерий, поддерживать синтез КЦЖК, функцию врожденного иммунитета, блокируя абсорбцию уропатогенных форм *Escherichia coli* и одновременно содействуя росту полезных штаммов *Escherichia coli*. Совместное применение D-маннозы и инулина будет оздоравливать и кишечный, и уринарный микробиом, снижая воспаление и способствуя более быстрому восстановлению микробиоты пациентов после антибиотикотерапии. ☺

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-07-00944.

Литература

1. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3: Пробиотики и функциональное питание: научное издание. М.: ГРАНТЪ, 2001.
2. Bindels L.B., Delzenne N.M., Cani P.D., Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 12. № 5. P. 303–310.
3. Hutkins R.W., Krumbeck J.A., Bindels L.B. et al. Prebiotics: why definitions matter // Curr. Opin. Biotechnol. 2016. Vol. 37. P. 1–7.



4. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 14. № 8. P. 491–502.
5. Ioannidis J.P. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research // *JAMA.* 2005. Vol. 294. № 2. P. 218–228.
6. Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. NY, USA: Nova Biomedical Books, 2007.
7. Ioannidis J.P.A., Houry M.J. Evidence-based medicine and big genomic data // *Hum. Mol. Genet.* 2018. Vol. 27. № R1. P. R2–R7.
8. Manrai A.K., Patel C.J., Ioannidis J.P.A. In the era of precision medicine and big data, who is normal? // *JAMA.* 2018. Vol. 319. № 19. P. 1981–1982.
9. Shenderov B.A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception // *Microb. Ecol. Health Dis.* 2013. Vol. 24. ID 20399.
10. Шендеров Б.А., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б. и др. Метабиотики – новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями в организме человека // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018. № 3. С. 83–92.
11. Salminen S., Bouley C., Boutron-Ruault M.C. et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function // *Br. J. Nutr.* 1998. Vol. 80. Suppl. 1. P. 147–171.
12. Vasquez K.S., Shiver A.L., Huang K.C. Cutting the Gordian knot of the microbiota // *Mol. Cell.* 2018. Vol. 70. № 5. P. 765–767.
13. Shawcross D.L., Jalan R. Treatment of hepatic encephalopathy: it's not lactulose // *BMJ.* 2004. Vol. 329. № 7457. ID 112.
14. Maguire A., Rugg-Gunn A.J. Xylitol and caries prevention – is it a magic bullet? // *Br. Dent. J.* 2003. Vol. 194. № 8. P. 429–436.
15. Medus M.L., Gomez G.E., Zacchi L.F. et al. N-glycosylation triggers a dual selection pressure in eukaryotic secretory proteins // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. № 1. ID 8788.
16. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К. Систематический анализ исследований по D-маннозе и перспективы ее применения при рецидивирующих инфекциях мочеполовых путей у женщин репродуктивного возраста // *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2019. Т. 13. № 2. С. 119–131.
17. Корнеева О.С., Черемушкина И.В., Глущенко А.С. и др. Пребиотические свойства маннозы и ее влияние на специфическую резистентность // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2012. № 5. С. 67–70.
18. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 2. Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability // *Pattern Recognit. Image Anal.* 2014. Vol. 24. № 2. P. 196–208.
19. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties // *Pattern Recognit. Image Anal.* 2016. Vol. 26. № 3. P. 483–496.
20. Torshin I.Yu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation // *Pattern Recognit. Image Anal.* 2010. Vol. 20. № 3. P. 386–395.
21. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification // *Pattern Recognit. Image Anal.* 2015. Vol. 25. № 4. P. 577–587.
22. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over the splits of a set of objects and the problem of prediction of numeric target variables // *Pattern Recognit. Image Anal.* 2019. Vol. 29. № 3. P. 65–75.
23. Rajilic-Stojanovic M., de Vos W.M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota // *FEMS Microbiol. Rev.* 2014. Vol. 38. № 5. P. 996–1047.
24. Maier L., Pruteanu M., Kuhn M. et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria // *Nature.* 2018. Vol. 555. № 7698. P. 623–628.
25. Торшин И.Ю., Громова О.А., Захарова И.Н., Максимов В.А. Хемомикробиомный анализ Лактитола // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019. № 4. С. 111–121.
26. Alton G., Hasilik M., Niehues R. et al. Direct utilization of mannose for mammalian glycoprotein biosynthesis // *Glycobiology.* 1998. Vol. 8. № 3. P. 285–295.
27. Postma P.W., Lengeler J.W., Jacobson G.R. Phosphoenolpyruvate: carbohydrate phosphotransferase systems of bacteria // *Microbiol. Rev.* 1993. Vol. 57. № 3. P. 543–594.
28. Tariq T., Farishta M., Rizvi A., Irfan F.B. A case of concomitant emphysematous cystitis and clostridium difficile colitis with pneumoperitoneum // *Cureus.* 2018. Vol. 10. № 6. ID e2897.
29. Lazarescu C., Kimmoun A., Blatt A. et al. Clostridium perfringens gangrenous cystitis with septic shock and bone marrow necrosis // *Intensive Care Med.* 2012. Vol. 38. № 11. P. 1906–1907.
30. Ramirez-Farias C., Slezak K., Fuller Z. et al. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of Bifidobacterium adolescentis and Faecalibacterium prausnitzii // *Br. J. Nutr.* 2009. Vol. 101. № 4. P. 541–550.
31. Moser S.A., Savage D.C. Bile salt hydrolase activity and resistance to toxicity of conjugated bile salts are unrelated properties in lactobacilli // *Appl. Environ. Microbiol.* 2001. Vol. 67. № 8. P. 3476–3480.



32. Donohoe D.R., Garge N., Zhang X. *et al.* The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon // *Cell Metab.* 2011. Vol. 13. № 5. P. 517–526.
33. Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Караулов А.В. и др. Микробиоценозы и здоровье человека. М.: Династия, 2015.
34. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. *et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science.* 2005. Vol. 308. № 5728. P. 1635–1638.
35. Zimmerman M.A., Singh N., Martin P.M. *et al.* Butyrate suppresses colonic inflammation through HDAC1-dependent Fas upregulation and Fas-mediated apoptosis of T cells // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012. Vol. 302. № 12. P. G1405–1415.
36. Zeng H., Lazarova D.L., Bordonaro M. Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2014. Vol. 6. № 2. P. 41–51.
37. Hsiao A., Ahmed A.M., Subramanian S. *et al.* Members of the human gut microbiota involved in recovery from *Vibrio cholerae* infection // *Nature.* 2014. Vol. 515. № 7527. P. 423–426.
38. Dabard J., Bridonneau C., Phillippe C. *et al.* Ruminococcus A, a new lantibiotic produced by a *Ruminococcus gnavus* strain isolated from human feces // *Appl. Environ. Microbiol.* 2001. Vol. 67. № 9. P. 4111–4118.
39. Patterson A.M., Mulder I.E., Travis A.J. *et al.* Human gut symbiont *Roseburia hominis* promotes and regulates innate immunity // *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. ID 1166.
40. Burton J.P., Drummond B.K., Chilcott C.N. *et al.* Influence of the probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18 on indices of dental health in children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial // *J. Med. Microbiol.* 2013. Vol. 62. Pt. 6. P. 875–884.
41. Burton J.P., Chilcott C.N., Moore C.J. *et al.* A preliminary study of the effect of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 on oral malodour parameters // *J. Appl. Microbiol.* 2006. Vol. 100. № 4. P. 754–764.
42. Mohandas R., Poduval R.D., Unnikrishnan D., Corpuz M. *Clostridium ramosum* bacteremia and osteomyelitis in a patient with infected pressure sores // *Infect. Dis. Clin. Pract.* 2001. Vol. 10. № 2. P. 123–124.
43. Antunes-Lopes T., Vale L., Coelho A.M. The role of urinary microbiota in lower urinary tract dysfunction: a systematic review // *Eur. Urol. Focus.* 2020. Vol. 6. № 2. P. 361–369.
44. Gasiorek M., Hsieh M.H., Forster C.S. Utility of DNA next generation sequencing and expanded quantitative urine culture in the diagnosis and management of chronic or persistent lower urinary tract symptoms // *J. Clin. Microbiol.* 2019. Vol. 58. № 1. ID JCM.00204-19.
45. Ibishev K.S., Lapteva T.O., Krachotkin D.V., Ryabenchenko N.N. The role of viral infection in the development of recurrent lower urinary tract infections // *Urologia.* 2019. Vol. 5. P. 136–139.
46. Abernethy M.G., Rosenfeld A., White J.R. *et al.* Urinary microbiome and cytokine levels in women with interstitial cystitis // *Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 129. № 3. P. 500–506.
47. Экоцистин: инструкция по применению препарата // www.grls.rosminzdrav.ru.

Chemomicrobiome Analysis of Synergism of D-mannose and D-fructose in Comparison with Other Metabiotics

I.Yu. Torshin, PhD¹, A.N. Galustyan, PhD², M.I. Ivanova³, A.K. Khadzhidis, PhD², O.A. Gromova, PhD, Prof.¹⁻³

¹ Federal Research Center 'Computer Science and Control' of the Russian Academy of Sciences, Moscow

² St. Petersburg State Paediatric Medical University

³ Big Data Storage and Analysis Center, Moscow

Contact person: Olga A. Gromova, olga_gromova@rambler.ru

This paper presents the results of comparative chemomicrobiomic analysis of D-mannose, lactulose, sorbitol, xylitol and D-fructose (the structural basis of inulin), made with the use of modern technologies of big data analysis. For each of the studied molecules, estimations of the area under the normalized growth curve were obtained for the representative sample of the human microbiota, which included 38 commensal bacteria, including Bifidobacterium and Lactobacillus. The values of the minimum suppressing concentration for 42 pathogenic (bacterial and fungal) microorganisms were calculated. Previously, the high efficiency and safety of using D-mannose in the treatment of cystitis were established: by blocking the fimbriae of pathogenic bacteria (for example, uropathogenic strains of Escherichia coli), D-mannose inhibits the development of urinary tract infections. In the course of chemomicrobiomic analysis, it was shown that in comparison with other metabiotics, D-mannose contributes less to the growth of conditionally pathogenic bacteria in the human microbiome and more to the growth of Bifidobacterium longum subsp. longum, which produce butyric acid and other short-chain fatty acids. The results of chemomicrobiomic analysis indicate the prospects of supplementing the metabiotic effects of D-mannose with the effects of inulin formed from D-fructose molecules for activation of the synthesis of short-chain fatty acids, support of innate immunity and growth of beneficial Escherichia coli strains.

Key words: human microbiome, prebiotics, metabiotics, chemoinformatics, area under the curve, Ecocystin



Патогенетические механизмы влияния дефицита тестостерона на симптомы нижних мочевых путей у мужчин

И.А. Тюзиков, к.м.н.

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

Для цитирования: Тюзиков И.А. Патогенетические механизмы влияния дефицита тестостерона на симптомы нижних мочевых путей у мужчин // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 20. С. 32–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-20-32-42

В обзорной статье на основе данных современных клиничко-экспериментальных зарубежных и отечественных исследований рассматриваются вопросы мультифакторности и полиэтиологичности патогенеза симптомов нижних мочевых путей (СНМП) с позиции гормональной зависимости (прежде всего андрогенозависимости) нижних отделов урогенитального тракта у мужчин. Особое внимание уделено дефициту тестостерона как наиболее значимому и хорошо известному гормональному нарушению у мужчин. Подробно рассмотрены его основные механизмы участия в патогенезе СНМП. Известно, что тестостерон – один из ключевых гормонов, обеспечивающих нормальное анатомо-функциональное состояние нижних мочевых путей у мужчин, а его дефицит признается существенным фактором инициации и прогрессирования СНМП. Требуется дальнейшее изучение этой проблемы, но уже имеющиеся данные литературы позволяют сделать вывод о гипогонадном состоянии у мужчин с СНМП как о неблагоприятном фоне, игнорировать который в клинической практике не представляется возможным.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевых путей (СНМП), дефицит тестостерона, ожирение, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, хроническое субклиническое воспаление

Введение

Термин «симптомы нижних мочевых путей (СНМП)» длительное время ассоциировался преимущественно с различными нарушениями мочеиспускания, характерными для доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) [1]. Однако в настоящее время он получил более широкое трактование, объединив спектр нарушений функций нижних мочевых путей, связанных с любыми заболеваниями

данного сегмента урогенитального тракта. Его все чаще стали использовать для описания дисфункции нижних мочевых путей при нейрогенном мочевом пузыре, цистите и уретрите у женщин, раке простаты, хроническом простатите, стриктурах уретры у мужчин, что связано с универсальностью патогенеза СНМП, который не зависит от конкретной урологической нозологии [2]. Расширение клинического применения данного термина обусловлено

еще и тем, что СНМП сегодня рассматриваются не только как нарушение анатомо-функционального состояния нижних мочевых путей при урологической патологии, но и как многофакторное состояние и междисциплинарная проблема, поскольку могут встречаться в практике врача любой специальности [3]. СНМП значительно ухудшают качество жизни пациентов независимо от пола и возраста. По негативному влиянию любые СНМП (особенно nocturia) превосходят даже, например, сахарный диабет 2 типа и артериальную гипертензию [4]. Кроме того, часто в отсутствие необходимого лечения СНМП прогрессируют и усугубляются с возрастом. Существенная, если не ключевая характеристика нижних мочевых путей у обоих полов – выраженная гормональная зависимость. В частности, в нижних отделах урогенитального тракта наблюдается высокая экспрессия рецепторов к гормонам, прежде всего половым стероидным гормонам (прогестерону, тестостерону, эстрогенам) и витамину (гормону) D, которые обеспечивают нормальное анатомо-функциональное состояние практически всех структур тазового дна, мочевого пузыря, уретры, предстательной железы. Это приводит к патогенезу СНМП, наряду с васкулогенным, миогенным, нейрогенным компонентами, дополнительный гормональный компонент, который нужно учитывать при диаг-



ности и планировании фармако-терапии СНМП как у мужчин, так и у женщин [5].

