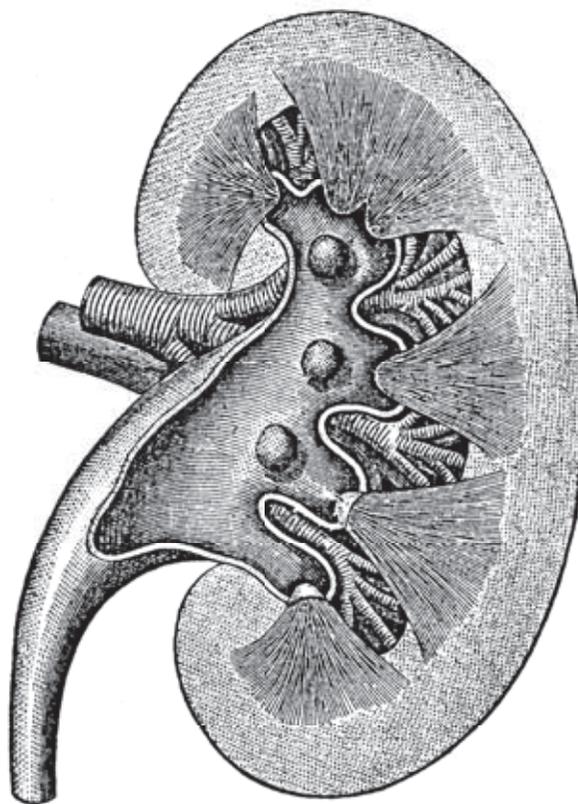
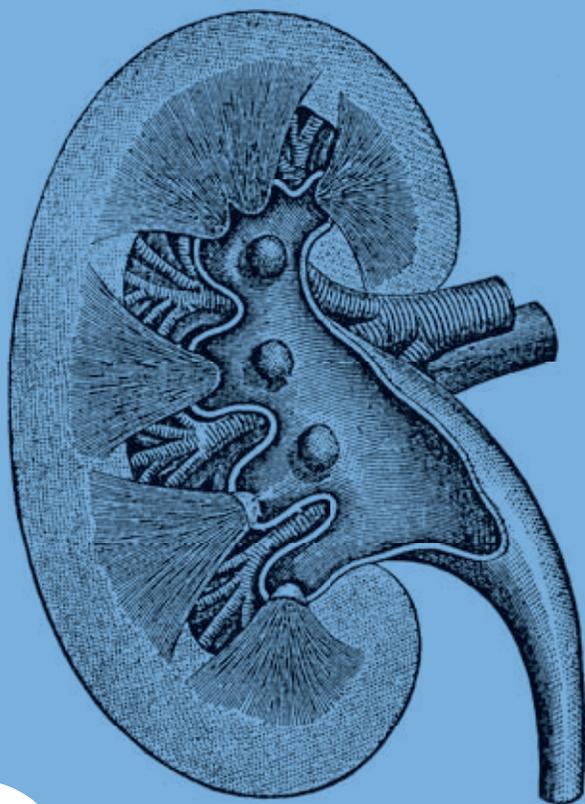


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

урология и нефрология №1, 2018



№

2

Метаболический статус у женщин с рецидивирующим хроническим бактериальным циститом

10

Дапоксетин в лечении преждевременного семяизвержения

26

Итоги XVII Конгресса Российского общества урологов

40



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала

# УРОЛОГ ЗНАЕТ, О ЧЕМ МОЛЧАТ МУЖЧИНЫ

## 10 ЛЕТ

ЗАБОТИМСЯ О МУЖСКОМ ЗДОРОВЬЕ<sup>1</sup>

РУ ЛС-001633



РУ ЛС-000133



**ВЕРНЫЙ КУРС**  
НА МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ<sup>2,3</sup>

**SANOFI** 

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФОКУСИН®

Регистрационный номер: ЛС-001633. Торговое название препарата: Фокусин®. Международное непатентованное название: тамсулозин. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением. **Активное вещество:** тамсулозина гидрохлорид 0,4 мг. **Показания:** лечение функциональных расстройств при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; ортостатическая гипотензия (в т.ч. в анамнезе); выраженная печеночная недостаточность; возраст до 18 лет. **С осторожностью:** хроническая почечная недостаточность (со снижением клиренса креатинина ниже 10 мл/мин); артериальная гипотензия (в т.ч. ортостатическая); запланированная операция по поводу катаракты; при совместном использовании с мощными или умеренно активными ингибиторами изофермента СYP3A4. **Побочные действия:** см. полную инструкцию по применению. Указаны часто и нечасто встречающиеся: головокружение, головная боль, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, ринит, кожная сыпь, зуд, крапивница, астенический синдром. 16.02.2017