Тестостерон – уникальный полифункциональный стероидный половой гормон. Многие клетки организма мужчины активно экспрессируют андрогеновые рецепторы, посредством которых тестостерон реализует клеточные эффекты, в том числе в нижних отделах мужского уrogenитального тракта [6]. По мере старения у большинства мужчин уровень тестостерона постепенно снижается вплоть до дефицита [7, 8]. Частота СНМП у мужчин тоже увеличивается с возрастом, достигая после 50 лет 50% [9, 10]. Таким образом, дефицит тестостерона может быть вовлечен в патогенез СНМП у мужчин. В данной статье будут рассмотрены наиболее важные механизмы влияния дефицита тестостерона на инициацию и прогрессирование СНМП у мужчин.

Дефицит тестостерона – ожирение – симптомы нижних мочевых путей

Согласно современной точке зрения, жировая ткань признается самостоятельным активным эндокринным органом, который секретирует целый ряд биологически активных субстанций (адипокинов). Они относятся к различным химическим классам и способны, кроме прочих негативных метаболических эффектов, уменьшать синтез тестостерона в клетках Лейдига у мужчин (рис. 1) [11, 12].

Неблагоприятное влияние избыточной массы тела и ожирения на уровень тестостерона у мужчин, как и обратная достоверная корреляция между окружностью талии и уровнем тестостерона, давно и хорошо известно [13, 14].

За отрицательное воздействие жировой ткани на стероидогенез у мужчин ответственен лептин («голос» жировой ткани) – белок с молекулярной массой 16 кДа, синтезируемый и секретируемый главным образом клетками жировой ткани (адипоцитами). Постоянный избыток лептина, с одной стороны, нарушает механизм обратной отрицательной связи между клетками Лейдига яичек и соответствующим



Рис. 1. Основные негативные метаболические эффекты жировой ткани

гим гипофизарным гонадотропным (лютеинизирующим гормоном), а с другой – усиливает ароматизацию тестостерона в 17-бета-эстрадиол под влиянием ароматазы жировой ткани [15]. В результате развиваются гипоандрогемия и относительная гиперэстрогемия, которые способны нарушать различные гормональные сигналы в гормонозависимых клетках уrogenитального тракта. Кроме того, в жировой ткани происходит активный синтез кортизола, как известно, одного из важных контргонадных гормонов.

S. Kaplan и соавт. (2007) обнаружили достоверную положительную корреляцию между окружностью талии и выраженностью СНМП, а также отрицательную корреляцию между окружностью талии и максимальной скоростью потока мочи [16]. Согласно имеющимся метаанализам, увеличение окружности талии ассоциируется с повышенным риском развития всех СНМП у мужчин [17], и в том числе после лапароскопической радикальной простатэктомии [18].

В одном из крупнейших исследований было достоверно показано, что ожирение – ключевой метаболический фактор, связанный со стрессовым недержанием мочи и у мужчин, и у женщин [19]. Кроме того, ожирение способно приводить

к нарушению структуры и функций тазового дна, играющего важную роль в патогенезе СНМП [20].

Дефицит тестостерона – инсулинорезистентность – симптомы нижних мочевых путей

Инсулинорезистентность – патологическое состояние, при котором взаимодействие инсулина с рецепторами в инсулинчувствительных тканях (печени, скелетных мышцах и жировой ткани) не обеспечивает физиологические эффекты инсулина. Инсулинорезистентность создает условия для развития гипергликемии, которая длительное время (иногда десятки лет) компенсируется повышенной продукцией инсулина – компенсаторной гиперинсулинемией. Достоверная обратная связь между низким уровнем тестостерона и высоким уровнем инсулина в крови установлена достаточно давно и сегодня не вызывает сомнений [21, 22]. Более того, по данным молекулярных исследований, патология инсулинового рецептора и полиморфизм гена андрогенового рецептора (с увеличенным количеством CAG-повторов, то есть метаболически неактивным) часто сочетаются, что в определенной степени может служить дополнительным обоснованием связи дефицита тестостерона и инсулинорезистентности [22, 23].



При дефиците тестостерона нарушается инсулиновый клеточный сигнальный путь регуляции клеток. Несмотря на нормальное содержание глюкозы в крови, этот процесс сопровождается выраженным дефицитом глюкозы в клетках. В результате они не могут адекватно производить энергию в митохондриях и бороться со свободнорадикальным окислением, что сопровождается клеточной гипоксией, индуцированной митохондриальной дисфункцией [24]. В дальнейшем это может усиливать уже имеющийся дефицит тестостерона, поскольку клетки Лейдига как основные продуценты данного гормона крайне неустойчивы к любой гипоксии. Так замыкается порочный круг дефицита тестостерона при инсулинорезистентности, усугубляя его недостаточное поступление в клетки уrogenитального тракта, которые в ответ на гипоксию подвергаются викарной гипертрофии, чтобы хоть как-то обеспечить себя необходимым для жизнедеятельности кислородом (рис. 2) [25, 26]. Важным опосредованным механизмом влияния инсулинорезистентности на уродинамику нижних мочевых путей является индуцируемое ею нарушение нейрогенной регуляции тазовых органов (автономная вегетативная симпатическая гиперактивность) [27]. Инсулинорезистентность

повышает симпатическую активность альфа-адренергических нейронов, нарушая метаболизм глюкозы в вентромедиальных гипоталамических нейронах, что в свою очередь усиливает системную активность центральных и периферических альфа-1-адренорецепторов, в том числе гладких мышц простатической капсулы, шейки мочевого пузыря и тазового дна с развитием в них повышенной контрактильности [28]. По данным ряда авторов, следствием такой контрактильности в мышцах нижних мочевых путей может стать появление СНМП даже при нормальном объеме ткани предстательной железы [29]. В лабораторных моделях автономная симпатическая гиперактивность на фоне инсулинорезистентности приводила к стимулированному росту предстательной железы, что заканчивалось формированием ДГПЖ, как полагают, посредством активизации инсулиноподобного фактора роста 1 и 3 в ткани простаты [28]. К. McVary и соавт. (2005) обследовали мужчин на фоне индуцированной повышенной автономной симпатической активности после тилт-теста и выявили, что маркеры автономной симпатической гиперактивности (повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также уровня катехоламинов в сыворотке крови или

моче) положительно коррелировали с субъективными маркерами СНМП и качеством жизни [30]. В роли дополнительного механизма, усиливающего негативное влияние на нижние мочевые пути автономной вегетативной симпатической гиперактивности при инсулинорезистентности, можно рассматривать усугубление нарушений тазово-простатической оксигенации на фоне эндотелиальной дисфункции, индуцируемой инсулинорезистентностью и сопряженной с атерогенезом. С учетом повышения симпатического тонуса и активности альфа-1-адренорецепторов это может привести к формированию и персистенции obstructивных и ирритативных СНМП либо в отсутствие ДГПЖ, либо после ее хирургического лечения [31, 32].

Дефицит витамина D – дефицит тестостерона – симптомы нижних мочевых путей

Согласно современным данным, витамин D рассматривается как активный D-гормон, который регулирует от 3 до 10% всего генома человека, включая гены углеводного обмена, стероидогенеза, иммунитета, репродукции, неспецифической противораковой защиты, что делает его одним из ключевых гормонов, необходимых человеку в достаточном количестве с рождения и до самой смерти [33].

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой частоте нераспознанного дефицита/недостаточности витамина (гормона) D у больных урологического профиля. Так, M.S. Pitman и соавт. (2011) проанализировали результаты обследования 3763 мужчин из урологических баз медицинских данных и пришли к выводу, что в настоящее время 68% урологических пациентов имеют неадекватный уровень витамина D, а 52% из них – нераспознанный дефицит или недостаточность витамина D [34].

Наиболее часто дефицит витамина D выявляется у пациентов моложе 50 лет (44,5%), представителей негроидной расы (53,2%) и испанцев (41,6%) ($p < 0,001$). В мультивариационном анализе раса, возраст, время года или диагноз рака были

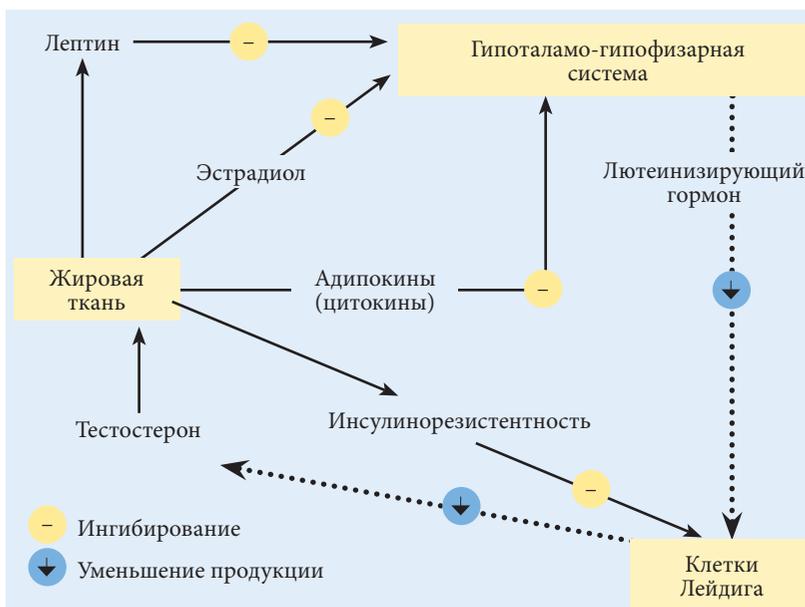


Рис. 2. Взаимосвязь дефицита тестостерона, ожирения и инсулинорезистентности



независимыми предикторами статуса по витамину D [34].

Многочисленные клинико-экспериментальные исследования выявили способность витамина D регулировать экспрессию генов стероидогенеза, которая в свою очередь регулирует экспрессию генов витамина D [35, 36]. В этой связи многие авторы полагают, что дефицит тестостерона гипотетически может усиливать неблагоприятные последствия дефицита витамина D, то есть при обмене между тестостероном и витамином D существует не односторонняя, а двусторонняя патофизиологическая связь [37]. Так, в одном из самых крупномасштабных популяционных исследований ($n = 3369$) недостаточность витамина D ($25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ нг/мл}$) у мужчин ассоциировалась с вторичным гипогонадизмом и компенсированным гипогонадизмом. При этом уровень $25(\text{OH})\text{D}$ был прямо пропорционален уровням общего и свободного тестостерона и обратно пропорционален уровню эстрадиола (рис. 3) [38].

На сегодняшний день установлено, что дефицит витамина D у мужчин может играть важную роль в патогенезе гиперактивного мочевого пузыря, особенно в зимнее время, а нормализация уровня витамина D способна облегчить симптомы гиперактивного мочевого пузыря и качество жизни пациентов [39, 40]. Исследование, проведенное среди американских мужчин, показало высокую частоту дефицита витамина D (89%), который ассоциировался с умеренными и выраженными СНМП [41]. Кроме того, установлено, что мужчины с СНМП старше 50 лет имеют более низкий уровень витамина D по сравнению с мужчинами без СНМП [42], а некоторые авторы рассматривают дефицит витамина D как независимый фактор повышенного риска развития СНМП у мужчин [43, 44].

Дефицит тестостерона – эндотелиальная дисфункция – симптомы нижних мочевых путей

Эндотелиальная дисфункция – частичное снижение или полная утрата способности эндотелиальных кле-

ток всех сосудов обеспечивать адекватный синтез сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов, определяющих структурно-функциональную целостность эндотелия и профилактические антиатерогенные эффекты [45].

Эндотелий выполняет целый ряд критически важных функций: контролирует тонус сосудов, местные процессы гемостаза, регулирует апоптоз, пролиферацию и миграцию клеток крови через стенку сосудов в ткани, рост гладкомышечных элементов сосудистой стенки, тромбообразование, фибринолиз, местные иммунные процессы и т.д. Регуляция сосудистого тонуса происходит за счет координированного синтеза огромного количества вазодилаторов (фактора гиперполяризации эндотелия, простаглицлина, простагландина I_2 , оксида азота (NO), натрийуретического пептида С-типа, аденомедулина) и вазоконстрикторов (эндотелина 1, тромбосана A_2 , простагландина F_{2a} , эндопероксидов и т.д.) [45]. Именно динамический баланс между сосудосуживающими и сосудорасширяющими эндотелиальными факторами обеспечивает адекватность и полноценность как магистрального (центрального) кровообращения, так и местного (регионарного) состояния микроциркуляторного русла органов и тканей [46]. Наиболее критическим модулятором эндотелиальной функции сосудистого русла у мужчин считается NO, представляющий собой крайне нестабильный радикал с периодом жизни не более 12 секунд [47]. Адекватный синтез NO в стенке сосудов требует здорового эндотелия и нейротелия (90% NO имеет нейрональное происхождение), биохимического предшественника NO – L-аргинина, ферментной системы NO-синтаз и достаточного уровня эндогенного тестостерона. В условиях хронического дефицита тестостерона синтез NO в нейроэндотелии сосудов ослабляется, а его место занимает один из самых мощных природных вазоконстрикторов эндотелин 1. В результате развивается стойкий, порой резистентный к стандартным сосудорасширяющим препаратам спазм стенки сосудов

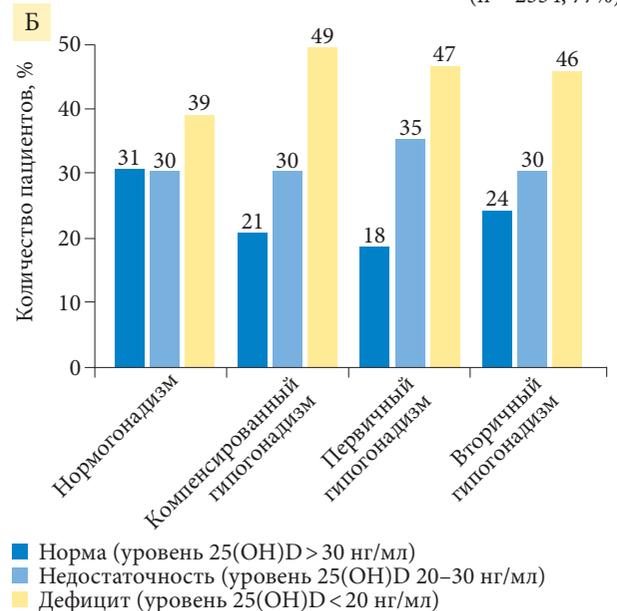
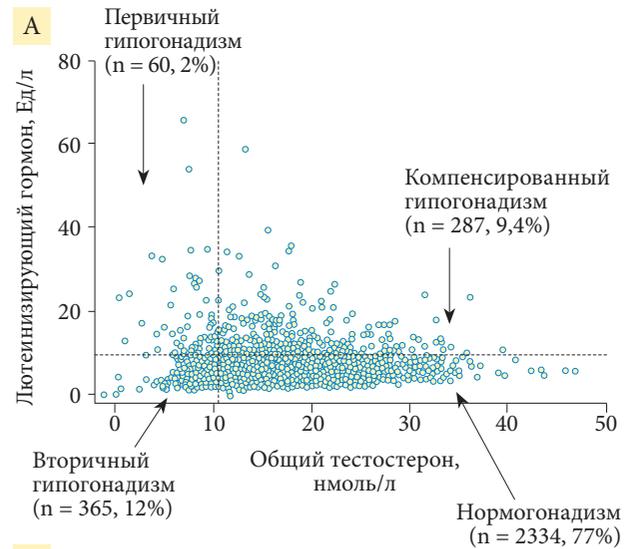


Рис. 3. Взаимосвязь между уровнями тестостерона (А) и витамина D (Б) в крупномасштабном популяционном исследовании

различных органов и систем (ишемия) (рис. 4) [48]. Это закономерно приводит к развитию сначала гемической, а затем и клеточно-тканевой гипоксии, а также ишемии соответствующих органов (системному и локальному атеросклерозу). В частности, тазовый атеросклероз, ведущий к гипоксии и ишемии тазово-уретро-простатической зоны, рассматривается важнейшим индуктором СНМП и заболеваний предстательной железы [49–51]. По мнению ряда авторов, СНМП и эректильная дисфункция обычно

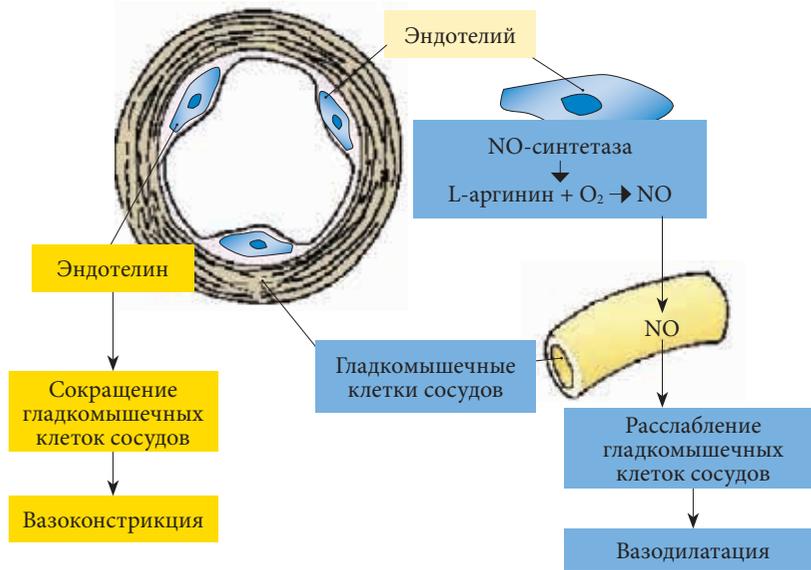


Рис. 4. Взаимодействие сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов при эндотелиальной дисфункции

существуют у одного и того же пациента, и оба заболевания реагируют на ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, что предполагает общий для них патофизиологический механизм – эндотелиальную дисфункцию [52–54]. Многочисленные исследования на гипогонадных животных доказали связь атеросклероза и хронической ишемии как проявлений эндотелиальной дисфункции, с одной стороны, и фиброза (атрофии) детрузора мочевого пузыря, с другой, что подтверждает важную роль эндотелиальной дисфункции, обусловленной дефицитом тестостерона, в патогенезе СНМП [55, 56].

Дефицит тестостерона – саркопения и дисфункция нейротелия детрузора – симптомы нижних мочевых путей

Саркопения – относительно новый термин, который начал применяться в медицине с 1989 г. С его помощью описывался процесс потери массы скелетной мускулатуры, связанной со старением. В 2010 г. терминологию пересмотрели, и на сегодняшний день определение звучит следующим образом: «саркопения – это снижение мышечной массы и ее функциональных характеристик, которое развивается из-за нейрогуморальных сдвигов, нарушения питания или разрушения мышц в результате

процессов катаболизма» [57]. В медицинской практике саркопения – важный прогностический маркер при определении прогноза жизни и выздоровления, особенно у тяжелых больных. Объем потери мышечной массы напрямую связан с полиорганными нарушениями. Если потеряно около 5–10% мышечной массы, нарушается работа одного органа, 10–20% – двух-трех органов, свыше 20% – четырех и более органов [57]. В рамках данной статьи речь идет прежде всего о возрастной саркопении детрузора, который представляет собой единый функциональный мышечный синцитий.

В экспериментах на самцах крыс линии Wistar показано, что плотность коллагеновых и мышечных волокон в детрузоре достоверно увеличивается с возрастом, а после орхэктомии у молодых самцов состояние коллагенового статуса их мочевого пузыря напоминает такое у сенильных самцов [58].

Y. Zhang и соавт. (2012) выявили, что в условиях лабораторной модели андрогенного дефицита у самцов крыс достаточно быстро развивается фиброз стенки детрузора мочевого пузыря с уменьшением его объема и сокращаемости, что сопровождается повышением в нем экспрессии мРНК проколлагена 1 – одного из основных маркеров фиброза [59].

Андрогеновая депривация в эксперименте также усиливает экспрессию мРНК трансформирующего фактора роста бета, играющего, по современным представлениям, важнейшую роль в патогенезе дисфункции мочевого пузыря эндокринной природы, что в перспективе можно будет использовать в клинической практике для разработки новых методов профилактики и лечения СНМП/ДГПЖ у мужчин с дефицитом тестостерона [59].

По данным A. Godoy и соавт. (2011), уже через 14 дней после лабораторного моделирования андрогенного дефицита у самцов мышей при иммуногистохимических исследованиях можно выявить уменьшение диаметра и плотности простатических сосудов [60].

G. Koritsiadis и соавт. (2008) проанализировали результаты трансуретральной резекции простаты и надлобковой простатэктомии у 25 больных ДГПЖ на фоне андрогенного дефицита и нарушений уродинамики. Были выявлены значительные обратные корреляции между значениями тестостерона и детрузорным давлением в конце мочеотделения и на максимальной скорости потока мочи. Кроме того, функциональная активность детрузора мочевого пузыря напрямую зависела от уровня тестостерона в крови [61]. Аналогичные результаты получили и другие авторы [62, 63]. Исследования толщины и структуры детрузора у мальчиков с различным уровнем общего тестостерона продемонстрировали прямую достоверную корреляцию между этим показателем и толщиной стенки мочевого пузыря [64].

При изучении влияния тестостерона на нервно-мышечную передачу в мочевом пузыре крыс и землероек оказалось, что гормон воздействует преимущественно на постфункциональный негеномный рецептор для ингибирования сокращения мышц детрузора мочевого пузыря [65]. Кроме того, получены доказательства, что в физиологических условиях тестостерон в наномолярных концентрациях непосредственно активирует ВК-каналы в клетках детрузора, независимые от геномных



рецепторов тестостерона, и таким образом регулирует возбудимость детрузора [66].

Тестостерон обладает дополнительными противовоспалительными эффектами в отношении мышечной ткани (в том числе детрузора), поскольку подавляет действие протеолитических ферментов (металлопротеиназ), связанных с деградацией коллагена и вовлеченных в механизмы саркопении [67, 68].

Тестостерон у мужчин также подавляет выработку провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкинов 1, 6, фактора некроза опухоли альфа) и усиливает окисление бета-жирных кислот, оказывающих выраженное катаболическое влияние на мышцы, что способствует предотвращению потери количества и качества мышечной массы [69, 70] (рис. 5).



Рис. 5. Эффекты тестостерона в отношении мышечной ткани при саркопении

Дефицит тестостерона – повышенная активность Rho-киназного механизма – симптомы нижних мочевых путей

В настоящее время не вызывает сомнений, что наряду с классической Ca^{2+} -зависимой регуляцией функционирование гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудистой стенки регулируется многочисленными сигнальными путями, и их активность может напрямую не зависеть от внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Эта сигнализация носит сложный характер, причем разные пути могут иметь общие промежуточные этапы или мишени. Многие из таких путей затрагивают активность Rho-киназы, которая реализует функции практически во всех клетках организма, несмотря на разнообразие протекающих в них процессов [71]. Однако при дефиците тестостерона наблюдается

неоправданно высокая активность Rho-системы, что приводит к стойкой патологической вазоконстрикции и зональной гипоксии. Таким образом, Rho-система – важная система, которая регулирует тонические сокращения, обеспечивает высокий уровень базального тонуса и может вносить вклад в тонизирование мышц нижних мочевых путей [72].

Rho-система вызывает гладкомышечное сокращение не за счет изменения внутриклеточного уровня кальция, а путем изменения чувствительности к кальцию контрактильного механизма [72]. Как полагают, Rho-киназа ингибирует фосфатазу легких цепей миозина, в результате происходит фосфорилирование и сокращение гладких мышц, в основе которого лежит взаимодействие актина и миозина. Но противостоит этому, косвенно влияя на активную

форму контрактильных белков [73, 74]. Напротив, альфа-адренергическая деятельность стимулирует путь метаболизма Rho-системы, обеспечивая связь между ней и автономной вегетативной гиперактивностью [75]. Таким образом, посредством данного механизма у гипогонадных мужчин могут появляться СНМП даже при интактном детрузоре.

Дефицит тестостерона – системное хроническое субклиническое воспаление – симптомы нижних мочевых путей

Развитие гипогонадизма у мужчин может индуцировать системное хроническое субклиническое воспаление, опосредованное особыми сигнальными молекулами – цитокинами, которые регулируют воспалительные и иммунные реакции организма (рис. 6) [24].



Рис. 6. Классификация цитокинов по механизму действия и биологической активности



Системное хроническое воспаление – реакция иммунной системы, опосредуемая цитокинами в ответ на любые персистирующие повреждающие агенты. В его этиологии основную роль играют хронический стресс, избыточное по калорийности и содержанию липидов питание, ведущее к ожирению, гиподинамия, хронические бактериальные и вирусные инфекции, генетические особенности иммунной и физиологических систем, реагирующих на внешние стимулы [24].

При хроническом системном субклиническом воспалении в клетках Лейдига наблюдается нарушение цепи трансформации холестерина под влиянием цитохрома P450 за счет способности фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 1 ингибировать стероидогенез, что также содействует уменьшению синтеза тестостерона и гипогонадизму [76]. Системное хроническое субклиническое воспаление может быть одним из непосредственных механизмов формирования нарушений взаимодействия инсулина со своими рецепторами в инсулинчувствительных клетках и тканях: печени, скелетных мышцах и жировой ткани. В результате не обеспечиваются физиологические эффекты инсулина, что составляет суть инсулинорезистентности, всегда сопровождающейся гиперинсулинемией [77, 78]. Хроническое системное субклиническое воспаление способно повреждать любые органы и ткани за счет нарушения баланса между про- и противовоспалительными цитокинами.

Выявлено, что у пациентов с СНМП уровень интерлейкина 8 в эякуляте положительно коррелирует с выраженностью СНМП по международной шкале оценки симптомов со стороны предстательной железы/шкале качества жизни и уровнем простатического специфического антигена в крови [79]. Длительно текущее хроническое субклиническое воспаление, опосредованное цитокинами, ведет к морфологическим изменениям в мочевом пузыре, включая фиброз (сниженное отношение «мышцы – соединительная ткань»), лейкоцитарную инфильтрацию,

вызванную гипоксией, и усиленную экспрессию маркеров воспаления в мышцах детрузора с развитием в нем хронического асептического (цитокинового) воспаления с клиникой идиопатических СНМП [80–82].

Дефицит тестостерона – дефицит андростендиола – активация альфа-1-адренорецепторов нижних мочевых путей – симптомы нижних мочевых путей без доброкачественной гиперплазии предстательной железы

В клетках предстательной железы экспрессируется фермент 3-бета-редуктаза, способный трансформировать тестостерон в андростендиол – природный блокатор альфа-1-адренорецепторов мочевого пузыря, уретры и предстательной железы. По этой причине дефицит данного метаболита тестостерона рассматривается как один из главных гормональных механизмов развития гиперактивности альфа-1-адренорецепторов указанной зоны и последующих СНМП даже в отсутствие ДГПЖ [83, 84].

Дефицит тестостерона – дефицит серотонина – хроническая депрессия – симптомы нижних мочевых путей

Согласно имеющимся данным, депрессия довольно часто встречается в клинической практике, существенно повышает риск развития СНМП и крайне негативно влияет на качество жизни [85]. В свою очередь медикаментозное или хирургическое лечение СНМП может положительно сказаться на качестве жизни и поэтому на течении депрессии. Однако остается непонятным, как это связано с уровнем эндогенного тестостерона, который характеризуется достоверным антидепрессивным эффектом у мужчин [86]. Вместе с тем есть результаты некоторых исследований, которые показали связь выраженной депрессии, низкого уровня серотонина с низким уровнем тестостерона и тяжелыми СНМП [87]. Безусловно, необходимо и дальше активно изучать это направление, тем более что одной

из потенциальных клинических масок депрессии могут быть изолированные СНМП у мужчин без урологической патологии.