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕНЕСТЕР®

Регистрационный номер: ЛС-000133. Торговое название препарата: Пенестер®. Международное непатентованное название: финастерид. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Активное вещество:** финастерид 5 мг. **Показания:** лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и профилактика урологических осложнений с целью снижения риска острой задержки мочи, снижения риска необходимости проведения хирургических вмешательств, в том числе трансуретральной резекции простаты и простатэктомии. Лечение с целью уменьшения размеров увеличенной предстательной железы, улучшения мочеиспускания и уменьшения выраженности симптомов, связанных с ДГПЖ. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к финастериду и/или другим компонентам препарата; возраст до 18 лет; беременность и применение препарата у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозы/галактозы. **С осторожностью:** пациентам с большим объемом остаточной мочи и/или существенно сниженной скоростью мочеиспускания; пациентам с печеночной недостаточностью; лицам пожилого возраста. **Побочные действия:** см. полную инструкцию по применению. Указаны часто и нечасто встречающиеся: снижение либидо, кожная сыпь, нарушение сексуальной функции, нарушение эякуляции, уменьшение объема эякулята, увеличение грудных желез, болезненность в области грудных желез. 01.02.2017

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

1. Регистрационное удостоверение препарата Фокусин®: ЛС-001633 [http://grls.rosminzdrav.ru/GrIs\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=73a9d4ae-d580-472c-82cd-e4d5f4a958ee&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=73a9d4ae-d580-472c-82cd-e4d5f4a958ee&t=) (дата последнего обращения 30.03.2017).
2. Инструкция по применению лекарственного препарата Фокусин® для медицинского применения от 16.02.2017.
3. Инструкция по применению лекарственного препарата Пенестер® для медицинского применения от 01.02.2017.

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

# XII Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в УРОЛОГИИ – 2018» 8–9 февраля 2018 г.

**Внимание! Новое место проведения:  
г. Москва, Измайловское шоссе, д. 71, корп. А, ГК «АЛЬФА»**

## Основные научно-практические направления конференции

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

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

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

### Организаторы конференции:

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

### Оргкомитет:

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

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

### Генеральный информационный спонсор:



### Информационные спонсоры:



### Организатор выставочной экспозиции:



# DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2018 ГОД

## Первое полугодие

2 февраля

IX Научно-практическая конференция

**«Грипп и другие респираторные инфекции: профилактика, диагностика и лечение» с симпозиумом «Бронхолегочные осложнения гриппа и ОРВИ»**

8 февраля

VIII Научно-практическая конференция

**«Шейка матки: диагностика, профилактика, лечение»**

28 февраля

IX Научно-практическая конференция

**«Рациональная фармакотерапия в практике терапевта» с симпозиумом «Болезни органов дыхания»**

6 апреля

V Научно-практическая конференция

**«Традиции и достижения Российской педиатрии»**

20 апреля

X Юбилейная научно-практическая конференция

**«Актуальные вопросы неврологии» с симпозиумами «Нейропротекция при заболеваниях ЦНС» и «Профилактика и лечение клещевого энцефалита»**

25 мая

XI междисциплинарная научно-практическая конференция

**«Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье»**

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИЙ ПРОХОДЯТ ТЕМАТИЧЕСКИЕ ВЫСТАВКИ

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

EXPO@DISCOVERYMED.RU

WWW.TERRAMEDICA.SPB.RU

# Содержание

## Клинические исследования

- Т.И. ДЕРЕВЯНКО, Р.Н. БОБРОВСКИЙ, Н.В. АГРАНОВИЧ, В.В. РЫЖКОВ  
Оптимизация метафилактики камнеобразования у пациентов со струвитным  
уролитиазом путем оценки инфекционного процесса в мочевыводящих путях 8
- И.А. ТЮЗИКОВ, Д.А. ГУСАКОВА, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО  
Особенности метаболического статуса и его влияние на частоту  
рецидивов хронического цистита у женщин (пилотное исследование) 10
- И.С. ШОРМАНОВ, И.И. МОЖАЕВ, И.А. ТЮЗИКОВ  
Клинико-экспериментальные параллели цитокин-опосредованных  
воспалительных реакций при синдроме хронической тазовой боли  
IIIВ категории у мужчин 16

## Лекции для врачей

- Н.Д. АХВЛЕДИАНИ, Н.Д. НОВИЧКОВ  
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина  
в лечении преждевременного семяизвержения 26
- Д.А. ГУСАКОВА, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, И.А. ТЮЗИКОВ  
Основы гормонально-метаболической терапии мочекаменной болезни 32

## Медицинский форум

- Итоги, перспективы и новые вызовы:  
в Москве прошли юбилейные съезд и конгресс РОУ 40
- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы:  
современное видение проблемы 42
- Воспаление и соединительнотканная гиперплазия в урологии –  
есть ли проблема? 50
- Медикаментозная терапия в урологии. Обновляя подходы 58