Дефицит тестостерона – тазово-простатическая конгестия – симптомы нижних мочевых путей

Хроническая болезнь вен таза – редкая находка у больных СНМП. И несмотря на то что варикозная болезнь вен малого таза у мужчин мало изучена, общеизвестна роль венозного полнокровия в развитии ряда урологических заболеваний. Необходимость исследования этой проблемы в первую очередь объясняется растущей распространенностью заболевания среди мужчин.

Вены, как известно, не имеют собственной мышечной стенки, и их опорожнение обычно происходит за счет пульсовых волн от расположенных в составе сосудисто-нервного пучка артериальных сосудов. Из всех известных механизмов развития хронической венозной болезни таза, подробно описанных в специальной литературе, нужно обратить внимание на половые дизритмии у мужчин как одну из ее причин. Хорошо известно, что уменьшение сексуальной активности у мужчин способно приводить посредством феномена простато-тестикулярного взаимодействия, также известного как феномен Белова, к снижению уровня тестикулярного стероидогенеза, то есть практически к функциональному гипогонадизму [88].

Тестостерон – ключевой гормон либидо у мужчин, поэтому в данной ситуации длительное половое воздержание и снижение ритма индивидуальных эякуляций, за счет которых происходят опорожнение предстательной железы и отток венозной крови от органов таза и мошонки, могут индуцировать или вызывать прогрессирование уже имеющейся латентной тазово-простатической конгестии, которая распространяется на венозные сплетения шейки мочевого и уретры. Так замыкается порочный круг патогенеза хронической венозной болезни таза при нарушениях ритма половой жизни [89]. У мужчин с данным механизмом возникает периодический бо-



вой тазовый синдром, как правило усиливающийся при длительном стоянии, сидении и любой статической работе и уменьшающийся или вовсе исчезающий при физической активности, стабилизации ритма эякуляций (позиционная зависимость). Одновременно могут развиваться интермиттирующие СНМП, которые связаны с отеком подслизистой оболочки шейки мочевого и уретры, практически резистентны к стандартной терапии и требуют назначения венотоников и флебопротекторов на фоне повышения физической и в большей мере сексуальной активности [90]. Вот почему нередко в подобных случаях проводится трехмесячная заместительная терапия тестостероном, направленная на повышение

либидо и сексуальной активности, что способствует более регулярному опорожнению семенных пузырьков и простаты, уменьшению или ликвидации тазово-простатической конгестии, болевого синдрома и соответственно СНМП [90].

Заключение

Проведенный обзор литературы еще раз продемонстрировал уникальные полифункциональные эффекты тестостерона у мужчин. В настоящее время, когда частота коморбидных заболеваний у мужчин достаточно высока и ассоциированные с возрастом заболевания «молодеют», возникает насущная клиническая необходимость максимальной оптимизации фармакотерапии любой патологии у мужчин, особенно такой

актуальной и распространенной, как СНМП. Клиницисту следует помнить, что СНМП – междисциплинарная проблема и полиэтиологический синдром, требующий индивидуального подхода к каждому пациенту. Не нужно забывать о выраженной гормонозависимости нижних мочевых путей и предстательной железы у мужчин и ключевой роли тестостерона в обеспечении их нормального анатомо-функционального состояния. Доказано, что дефицит тестостерона негативно влияет на нижние отделы урогенитального тракта у мужчин независимо от других урологических патологий, поэтому его необходимо рассматривать как важный патогенетический механизм и клиническую маску СНМП у мужчин. ☺

Литература

1. *Gravas S., Cornu J.N., Gacci M. et al.* EAU Guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO) / European Association of Urology, 2019.
2. *Гаврусев А.А., Рагузин А.А.* Симптомы нижних мочевых путей у мужчин. Минск: Издательство БГМУ, 2017.
3. *Speakman M.J.* Initial choices and final outcomes in lower urinary tract symptoms // *Eur. Urol.* 2001. Vol. 40. Suppl. 4. P. 21–30.
4. *Stewart W.F., Herzog R., Wein A.J.* The prevalence and impact of overactive bladder in the US: results from the NOBLE program // *Neurol. Urodyn.* 2001. Vol. 20. № 4. P. 406–408.
5. *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.
6. *Traish A.M., Johansen V.* Impact of testosterone deficiency and testosterone therapy on lower urinary tract symptoms in men with metabolic syndrome // *World J. Men's Health.* 2018. Vol. 36. № 3. P. 199–222.
7. *Kaufman J.M., Vermeulen A.* The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications // *Endocr. Rev.* 2005. Vol. 26. № 6. P. 833–876.
8. *Аляев Ю.Г., Чалый М.Е., Пронин В.С., Смыкова О.В.* Коррекция возрастного андрогенного дефицита и ее влияние на функциональное состояние мужского организма // *Андрология и генитальная хирургия.* 2006. Т. 7. № 2. С. 6–13.
9. *Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Калинин С.Ю.* Новые системные механизмы патогенеза симптомов нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин (литературный обзор) // *Бюллетень сибирской медицины.* 2012. Т. 11. № 2. С. 93–100.
10. *Rohrmann S., Nelson W.G., Rifai N. et al.* Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *Urology.* 2007. Vol. 69. № 4. P. 708–713.
11. *Luo L., Liu M.* Adipose tissue in control of metabolism // *J. Endocrinol.* 2016. Vol. 231. № 3. P. R77–R99.
12. *Мкртумян А.М., Егиатян Л.В.* Влияние андрогенного дефицита на состояние углеводного обмена у мужчин // *Ожирение и метаболизм.* 2017. Т. 14. № 3. С. 19–24.
13. *Chu K.F., Rotker K., Ellsworth P.* The impact of obesity on benign and malignant urological conditions // *Postgrad. Med.* 2013. Vol. 125. № 4. P. 53–69.
14. *Corona G., Monami M., Rastrelli G. et al.* Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study // *J. Sex. Med.* 2011. Vol. 8. № 1. P. 272–283.
15. *Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А.* Ожирение, инсулинорезистентность и репродуктивное здоровье мужчины: патогенетические взаимодействия и современная патогенетическая фармакотерапия // *Эффективная фармакотерапия.* 2015. № 27. С. 66–79.
16. *Kaplan S., Fisch H., Berriman S.J. et al.* Central obesity as measured by waist circumference is predictive of severity of lower urinary tract symptoms, sexual dysfunction, and components of the metabolic syndrome // *J. Urol.* 2007. Vol. 177. № 4S. P. 497–498.
17. *He Q., Wang H., Yue Z. et al.* Waist circumference and risk of lower urinary tract symptoms: a meta-analysis // *Aging Male.* 2014. Vol. 17. № 4. P. 223–229.



18. Wei Y., Wu Y.P., Lin M.Y. *et al.* Impact of obesity on long-term urinary incontinence after radical prostatectomy: a meta-analysis // *Biomed Res. Int.* 2018. Vol. 2018. ID 8279523.
19. Lai H.H., Helmuth M.E., Smith A.R. *et al.* Relationship between central obesity, general obesity, overactive bladder syndrome and urinary incontinence among male and female patients seeking care for their lower urinary tract symptoms // *Urology.* 2019. Vol. 123. P. 34–43.
20. Pomian A., Lisik W., Kosieradzki M., Barcz E. Obesity and pelvic floor disorders: a review of the literature // *Med. Sci. Monit.* 2016. Vol. 22. P. 1880–1886.
21. Gianatti E.J., Grossmann M. Testosterone deficiency in men with type 2 diabetes: pathophysiology and treatment // *Diabet. Med.* 2020. Vol. 37. № 2. P. 174–186.
22. Tokarz V.L., MacDonald P.E., Klip A. The cell biology of systemic insulin function // *J. Cell Biol.* 2018. Vol. 217. № 7. P. 2273–2289.
23. Xu W., Morford J., Mauvais-Jarvis F. Emerging role of testosterone in pancreatic β -cell function and insulin secretion // *J. Endocrinol.* 2019. [Epub ahead of print].
24. Расин М.С. Хроническое воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы (обзор литературы) // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2016. № 1. С. 52–57.
25. Chainy G.B.N., Sahoo D.K. Hormones and oxidative stress: an overview // *Free Radic. Res.* 2020. Vol. 54. № 1. P. 1–26.
26. Dandona P., Dhindsa S., Chaudhuri A. *et al.* Hypogonadotrophic hypogonadism in type 2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome // *Curr. Mol. Med.* 2008. Vol. 8. № 8. P. 816–828.
27. Russo G.I., Castelli T., Urzi D. *et al.* Emerging link 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.
28. Ozden C., Ozdal O.L., Urgancioglu G. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol.* 2007. Vol. 51. № 1. P. 199–203.
29. McVary K.T., Rademaker A., Lloyd G.L., Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2005. Vol. 174. № 4. Pt. 1. P. 1327–1433.
30. McVary K.T. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology // *BJU Int.* 2006. Vol. 97. Suppl. 2. P. 23–45.
31. Zhao S., Chen C., Chen Z. *et al.* Relationship between metabolic syndrome and predictors for clinical benign prostatic hyperplasia progression and International Prostate Symptoms Score in patients with moderate to severe lower urinary tract symptoms // *J. Urol.* 2016. Vol. 13. № 3. P. 2717–2726.
32. Hwang E.C., Kim S.O., Nam D.H. *et al.* Men with hypertension are more likely to have severe lower urinary tract symptoms and large prostate volume // *Low Urin. Tract Symptoms.* 2015. Vol. 7. № 1. P. 32–36.
33. Калинин С.Ю., Гусакова Д.А., Ворслов Л.О. и др. Окислительный стресс и старение. Роль витамина D в генезе ассоциированных с возрастом заболеваний // *Эффективная фармакотерапия.* 2016. № 2. С. 8–15.
34. Pitman M.S., Cheetham P.J., Hruby G.W., Katz A.E. Vitamin D deficiency in the urological population: a single center analysis // *J. Urol.* 2011. Vol. 186. № 4. P. 1395–1399.
35. Mordan-McCombs S., Brown T., Wang W.L. *et al.* Tumor progression in the LPB-Tag transgenic model of prostate cancer is altered by vitamin D receptor and serum testosterone status // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2010. Vol. 121. № 1–2. P. 368–371.
36. Blomberg J.M. Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function // *Reproduction.* 2012. Vol. 144. № 2. P. 135–152.
37. Wehr E., Pilz S., Boehm B.O. *et al.* Association of vitamin D status with serum androgen levels in men // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2010. Vol. 73. № 2. P. 243–248.
38. Lee D.M., Tajar A., Pye S.R. *et al.* Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 166. № 1. P. 77–85.
39. Yoo S., Oh S., Kim H.S. *et al.* Impact of serum 25-OH vitamin D level on lower urinary tract symptoms in men: a step towards reducing overactive bladder // *BJU Int.* 2018. Vol. 122. № 4. P. 667–672.
40. Abdul-Razzak K.K., Alshogran O.Y., Altawalbeh S.M. *et al.* Overactive bladder and associated psychological symptoms: a possible link to vitamin D and calcium // *Neurourol. Urodyn.* 2019. Vol. 38. № 4. P. 1160–1167.
41. Vaughan C.P., Johnson T.M. 2nd, Goode P.S. *et al.* Vitamin D and lower urinary tract symptoms among US men: results from the 2005–2006 National Health and Nutrition Examination Survey // *Urology.* 2011. Vol. 78. № 6. P. 1292–1297.
42. Elshazly M.A., Sultan M.F., Aboutaleb H.A. *et al.* Vitamin D deficiency and lower urinary tract symptoms in males above 50 years of age // *Urol. Ann.* 2017. Vol. 9. № 2. P. 170–173.
43. Liu Z.M., Wong C.K., Chan D. *et al.* Association of circulating 25(OH)D and lower urinary tract symptoms: a four-year prospective study among elderly chinese men // *Nutrients.* 2016. Vol. 8. № 5. ID 273.
44. Kilic M.K., Kizilarlanoglu M.C., Kara O. *et al.* Hypovitaminosis D is an independent associated factor of overactive bladder in older adults // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2016. Vol. 65. P. 128–132.
45. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. Vol. 30. № 2. P. 325–333.



46. Biegelsen E.S., Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis // *Coron. Artery Dis.* 1999. Vol. 10. № 4. P. 241–245.
47. Bloch W., Klotz T., Loch C. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide // *Prostate.* 1997. Vol. 33. № 1. P. 1–8.
48. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. № 8. P. 1983–1992.
49. Navarro-Dorado J., Orensanz L.M., Recio P. et al. Mechanisms involved in testosterone-induced vasodilatation in pig prostatic small arteries // *Life Sci.* 2008. Vol. 83. № 15-16. P. 569–573.
50. Comhaire F., Mahmoud A. Preventing diseases of the prostate in the elderly using hormones and nutraceuticals // *Aging Male.* 2004. Vol. 7. № 2. P. 155–169.
51. Shidaifat F., Lin Y.C. Testosterone effect on the expression of genes that mediate testosterone metabolism and genes that mediate the effect of those metabolites on the prostate // *Life Sci.* 2012. Vol. 91. № 5-6. P. 194–198.
52. Celtek S., Cameron N.E., Cotter M.A. et al. Microvascular dysfunction and efficacy of PDE5 inhibitors in BPH-LUTS // *Nat. Rev. Urol.* 2014. Vol. 11. № 4. P. 231–241.
53. Umul M., Serel T.A. The role of phosphodiesterase type-5 inhibitors in treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia // *Turk. J. Urol.* 2013. Vol. 39. № 4. P. 264–269.
54. Barton M., Baretella O., Meyer M.R. Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction // *Br. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 165. № 3. P. 591–602.
55. Ansari M.A., Begum D., Islam F. Serum sex steroids, gonadotrophins and sex hormonebinding globulin in prostatic hyperplasia // *Ann. Saudi Med.* 2008. Vol. 28. № 3. P. 174–178.
56. Ito S., Juncos L.A., Nushiro N. et al. Endothelium-derived relaxing factor modulates endothelin action in afferent arterioles // *Hypertension.* 1991. Vol. 17. № 6. Pt. 2. P. 1052–1056.
57. Шпелькевич А.П., Дыдышко Ю.В. Саркопения как ассоциированное состояние // *ARS MEDICA.* 2012. № 15. С. 81–94.
58. Lorenzetti F., Pintarelli V.L., Seraphim D.C., Dambros M. Low testosterone levels induce apoptosis via active 3-caspase dependent signaling in the bladder wall of male rats // *Aging Male.* 2012. Vol. 15. № 4. P. 216–219.
59. Zhang Y., Chen J., Hu L., Chen Z. Androgen deprivation induces bladder histological abnormalities and dysfunction via TGF- β era in orchiectomized mature rats // *Tohoku J. Exp. Med.* 2012. Vol. 226. № 2. P. 121–128.
60. Godoy A., Montecinos V.P., Gray D.R. et al. Androgen deprivation induces rapid involution and recovery of human prostate vasculature // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 300. № 2. P. 263–275.
61. Koritsiadis G., Stravodimos K., Mitropoulos D. et al. Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study // *BJU Int.* 2008. Vol. 101. № 12. P. 1542–1546.
62. Karazindiyanoglu S., Cayan S. The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms/bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism // *Aging Male.* 2008. Vol. 11. № 3. P. 146–149.
63. Yassin A.A., El-Sakka A.I., Saad F., Gooren L.J. Lower urinary-tract symptoms and testosterone in elderly men // *World J. Urol.* 2008. Vol. 26. № 4. P. 359–364.
64. Flum A.S., Firmis P.R., Bowen D.K. et al. Testosterone modifies alterations to detrusor muscle after partial bladder outlet obstruction in juvenile mice // *Front. Pediatr.* 2017. Vol. 5. ID 132.
65. Hall R., Andrews P.L., Hoyle C.H. Effects of testosterone on neuromuscular transmission in rat isolated urinary bladder // *Eur. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 449. № 3. P. 301–309.
66. Hristov K.L., Parajuli S.P., Provence A., Petkov G.V. Testosterone decreases urinary bladder smooth muscle excitability via novel signaling mechanism involving direct activation of the BK channels // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2016. Vol. 311. № 6. P. 1253–1259.
67. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Саркопения: помогут ли только протеиновое питание и физическая активность? Роль половых стероидных гормонов в механизмах регуляции синтеза мышечного белка // *Вопросы диетологии.* 2017. Т. 7. № 2. С. 41–50.
68. Basualto-Alarcon C., Varela D., Duran J. et al. Sarcopenia and androgens: a link between pathology and treatment // *Front. Endocrinol.* 2014. Vol. 5. ID 217.
69. Sipilä S., Narici M., Kjaer M. et al. Sex hormones and skeletal muscle weakness // *Biogerontology.* 2013. Vol. 14. № 3. P. 231–245.
70. Haren M.T., Siddiqui A.M., Armbrecht H.J. et al. Testosterone modulates gene expression pathways regulating nutrient accumulation, glucose metabolism and protein turnover in mouse skeletal muscle // *Int. J. Androl.* 2011. Vol. 34. № 1. P. 55–68.
71. Тарасова О.С., Гайнуллина Д.К. Rho-киназа как ключевой участник регуляции тонуса сосудов в норме и при сосудистых расстройствах // *Артериальная гипертензия.* 2017. № 23. № 5. С. 383–394.
72. Rees R.W., Foxwell N.A., Ralph D.J. et al. Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells // *J. Urol.* 2003. Vol. 170. № 6. Pt. 1. P. 2517–2522.
73. Peters S.L., Schmidt M., Michel M.C. Rho kinase: a target for treating urinary bladder dysfunction? // *Trends Pharmacol. Sci.* 2006. Vol. 27. № 9. P. 492–497.
74. Sauzeau V., Le Jeune H., Cario-Toumaniantz C. et al. Cyclic GMP-dependent protein kinase signaling pathway inhibits RhoA-induced Ca²⁺ sensitization of contraction in vascular smooth muscle // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. № 28. P. 21722–21729.



75. McConway M.G., Johnson D., Kelly A. et al. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans // Ann. Clin. Biochem. 2000. Vol. 37. Pt. 5. P. 717–723.
76. Kalyani R.R., Dobs A.S. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2007. Vol. 14. № 3. P. 226–234.
77. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance // Eur. Cytokine Netw. 2006. Vol. 17. № 1. P. 4–12.
78. Shenk J.M., Kristal A.P., Neuhauser M.L. et al. Biomarkers of systemic inflammation and risk of incident, symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial // Am. J. Epidemiol. 2010. Vol. 171. № 5. P. 571–182.
79. Penna G., Fibbi B., Amuchastegui S. The vitamin D receptor agonist elocalcitol inhibits IL-8-dependent benign prostatic hyperplasia stromal cell proliferation and inflammatory response by targeting the RhoA/Rho kinase and NF-kappaB pathways // Prostate. 2009. Vol. 69. № 5. P. 480–493.
80. Cantiello F., Cicione A., Salonia A. et al. Metabolic syndrome correlates with peri-urethral fibrosis secondary to chronic prostate inflammation: evidence of a link in a cohort of patients undergoing radical prostatectomy // Int. J. Urol. 2014. Vol. 21. № 3. P. 264–269.
81. Vignozzi L., Morelli A., Sarchielli E. et al. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit // J. Endocrinol. 2012. Vol. 212. № 1. P. 71–84.
82. Kim M.K., Zhao C., Kim S.D. Relationship of sex hormones and nocturia in lower urinary tract symptoms induced by benign prostatic hyperplasia // Aging Male. 2012. Vol. 15. № 2. P. 90–95.
83. Hoque A., Yao S., Till C. et al. Effect of finasteride on serum androstenedione and risk of prostate cancer within the prostate cancer prevention trial: differential effect on high- and low-grade disease // Urology. 2015. Vol. 85. № 3. P. 616–620.
84. Gianfrilli D., Pierotti S., Pofi R. et al. Sex steroid metabolism in benign and malignant intact prostate biopsies: individual profiling of prostate intracrinology // Biomed Res. Int. 2014. Vol. 2014. ID 464869.
85. Dunphy C., Laor L., Te A. et al. Relationship between depression and lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia // Rev. Urol. 2015. Vol. 17. № 2. P. 51–57.
86. De Fina L.F., Radford N.B., Leonard D. et al. Traditional signs and symptoms commonly attributed to hypogonadism do not correlate with testosterone levels: The Cooper Center Longitudinal Study Experience // J. Investig. Med. 2020. Vol. 68. № 2. P. 378–382.
87. Jeong W.S., Choi H.Y., Nam J.W. et al. Men with severe lower urinary tract symptoms are at increased risk of depression // Int. Neurourol. J. 2015. Vol. 19. № 4. P. 286–292.
88. Васильченко Г.С. Сексопатология. Справочник. М.: Медицина, 1990.
89. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Бессимптомный простатостаз: новое диагностическое значение «старого» простатического симптома // ARS Medica. 2013. № 5. С. 235–238.
90. Тюзиков И.А. Хроническая тазовая боль у мужчин: оптимизация патогенетической фармакотерапии с позиций междисциплинарного подхода // РМЖ. 2016. № 23. С. 1535–1541.

Pathogenetic Mechanisms of Influence of Testosterone Deficiency on Lower Urinary Tract Symptoms in Men

I.A. Tyuzikov, PhD

Medical Center 'Tandem-Plus', Yaroslavl

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

In the review article, based on modern clinical and experimental foreign and domestic studies, the issues of multifactorial and polyethological pathogenesis of lower urinary tract symptoms (LUTS) are considered from the standpoint of hormone dependence (primarily, androgen dependence) of the lower parts of the male urogenital tract. In this regard, special attention is paid to testosterone deficiency as the most significant and well-known hormonal disorder in men and its main mechanisms, of participation in the pathogenesis of LUTS in men are considered in detail. According to the results of the literature review, it can be concluded that testosterone is one of the key hormones that ensure the normal anatomical and functional state of the lower urinary tract in men, and its deficiency is a significant factor in the initiation and progression of LUTS in them. Further evidence-based research in this direction is required, but the current literature data suggest that the hypogonadal state in men with LUTS is an unfavorable background, which cannot be ignored in clinical practice.

Key words: lower urinary tract symptoms (LUTS), testosterone deficiency, obesity, insulin resistance, endothelial dysfunction, chronic subclinical inflammation



IFDC MOSCOW
2020

Х Межрегиональный форум дерматовенерологов и косметологов

12-13 октября 2020 Holiday Inn Moscow Sokolniki,
Москва, ул. Русаковская, д. 24



ОРГАНИЗАТОР
НАЦИОНАЛЬНЫЙ АЛЬЯНС
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

Форум проводится под патронатом:

- Правительства Москвы;
- Департамента здравоохранения города Москвы.

Организаторы:

- Союз «Национальный альянс дерматовенерологов 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
- Ассоциация «Междисциплинарный медицинский альянс» (МДМА)

www.mosderma.ru



Конгресс-оператор:
ООО «КСТ Интерфорум»

г. Москва, Обручева, 30/1, стр. 2
+7 (495) 419-08-68, +7 (495) 722-64-20
info@kstinterforum.ru • www.kstinterforum.ru



Основные направления

- Организационно-правовые вопросы оказания помощи по профилям «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



Дегидроэпиандростерон у мужчин: потенциальные физиологические эффекты с позиции доказательной медицины

И.А. Тюзиков, к.м.н.

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

Для цитирования: Тюзиков И.А. Дегидроэпиандростерон у мужчин: потенциальные физиологические эффекты с позиции доказательной медицины // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 20. С. 44–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-20-44-51

Статья посвящена дегидроэпиандростерону (ДГЭА) – представителю класса надпочечниковых андрогенов, которые гораздо реже, чем другие гормоны, обсуждаются в отечественной научной литературе и остаются недостаточно изученными. С момента открытия в середине XX в. ДГЭА рассматривался исключительно как биохимический исходный субстрат для синтеза тестостерона и эстрогенов. Однако исследования, начатые в 1990-х гг. и продолжающиеся в настоящее время, демонстрируют, что биологическое значение ДГЭА в организме человека этим не ограничивается. В представленных автором систематических обзорах и метаанализах раскрывается роль ДГЭА при некоторых заболеваниях и патологических состояниях (стрессе, депрессии, нейродегенерации и т.д.). Несмотря на противоречивый характер современных научных публикаций по ДГЭА, достоверно подтверждено, что он обладает такими эффектами, как антистрессовый, антидепрессивный, иммуномодулирующий, которые крайне необходимы человеку для поддержания здоровья и активного долголетия.

Ключевые слова: надпочечниковые андрогены, дегидроэпиандростерон, интракринология, возрастная эндокринология, физиологические эффекты, доказательная медицина

Введение

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и другие надпочечниковые андрогены были открыты в 1930–40-х гг. Долгое время им не придавалось существенного клинического значения в обеспечении андрогенного фона у мужчин, и они оставались практически не изученными вплоть до 1990-х гг., когда возник настоящий бум вокруг ДГЭА. Именно тогда появились работы, которые продемонстрировали, что назначение ДГЭА в физиологических

(50 мг/сут) и фармакологических (200–400 мг/сут) дозах людям после 60 лет принципиально улучшает у них показатели качества жизни. В этой связи многие исследователи стали рассматривать ДГЭА как потенциальный антивозрастной гормон (гормон молодости). К настоящему времени опубликовано множество работ, посвященных физиологии, эндокринологии, клиническому применению ДГЭА. Однако пока, увы, нет однозначного ответа на главный вопрос о биоло-

гическом значении этого гормона в организме человека [1].

Сегодня продолжается активное изучение ДГЭА, и с каждым годом появляются все новые данные о важной роли надпочечниковых андрогенов (прежде всего ДГЭА) в обеспечении здоровья и долголетия человека. При этом интерес к ДГЭА особенно силен в США, где он классифицируется как пищевая добавка и продается без рецепта. В большинстве стран ДГЭА доступен только по рецепту врача [2]. В РФ препараты ДГЭА официально не зарегистрированы.

В статье обсуждаются физиологические функции ДГЭА по результатам преимущественно систематических обзоров и метаанализов, поскольку именно они составляют основу аналитической базы доказательной медицины.

Возрастная эндокринология дегидроэпиандростерона

К основным андрогенам, которые вырабатываются в сетчатой зоне коры надпочечников, относятся ДГЭА, его транспортная сульфатная форма ДГЭА-сульфат (ДГЭА-С) и андростендион [1]. В среднем ежедневно синтезируется 15–30 мг надпочечниковых андрогенов. Согласно одним источникам, эти стероидные гормоны не имеют каких-либо циркадианных (суточных) ритмов секреции, по другим данным, циркадианные ритмы секреции ДГЭА-С все же имеют место и пик концентрации ДГЭА-С при-



ходится на ночное время. При этом не вызывает сомнений тот факт, что ДГЭА-С производится в надпочечниках только представителей отряда приматов (человека, высших и низших обезьян) [1].

Секреция ДГЭА надпочечниками впервые повышается у детей в период адrenaрхе в возрасте шести – восьми лет. Максимальный плазменный уровень циркулирующего в крови ДГЭА наблюдается между 20 и 30 годами, после чего его уровень у обоих полов начинает сокращаться примерно на 2% ежегодно. В итоге к 50 годам он уменьшается на 50%, к 70 годам – на 80%, к 90 годам – на 90% по отношению к возрасту 20–30 лет, что ассоциируется как с возрастным снижением устойчивости к стрессу, так и с нейродегенеративными, когнитивными и депрессивными нарушениями (рис. 1) [1, 3].

Ключевые эффекты дегидроэпиандростерона у мужчин с позиции доказательной медицины

С момента открытия в 1930-х гг. и вплоть до 1990-х гг. ДГЭА и его транспортная сульфатная форма ДГЭА-С рассматривались у мужчин как слабые надпочечниковые андрогены. Их функциональный вклад в общий андрогенный фон считался клинически не значимым, в связи с чем физиологическая роль ДГЭА в мужском организме практически не изучалась [4, 5]. Долгое время считалось, что ДГЭА у мужчин выполняет исключительно функции прогормона (биохимического субстрата) в процессе синтеза тестостерона и далее эстрогенов, за что он и получил название «мать всех половых стероидных гормонов» (рис. 2) [6].

Однако современные исследования показали, что по концентрации в периферической крови среди всего спектра веществ стероидной структуры ДГЭА в норме уступает только холестерину, опережая прогестерон (своего предшественника) и кортизол – еще один важный гормон, который вырабатывается в клубочковой зоне коры надпочечников и отвечает за реализацию гормо-

нальных адаптационных механизмов организма к любой стрессовой реакции (гормон стресса). Так, концентрация ДГЭА в крови превышает содержание его конечных метаболитов: тестостерона у мужчин в 200–1000 раз, 17-бета-эстрадиола у женщин в 5000–25 000 раз (рис. 3) [1].

Как полагают исследователи, биологически подобное распределение ДГЭА и его метаболитов в крови у человека объясняется тем, что ДГЭА, будучи ключевым буферным гормоном стрессоустойчивости, представляет собой практически единственный естественный антиглюкокортикоидный гормон, противостоящий кортизолу – ключевому гормону стресса, приводящему к «синдрому обкрадывания» синтеза надпочечникового ДГЭА и тестикулярного тестостерона [7, 8].

Соотношение «кортизол – ДГЭА» рассматривается как ключевой маркер устойчивости человека к стрессу. Для адекватной защиты от стресса ДГЭА, который характеризуется протективным эффектом по отношению к центральной нервной системе, всегда должен преобладать над кортизолом, который деструктивно влияет на гиппокамп [9, 10].

По данным некоторых исследований, низкий уровень ДГЭА в крови – одна из причин недостаточной стрессоустойчивости, нарастающей с возрастом, депрессии у подростков и пожилых людей, повышенной частоты суицидов, а снижение уровня циркулирующего ДГЭА и уменьшение соотношения «кортизол – ДГЭА» ассоциированы с ускоренным ста-

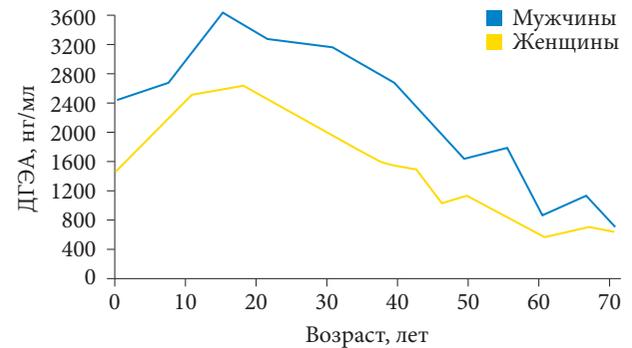


Рис. 1. Возрастная динамика секреции ДГЭА

рением, депрессией, нарушениями памяти, синдромом хронической усталости, болезнью Альцгеймера (рис. 4) [8, 10].

В организме мужчин и женщин кроме традиционной выработки половых стероидных гормонов в половых железах (яичках и яичниках соответственно) есть и другой важный механизм обеспечения клеток периферических тканей необходимыми половыми гормонами – их самостоятельное производство «по требованию» из ДГЭА непосредственно внутри клеток некоторых органов и тканей, без участия системного кровотока и независимо от функциональной способности половых желез (яичек или яичников). Указанный механизм был открыт в 1988 г. канадским профессором Ф. Лабри и получил название интракринального периферического синтеза половых стероидных гормонов [11]. При этом типе гормональной клеточной регуляции половые стероидные гормоны образуются сразу внутри клеток и тут же оказывают соответствующее физиологическое

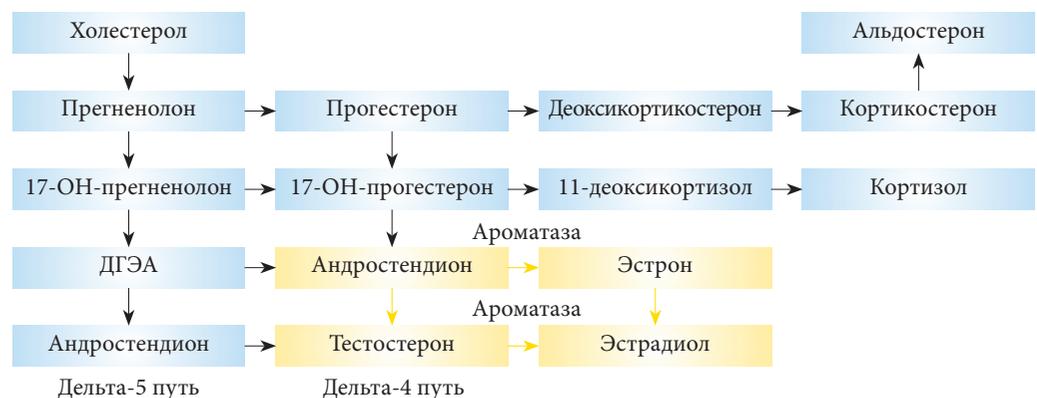


Рис. 2. Схема стероидогенеза

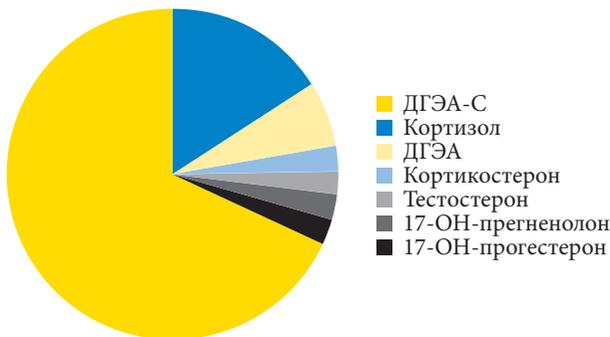


Рис. 3. Представленность стероидных гормонов в норме в плазме крови

действие [11]. Такой самостоятельный интракринный синтез половых стероидных гормонов происходит в клетках молочной и предстательной желез, головном мозге, мышечной ткани, коже, а у женщин еще и в эпителии влагалища. По мере старения гонад роль ДГЭА в обеспечении гормонозависимых клеток половыми стероидными гормонами за счет внутриклеточного интракринного синтеза возрастает. Так, именно из ДГЭА потенциально образуется до 35% тестостерона в периферических тканях у старею-

щих мужчин и до 80–100% тестостерона в гормонозависимых клетках у женщин в постменопаузе [12]. Поскольку ДГЭА является биохимическим субстратом для дальнейшего синтеза половых стероидных гормонов (тестостерона и эстрогенов) и подвергается интракринному метаболизму с образованием тестостерона и/или эстрадиола в клетках ряда органов и тканей, некоторые авторы предполагают, что дефицит ДГЭА у мужчин способен приводить к дефициту тестостерона и эстрогенов. Следовательно, назначение ДГЭА-заместительной терапии при возрастном дефиците ДГЭА может рассматриваться как физиологическая альтернатива заместительной терапии тестостероном у мужчин с возрастным дефицитом тестостерона [13, 14].

Однако с позиций доказательной медицины возможность использования ДГЭА-заместительной терапии изучена только у пожилых мужчин, что отражено в единственном доступном метаанализе 2013 г., охватившем результаты 25 клинических рандомизированных исследований (n = 1353) [15]. Средняя длительность терапии препаратами ДГЭА составила 36 недель. По данным метаанализа, ДГЭА-заместительная терапия у пожилых мужчин приводила к достоверному уменьшению жировой массы тела на фоне повышения уровней общего тестостерона и эстрадиола. Однако в мультивариационном регрессивном анализе связь между объемом жировой массы и уровнем ДГЭА не получила статистически значимого подтверждения. Достоверных эффектов ДГЭА-заместительной терапии в отношении липидного и углеводного обменов, костного метаболизма, сексуальной функции и качества жизни по сравнению с плацебо также не выявлено [15].

Тем не менее, согласно результатам исследований, накопленных к настоящему времени, ДГЭА можно рассматривать как самостоятельный полифункциональный гормон с достаточно широким спектром физиологических эффектов в организме, которые еще предстоит оценить с точки зрения доказательной медицины (рис. 5) [16].

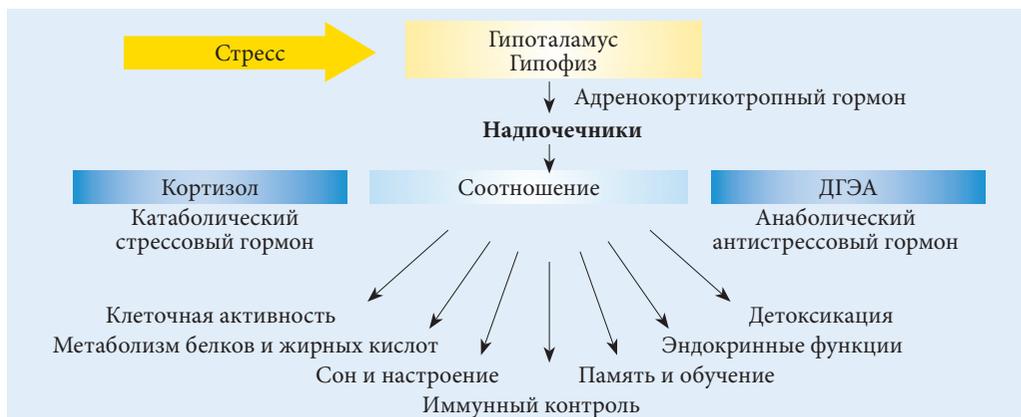


Рис. 4. Соотношение «кортизол – ДГЭА» как биологическая константа стрессоустойчивости



Примечание. NMDA – N-метил-D-аспартат; АКТГ – аденокортикотропный гормон; ГАМК – гамма-аминоасляная кислота; ИФР – инсулиноподобный фактор роста; НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

Рис. 5. Потенциальные физиологические функции ДГЭА как самостоятельного гормона



Предстательная железа

С учетом описанных особенностей периферического метаболизма ДГЭА только 60% внутрипростатического 5-альфа-дигидротестостерона, ключевого андрогена предстательной железы, синтезируется из тестикулярного тестостерона, поступающего в железу из яичек с системным кровотоком, а 40% производится ими автономно (независимо от тестикулярного стероидогенеза) из тестостерона, синтезированного внутриклеточно из ДГЭА. При этом интракринный простатический синтез половых стероидных гормонов из ДГЭА выявлен как в железистом эпителии (тестостерон), так и в строме органа (эстрогены). Это объясняется тем, что ДГЭА, будучи биохимическим предшественником тестостерона, в строме простаты под влиянием стромальных ароматаз легко трансформируется в эстрогены [17].

Согласно одной точке зрения, на фоне возрастного снижения уровня тестикулярного тестостерона предстательная железа, чтобы поддержать андрогенный гомеостаз, начинает активно использовать для синтеза 5-альфа-дигидротестостерона именно ДГЭА из крови. Дефицит ДГЭА, как и дефицит тестикулярного тестостерона, способен повышать активность 5-альфа-редуктазы, вызывающей простатическую пролиферацию [17]. Так сформировалась новая полигормональная эндокринно-аутокринно-интракринно-паракринная модель взаимодействия стромы и эпителия предстательной железы с учетом метаболизма в них ДГЭА. Это послужило основой для разработки рабочей гипотезы о том, что в патогенезе простатической пролиферации, характерной для доброкачественной гиперплазии предстательной железы и рака простаты, возрастной дефицит ДГЭА может играть столь же важную роль, как и возрастной дефицит тестикулярного тестостерона (рис. 6) [17]. Уникальность и сложность влияния ДГЭА на процессы пролиферации и воспаления в ткани предстательной железы состоит в том, что он является потенциальным субстра-

том как для синтеза тестостерона, так и (при необходимости) для трансформации в эстрогены за счет ароматазы стромы предстательной железы [18]. Роль эстрогенов в предстательной железе представляется достаточно сложной, поскольку зависит от локальных сигнальных механизмов, обеспечивающих баланс между эффектами двух типов рецепторов эстрогена – альфа и бета (в отличие от андрогенов, имеющих лишь один тип рецептора). Эстрогены вовлечены в локальную клеточную пролиферацию, воспаление и канцерогенез в предстательной железе путем, отличным от андрогенов. При этом рецепторы эстрогена альфа опосредуют неблагоприятные (негативные), а рецепторы эстрогена бета, соответственно, благоприятные (позитивные) эффекты в отношении воспаления, пролиферации и канцерогенеза в предстательной железе [18, 19].

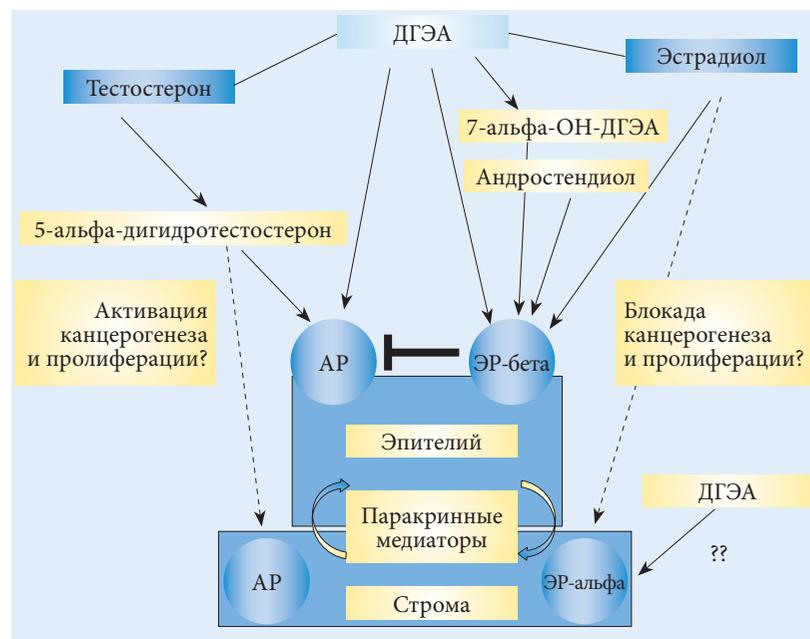
Несмотря на известный факт о том, что возрастное снижение синтеза тестостерона у мужчин играет важную роль в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы, существует гипотеза, согласно которой одним из гормональных механизмов

простатической пролиферации может быть именно прогрессирующая с возрастом адреналовая недостаточность. Она сопровождается постепенным снижением синтеза прогестерона и особенно ДГЭА в надпочечниках, которые, будучи биохимическими предшественниками тестостерона, приводят к его дефициту. Вместе эти факторы, очевидно, запускают механизм активации 5-альфа-редуктазы, вызывающей простатическую железистую пролиферацию и гиперплазию предстательной железы [17, 20, 21].

Стресс

Различия в функционировании гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) и здоровых людей серьезно изучаются. Активация гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы приводит к выбросу в системный кровоток многих стероидных гормонов, включая ДГЭА, который метаболизируется в ДГЭА-С с выраженным антиглюкокортикоидным эффектом [22].

Чтобы выяснить, есть ли достоверные различия в базальных плазмен-



Примечание. AP – андрогеновые рецепторы; ЭР – рецепторы эстрогена.

Рис. 6. Эндокринно-аутокринно-интракринно-паракринная модель взаимодействия стромы и эпителия предстательной железы с учетом метаболизма в них ДГЭА



ных уровнях ДГЭА и ДГЭА-С на фоне ПТСР и без него, был проведен мета-анализ, объединивший результаты ранее опубликованных исследований по этой теме. Были включены девять работ с данными об уровне ДГЭА ($n = 486$) и восемь работ с данными об уровне ДГЭА-С ($n = 501$). Анализы подгрупп для изучения связи между ПТСР и временем экспозиции травмы показали, что у пациентов с ПТСР по сравнению с контролем наблюдалась тенденция к более высокому уровню ДГЭА ($k = 3$, стандартизованная разность средних (СРС) = 1,12, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,03–2,52, $Z = 1,91$, $p = 0,06$) и достоверно более высокому уровню ДГЭА-С ($k = 2$, СРС = 0,76, 95% ДИ 0,38–1,13, $Z = 3,94$, $p < 0,001$). В группах контроля, подвергнутых травматическому воздействию, по сравнению с группами контроля без такового воздействия уровень ДГЭА был статистически значимо выше ($k = 3$, СРС = 0,66, 95% ДИ 0,33–0,99, $Z = 3,88$, $p < 0,001$, $I^2 = 86\%$). Авторы пришли к выводу, что воздействие травмы, независимо от дальнейшего развития ПТСР, увеличивает базальные уровни ДГЭА и ДГЭА-С, что объясняется проявлением универсальной реакции адаптации к стрессу и демонстрирует антистрессовые эффекты ДГЭА [22].

Метаанализ 2019 г. (108 исследований соответствующего качества, $n = 6484$) показал, что утренний и 24-часовой уровни кортизола в крови при ПТСР были достоверно ниже, чем в группе контроля ($g = -0,21$, 95% ДИ от -0,42 до -0,01 и $g = -0,31$, 95% ДИ от -0,60 до -0,03 соответственно). Значительный рост уровня кортизола наблюдался при ПТСР после пробуждения ($g = 0,40$, 95% ДИ 0,13–0,67) и в группе контроля без стрессового воздействия ($g = 0,96$, 95% ДИ 0,59–1,33). Вечерний уровень ДГЭА был достоверно выше при ПТСР, чем в группе контроля без стрессового воздействия ($g = 0,58$, 95% ДИ 0,17–0,99) [23].

Мышечная система

В свободном доступе удалось найти семь систематических обзоров и метаанализов, в которых тестирова-

лись десять фармакологических агентов для поддержания количества и качества мышечной массы: витамин D, комбинированный эстроген-гестагенный препарат, ДГЭА, гормон роста (соматотропин), рилизинг-гормон гормона роста, комбинация тестостерона и гормонов роста, инсулиноподобный фактор роста I, сахароснижающий препарат пиоглитазон, тестостерон и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Важно отметить, что в немногих систематических обзорах или метаанализах четко указан исходный статус саркопении. В этой связи полученные результаты обобщены для пожилых людей в целом без уточнения эффекта при нормальной скелетной мускулатуре, предсаркопеническом состоянии или саркопении.

Так, прием витамина D благоприятно сказывался на мышечной силе и физической работоспособности у обоих полов, особенно у женщин с его низкими исходными значениями (< 25 нмоль/л в крови), причем редко вызывал побочные явления. Тестостерон оказывал достоверно сильное влияние на мышечную массу и от умеренного до минимального влияния на мышечную силу и/или физическую работоспособность (на результаты анализа повлияло включение мужчин с низким уровнем общего тестостерона в сыворотке крови (< 200 – 300 нг/дл)). Побочные явления на фоне его приема были редкими и умеренными. Для того чтобы рекомендовать другие фармакологические вмешательства при саркопении, доказательных данных, по мнению авторов метаанализа, явно недостаточно [24].

Костная система

Результаты последнего метаанализа свидетельствуют о том, что заместительная терапия ДГЭА может частично увеличить минеральную плотность костной ткани тазобедренного сустава и вертела лишь у женщин. Аналогичные результаты у мужчин не наблюдались. Для изучения клинически значимого влияния ДГЭА на минеральную плотность костной ткани необхо-

димы дальнейшие доказательные исследования [25].

Нейропротекция и нейродегенерация

Несколько исследований подтвердили нейропротективные свойства ДГЭА и ДГЭА-С в различных экспериментальных моделях, включая модели мозговой ишемии, черепно-мозговой травмы, травмы спинного мозга, токсичности глутамата и нейродегенеративных заболеваний с точкой приложения эффектов в астроцитах головного мозга [26]. Поскольку астроциты отвечают за поддержание гомеостаза нервной ткани и контроль энергоснабжения нейронов, изменения астроцитарной функции связаны с повреждением нейронов и прогрессированием различных патологий [27, 28]. Сегодня известно, что ДГЭА – слабый андрогенный стероид, секретируемый не только корой надпочечников, но и тканью головного мозга, где он является посредником в биосинтезе андрогенов и эстрогенов [29].

По результатам кокрейновского обзора 2015 г., добавки ДГЭА не оказывают благоприятного влияния на когнитивные функции людей среднего или пожилого возраста без деменции. Однако ввиду особого общественного энтузиазма в отношении ДГЭА-заместительной терапии, особенно в США, и теоретически возможных пролонгированных нейропротективных эффектов ДГЭА авторы сочли целесообразным проведение в будущем высококачественных доказательных исследований эффектов ДГЭА, где прием добавок будет дольше (больше года), а число участников выше [30].

В клиническом рандомизированном исследовании с участием 225 мужчин и женщин среднего и пожилого возраста, которые в течение 12 месяцев принимали ДГЭА по 50 мг/сут, тоже не было выявлено никаких достоверных когнитивных преимуществ такой терапии по сравнению с плацебо [31].

Напротив, согласно данным метаанализа 2018 г., нейроактивные стероиды, включая тестостерон, ДГЭА и ДГЭА-С, могут играть



важную роль в патофизиологии шизофрении. Метаанализ включал 34 исследования соответствующего качества, в которых приняли участие 1742 пациента и 1604 здоровых добровольца. Основной анализ выявил повышенные плазменные уровни ДГЭА-С у всех пациентов с шизофренией (95% ДИ 0,23–1,28, $p = 0,005$). У пациентов с первым эпизодом психоза уровни свободного тестостерона (95% ДИ 0,30–2,12, $p = 0,009$) и ДГЭА-С (95% ДИ 0,66–1,71, $p < 0,001$) были достоверно высоки. У больных с острым рецидивом шизофрении отмечался достоверно более высокий уровень общего тестостерона (95% ДИ 0,21–0,70, $p < 0,001$). При стабильной многоэпизодной шизофрении общий уровень тестостерона был увеличен у женщин (95% ДИ 0,33–0,80, $p < 0,001$) и снижен у мужчин (95% ДИ -1,07–0,18, $p = 0,006$). С учетом повышенных уровней биологически активного (свободного) тестостерона и ДГЭА-С у больных с первым эпизодом психоза можно предположить, что эти изменения могут быть ответом на стресс, который притупляется во время последующих обострений шизофрении. Различные изменения уровня общего тестостерона у мужчин и женщин со стабильной многоэпизодной шизофренией могут отражать индуцированные медикаментозно нарушения, вызванные влиянием антипсихотиков на пролактин [32]. Метаанализ 2019 г., включивший 31 доказательное исследование, не выявил статистически значимой связи между уровнем ДГЭА и болезнью Альцгеймера (СРС = 0,51, 95% ДИ от -0,44 до 1,45, $Z = 1,06$, $p = 0,29$). С другой стороны, более низкий уровень ДГЭА-С наблюдался именно у пациентов с болезнью Альцгеймера (СРС = -0,69, 95% ДИ от -1,17 до -0,22, $Z = -2,84$, $p < 0,01$). Авторы пришли к выводу, что снижение концентрации ДГЭА-С может быть важным показателем для болезни Альцгеймера, хотя вопрос о том, можно ли его использовать в качестве диагностического инструмента при данной патологии, требует дальнейшего изучения [33].

Депрессия

Такое психическое расстройство, как депрессия, затрагивает сегодня большую часть населения мира. ДГЭА издавна приписывали способность улучшать депрессивную симптоматику [29].

Метаанализ 2015 г. (десять клинических исследований «случай – контроль», 493 пациента с депрессией и 4003 здоровых добровольца) продемонстрировал более низкий уровень экспрессии белка ДГЭА-С у пациентов с депрессией (СРС = 0,17, 95% ДИ 0,06–0,27, $p = 0,002$). После стратификации по этнической принадлежности оказалось, что у кавказцев и азиатов не было низкого уровня экспрессии белка ДГЭА-С ($p > 0,05$). Тем не менее, по заключению авторов, повышение уровня экспрессии белка ДГЭА-С может коррелировать с биологической патофизиологией депрессии, в связи с чем определение уровня ДГЭА-С и дальнейшая ДГЭА-заместительная терапия могут способствовать эффективному лечению депрессии [34].

Последний метаанализ 2018 г. по этой теме основан на электронном поиске статей, опубликованных до июня 2018 г., по ключевым словам «дегидроэпиандростерон и депрессии» в базах данных Medline, Embase, Lilacs и Cochrane. Были включены только рандомизированные клинические исследования. Авторы отмечают значительный эффект лечения ДГЭА по сравнению с плацебо у больных с депрессией. Таким образом, ДГЭА-заместительная терапия может быть эффективной фармакологической альтернативой препаратам, традиционно используемым в лечении депрессии [35].

Иммунная система

Многие исследования показали, что ДГЭА и ДГЭА-С связаны с различными аспектами иммунной системы и часто характеризуются как полезные и поддерживающие иммунокомпетентность гормоны (иммуномодуляторы) [36, 37]. Однако при ближайшем рассмотрении обнаруживается путаница в отношении модифицированных иммунологических компонентов, ме-



Рис. 7. Содружественная гормональная регуляция врожденного иммунитета

ханизмов действия и его выраженности и даже в отношении того, имеют ли эти гормоны прямое влияние или их иммуномодулирующие эффекты опосредованы метаболитами и связями с другими гормонами и гормональными рецепторами. Кроме того, большая часть исследований проводилась на моделях грызунов с использованием высоких концентраций гормональных добавок. В результате они не всегда могут быть репрезентативными для эффектов этих гормонов в естественных концентрациях в циркулирующей крови или экстраполированы на физиологию человека. Тем не менее с учетом данных литературы, а также исследований, изучающих связь естественных циркулирующих уровней ДГЭА и ДГЭА-С и конкретных иммунологических компонентов и заболеваний, была высказана точка зрения, что ДГЭА оказывает достоверное позитивное дифференцированное действие на иммунную функцию человека, а его иммуномодулирующие эффекты зависят от уровня в крови других гормонов (рис. 7) [36].

Согласно результатам ряда доказательных исследований, ДГЭА может быть полезен как терапевтическое средство за счет способности уменьшать синтез провоспалительных цитокинов, в частности при заболеваниях с высоким уровнем системного хронического субклинического воспаления, например при ревматоидном артрите или вторичной гипопункции надпочечников [38–40].

Заключение

Как продемонстрировал проведенный обзор, доказательные исследования последних десятилетий



позволили по-иному взглянуть на роль надпочечниковых андрогенов (прежде всего ДГЭА) как в норме, так и при ряде заболеваний и патологических состояний. ДГЭА уже не рассматривается исключительно как биохимический субстрат для дальнейшего синтеза в организме половых стероидных гормонов (тестостерона, эстрогенов). Исследования эндокринологии ДГЭА позволяют говорить о нем как о по-

лифункциональном гормоне с широким спектром физиологических эффектов, многие из которых пока до конца не понятны и активно изучаются. Однако, опираясь на результаты имеющихся доказательных клинико-экспериментальных исследований, начатых в конце прошлого века и продолжающихся в настоящее время, можно утверждать, что у этого незаслуженно забытого гормона есть уникальные перспективы более ак-

тивного клинического применения с целью профилактики и терапии ассоциированных с возрастом заболеваний. Вот почему, несмотря на противоречивые данные, изучение интракринологии и эффектов ДГЭА, несомненно, следует активно продолжать, поскольку это направление медицины имеет большое клиническое и научно-прикладное значение для обеспечения здоровья и активного долголетия современного человека. 🌐

Литература

1. Гончаров Н.П., Кацця Г.В. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор) // Андрология и генитальная хирургия. 2015. Т. 16. № 1. С. 13–22.
2. Leher P., Villaseca P., Hogervorst E. et al. Individually modifiable risk factors to ameliorate cognitive aging: a systematic review and meta-analysis // *Climacteric*. 2015. Vol. 18. № 5. P. 678–683.
3. Zaluska M., Janota B. Dehydroepiandrosterone (DHEA) in the mechanisms of stress and depression // *Psychiatr. Pol.* 2009. Vol. 43. № 3. P. 263–274.
4. Nestler J.E., Clore J.N., Blackard W.G. Metabolism and actions of dehydroepiandrosterone in humans // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1991. Vol. 40. № 4-6. P. 599–605.
5. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Этот загадочный ДГЭА // *Les nouvelles esthétiques*. 2016. № 4. С. 24–34.
6. Hacker N., Moore J.G., Gambone J. *Essentials of obstetrics and gynecology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
7. Baulieu E.E., Robel P. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as neuroactive neurosteroids // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. Vol. 95. № 8. P. 4089–4091.
8. Lemartson A.K. Low levels of dehydroepiandrosterone sulfate in younger burnout patients // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 10. ID e0140054.
9. Rutkowski K., Sowa P., Rutkowska-Talipska J. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA): hypes and hopes // *Drugs*. 2014. Vol. 74. № 11. P. 1195–1207.
10. Kamin H.S., Kertes D.A. Cortisol and DHEA in development and psychopathology // *Horm. Behav.* 2017. Vol. 89. P. 69–85.
11. Labrie F. *Intracrinology* // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1991. Vol. 78. № 3. P. 113–118.
12. Bolander F.F. *Molecular endocrinology*. San Diego, London: Academic Press, 1996.
13. Kovac J.R., Pan M., Arent S., Lipshultz L.I. Dietary adjuncts for improving testosterone levels in hypogonadal males // *Am. J. Mens Health*. 2016. Vol. 10. № 6. P. 109–117.
14. Fukai S., Akishita M. Hormone replacement therapy – growth hormone, melatonin, DHEA and sex hormones // *Nihon Rinsho*. 2009. Vol. 67. № 7. P. 1396–1401.
15. Corona G., Rastrelli G., Giagulli V.A. et al. Dehydroepiandrosterone supplementation in elderly men: a meta-analysis study of placebo-controlled trials // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. № 9. P. 3615–3626.
16. Traish A.M., Kang H.P., Saad F., Guay A.T. Dehydroepiandrosterone (DHEA) – a precursor steroid or active hormone in human physiology // *J. Sex. Med.* 2011. Vol. 8. № 11. P. 2960–2982.
17. Arnold J.T., Gray N.E., Jacobowitz K. et al. Human prostate stromal cells stimulate increased PSA production in DHEA-treated prostate cancer epithelial cells // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2008. Vol. 111. № 3-5. P. 240–246.
18. Park I.I., Zhang Q., Liu V. et al. 17Beta-estradiol at low concentrations acts through distinct pathways in normal versus benign prostatic hyperplasia-derived prostate stromal cell // *Endocrinology*. 2009. Vol. 150. № 10. P. 4594–4605.
19. Barba M., Yang L., Schünemann H.J. et al. Urinary estrogen metabolites and prostate cancer: a case-control study and meta-analysis // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 28. № 1. ID 135.
20. Тюзиков И.А. Особенности гормонального статуса мужчин с ДГПЖ // *Материалы XII Международного конгресса «Мужское здоровье»*. Казань, 2016. С. 29–30.
21. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) как системное гормонально-метаболическое заболевание: время изменить парадигмы патогенеза и фармакотерапии // *Эффективная фармакотерапия*. 2016. № 33. С. 32–53.
22. Van Zuiden M., Haverkort S.Q., Tan Z. et al. DHEA and DHEA-S levels in posttraumatic stress disorder: a meta-analytic review // *Psychoneuroendocrinology*. 2017. Vol. 84. P. 76–82.
23. Schumacher S., Niemeyer H., Engel S. et al. HPA axis regulation in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis focusing on potential moderators // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019. Vol. 100. P. 35–57.
24. De Spiegeleer A., Beckwée D., Bautmans I., Petrovic M. Pharmacological interventions to improve muscle mass, muscle



- strength and physical performance in older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses // *Drugs Aging*. 2018. Vol. 35. № 8. P. 719–734.
25. Lin H., Li L., Wang Q. et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA supplementation of bone mineral density in healthy adults // *Gynecol. Endocrinol.* 2019. Vol. 35. № 11. P. 924–931.
 26. Tao T., Liu G.J., Shi X. et al. DHEA attenuates microglial activation via induction of JMJD3 in experimental subarachnoid haemorrhage // *J. Neuroinflammation*. 2019. Vol. 16. № 1. ID 243.
 27. Arbo B.D., Ribeiro F.S., Ribeiro M.F. Astrocyte neuroprotection and dehydroepiandrosterone // *Vitam. Horm.* 2018. Vol. 108. P. 175–203.
 28. Li Z., Cui S., Zhang Z. et al. DHEA-neuroprotection and -neurotoxicity after transient cerebral ischemia in rats // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2009. Vol. 29. № 2. P. 287–296.
 29. Klinge C.M., Clark B.J., Prough R.A. Dehydroepiandrosterone research: past, current, and future // *Vitam. Horm.* 2018. Vol. 108. P. 1–28.
 30. Grimley Evans J., Malouf R., Huppert F., van Niekerk J.K. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function in healthy elderly people // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 4. CD006221.
 31. Kritz-Silverstein D., von Mühlen D., Laughlin G.A., Bettencourt R. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and quality of life: the DHEA and Well-Ness (DAWN) Trial // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008. Vol. 56. № 7. P. 1292–1298.
 32. Misiak B., Frydecka D., Loska O. et al. Testosterone, DHEA and DHEA-S in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Psychoneuroendocrinol.* 2018. Vol. 89. P. 92–102.
 33. Pan X., Wu X., Kaminga A.C. et al. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // *Front. Aging Neurosci.* 2019. Vol. 11. ID 61.
 34. Hu Q., Zhang S.Y., Liu F. et al. Clinical significance of decreased protein expression of dehydroepiandrosterone sulfate in the development of depression: a meta-analysis // *J. Affect. Disord.* 2015. Vol. 174. P. 416–423.
 35. Peixoto C., Grande A.J., Mallmann M.B. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) for depression: a systematic review and meta-analysis // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2018. Vol. 17. № 9. P. 706–711.
 36. Prall S.P., Muehlenbein M.P. DHEA modulates immune function: a review of evidence // *Vitam. Horm.* 2018. Vol. 108. P. 125–144.
 37. Prall S.P., Larson E.E., Muehlenbein M.P. The role of dehydroepiandrosterone on functional innate immune responses to acute stress // *Stress Health*. 2017. Vol. 33. № 5. P. 656–664.
 38. Alves V.B., Basso P.J., Nardini V. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) restrains intestinal inflammation by rendering leukocytes hyporesponsive and balancing colitogenic inflammatory responses // *Immunobiology*. 2016. Vol. 221. № 9. P. 934–943.
 39. Prall S.P., Ambu L., Nathan S. et al. Androgens and innate immunity in rehabilitated semi-captive orangutans (*Pongo pygmaeus morio*) from Malaysian Borneo // *Am. J. Primatol.* 2015. Vol. 77. № 6. P. 642–650.
 40. Cao J., Yu L., Zhao J., Ma H. Effect of dehydroepiandrosterone on the immune function of mice in vivo and in vitro // *Mol. Immunol.* 2019. Vol. 112. P. 283–290.

Dehydroepiandrosterone in Men: a Potential Physiological Effects from the Standpoint of Evidence-Based Medicine

I.A. Tyuzikov, PhD

Medical Center 'Tandem-Plus', Yaroslavl

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

The review article is devoted to the hormone dehydroepiandrosterone (DHEA) as a representative of the class of adrenal androgens, which are most rarely (in comparison with other hormones) mentioned in the domestic scientific literature, remaining insufficiently studied until now. From its discovery in the mid-twentieth century until its end, DHEA was considered solely as a biochemical starting substrate in the synthesis of testosterone and estrogens. However, studies that began in the 1990s and are still ongoing demonstrate broader physiological effects of DHEA in the human body. Based on systematic reviews and meta-analyses, the article examines the role of DHEA in certain diseases and pathological conditions of modern humans (stress, depression, neurodegeneration, etc.). Despite the contradictory nature of modern scientific publications on DHEA, it has been reliably confirmed the presence of such effects as anti-stress, antidepressant, immunomodulatory and a number of others, which are extremely necessary for a person to maintain health and active longevity.

Key words: adrenal androgens, dehydroepiandrosterone, intracrinology, age-related endocrinology, physiological effects, evidence-based medicine



ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ ЭКСПОЗИЦИЕЙ

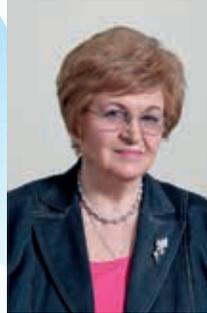
АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ЭПИЦЕНТРЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОТ МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗЫ

Руководители конгресса



Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФПОВ Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ

Г.Т. Сухих



Заместитель директора по научной работе, заведующая научно-поликлиническим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, председатель Российского общества по контрацепции и Ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ

В.Н. Прилепская

Организаторы конгресса

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по контрацепции
- Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

при участии

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

Контакты

Руководитель научной программы

Прилепская Вера Николаевна
v.prilepская@inbox.ru
тел.: +7 (495) 438-69-34

Регистрация участников и получение тезисов

Скибин Николай
reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц, заказ авиа- и ж/д билетов

Лазарева Елена
hotel@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)
моб.: +7 (926) 095-29-02

Участие в выставке

Ранская Светлана
svetlana@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
моб.: +7 (926) 610-23-74

Аккредитация СМИ

Еремеева Ольга
pr@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)
моб.: +7 (926) 611-23-59

Место проведения

Москва, 65–66 км МКАД,
МВЦ «Крокус Экспо»,
3-й павильон,
4-й этаж, 20 зал

Стоимость и условия участия

Подробная информация на сайте
www.mediexpo.ru



МЭ МЕДИ Экспо

Конгресс-оператор:
ООО «МЕДИ Экспо»

Тел.: +7 (495) 721-88-66

Основные научные и клинические направления конгресса

- Амбулаторно-поликлиническая служба в охране здоровья населения: вопросы повышения доступности и качества медицинской помощи женщинам
- Бережливая поликлиника в современных условиях
- Стандарты, протоколы, рекомендации по оказанию акушерско-гинекологической помощи
- Вопросы повышения доступности и качества медицинской помощи женщинам и детям
- Профилактика аборт и их осложнения: правовые, социальные и медицинские аспекты
- Правовые основы защиты врача
- Репродуктивное здоровье женщин различного возраста: от менархе до менопаузы
- Современные достижения и перспективы в развитии контрацепции. Новое в контрацепции
- Контрацептивные гормоны: лечение и профилактика гинекологических заболеваний
- Выделения из половых путей. ИППП с позиции клиники, молекулярной биологии и морфологии
- Папилломавирусная инфекция и заболевания, ассоциированные с ней
- Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: современные направления в диагностике, лечении и профилактике
- Цервикальный скрининг. Новые стратегии
- Онкологические заболевания репродуктивной системы в практике амбулаторного врача
- Гинекологические заболевания у детей и подростков
- Актуальные проблемы гинекологической эндокринологии: СПКЯ, нарушение менструального цикла, маточные кровотечения, синдром преждевременного истощения яичников и др.
- Особенности ведения женщин старшего возраста, менопаузальный переход и постменопауза
- Климактерический синдром. Современный взгляд на проблему
- Диагностика и профилактика остеопороза
- Диагностика и лечение женского и мужского бесплодия
- Современные достижения в диагностике, лечении и профилактике эндометриоза и миомы матки
- Актуальные и спорные проблемы акушерства
- Особенности ведения беременных на амбулаторном этапе
- Невынашивание беременности
- Осложнения беременности
- Беременность и экстрагенитальные заболевания
- Лабораторная диагностика в акушерстве и гинекологии. Новые возможности и достижения
- Актуальные проблемы андрологии, урогинекологии
- Психосексуальные расстройства в акушерско-гинекологической практике
- Заболевания молочных желез: профилактика, диагностика, лечение
- Реабилитация в акушерстве и гинекологии на амбулаторном этапе
- Ультразвуковая и функциональная диагностика в акушерско-гинекологической практике
- Эстетическая гинекология
- Амбулаторная хирургия



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
20–22 октября 2020 года состоится

XIX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



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

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

В рамках конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: конференция «Таболкинские чтения» и конкурс молодых ученых по специальностям «педиатрия» и «стоматология» с вручением дипломов.

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

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

Прием тезисов до 10 июля 2020 года

Организаторы конгресса:

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

2020

Москва, 20-22 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

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

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XIX Российского конгресса

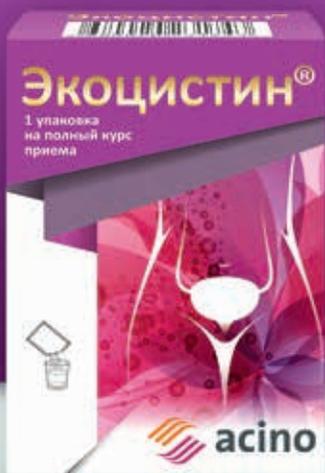
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

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

Экоцистин®

Д-манноза, Инулин

ЧТОБЫ НЕ БЫТЬ
ПРИВЯЗАННОЙ К ТУАЛЕТУ



Дополнительная
защита мочевого
пузыря¹

Д-МАННОЗА
1500 мг

способствует естественному
восстановлению слизистой
мочевого пузыря¹

1. Giovanni Palleschi et al. Prospective study to compare antibiotic versus the association of N-acetylcysteine, D-mannose and Morinda citrifolia fruit extract in preventing urinary tract infections in patients submitted to urodynamic investigation. Archivio Italiano di Urologia e Andrologia 2017; 89,1:45-50. Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.Е.004108.09.18, дата выдачи 17.09.2018. Изготовитель: АО «АВВА РУС», 121614, г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, корп. 9 (адрес производства: 610044, Кировская область, г. Киров, ул. Луганская, д. 53 а), Российская Федерация. Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей на территории РФ: ООО «Ацино Рус», 127055, г. Москва, ул. Палиха, д. 10, стр. 3. тел.: +7(495) 502-92-47, quality_rus@acino.swiss, info_rus@acino.swiss.



**СФОТОГРАФИРУЙТЕ
НА СМАРТФОН И УЗНАЙТЕ
О ПРЕПАРАТЕ БОЛЬШЕ!**

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