## От редакции

В журнале «Эффективная фармакотерапия» была опубликована статья д.м.н. К.Л. Локшина «К вопросу о комбинированной терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей, обусловленными доброкачественной гиперплазией предстательной железы» (Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 1. Урология и нефрология. № 1. С. 26–28). Автор статьи ссылается на материал «Оригинальный и генерические тамсулозины: есть ли разница?» (Медицинский совет. 2014. № 19. С. 80–88), где было описано исследование фармацевтических параметров некоторых тамсулозин-содержащих препаратов, в том числе лекарственного препарата Профлосин®. Данное исследование содержит выводы, вводящие в заблуждение относительно качества лекарственного препарата Профлосин® (ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»), так как его оценка выполнена не по критериям нормативной документации данного препарата, что является некорректным. Об этом в свою очередь в журнале «Урология» (№ 2/2014) было опубликовано открытое письмо исследователям от компании ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», в котором компания выражает обеспокоенность отдельными данными, полученными в ходе данного исследования и относящимися к препарату Профлосин®. Просим уважаемых читателей обратить внимание на этот факт и учитывать его при интерпретации данных этого исследования.

Effective Pharmacotherapy. 2018.  
Issue 2. Urology and Nephrology.  
Issue 1

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

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

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

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

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Editorial Council**

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

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

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

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

B.K. KOMYAKOV,

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

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

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

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

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

A.Z. VINAROV, V.M. YERMOLENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

M. TISHIN

m.tishin@medforum-agency.ru

# Contents

## Clinical Studies

- T.I. DEREVYANKO, R.N. BOBROVSKY, N.V. AGRANOVICH, V.V. RYZHKOV  
Optimization of Metaphylaxis of Stone Formation in Patients with the Struvite  
Urolithiasis by Assessment of the Infectious Process in the Urinary Tract 8
- I.A. TYUZIKOV, D.A. GUSAKOVA, S.Yu. KALINCHENKO  
Features of Metabolic Status and Its Influence on Chronic Cystitis  
Recurrence Frequency in Women (Pilot Research) 10
- I.S. SHORMANOV, I.I. MOZHAYEV, I.A. TYUZIKOV  
Clinical and Experimental Parallels of the Cytokine-Mediated Inflammatory  
Reactions in the Category IIIB Chronic Pelvic Pain Syndrome in Men 16

## Clinical Lectures

- N.D. AKHVLEDIANI, N.D. NOVICHKOV  
Selective Inhibitors of Serotonin Reuptake in Treatment of Premature Ejaculation 26
- D.A. GUSAKOVA, S.Yu. KALINCHENKO, I.A. TYUZIKOV  
Basics of Hormonal and Metabolic Therapy of Urolithiasis 32

## Medical Forum

- Results, Prospects and New Challenges: the Jubilee Meeting  
and Congress of the Russian Society of Urology were Hosted in Moscow 40
- Benign Prostatic Hyperplasia: Modern Point of View on the Problem 42
- Inflammation and Connective Tissue Hyperplasia in Urology –  
If Is There Any Problem 50
- Drug Therapy in Urology. Updating Approaches 58

# DISCOVERYMED

XI междисциплинарная  
научно-практическая конференция  
«УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ  
И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ:  
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ  
ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ»



**25 мая 2018 г.** с 9.30 до 17.30

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

Во время работы конференций Вы можете  
посетить специализированные медицинские  
выставки современных лабораторных  
технологий и лекарственных средств  
в области урогенитальных инфекций

!!! Оргкомитет конференции:

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





**Тамара Сергеевна ПЕРЕПАНОВА,**  
председатель программного комитета конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии», председатель МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии», председатель Московского общества урологов, почетный член Российского общества урологов, член правления Европейской секции инфекций в урологии Европейской урологической ассоциации, заведующая отделом инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

## Приветствие участникам конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2018»

В этом году мы в двенадцатый раз проводим Всероссийскую научно-практическую конференцию с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии». Несмотря на огромные затраты времени, сил и энергии, которые необходимы при организации этого мероприятия, считаю данную ежегодную конференцию необходимой и полезной.

Проведение конференции имеет не только образовательную, но и социальную значимость. Грамотное назначение лекарственных препаратов с соблюдением адекватной дозы, длительности лечения, метода и кратности введения повышают эффективность фармакотерапии урологических заболеваний. Что касается назначения такой распространенной группы лекарственных средств, как антимикробные препараты, то последствия их нерационального применения ужасающие! Рост резистентности бактерий к антибиотикам уже привел к появлению «супербактерии, устойчивой ко всем известным антибиотикам». Микроорганизмы крайне быстро приспосабливаются к новым антибиотикам и быстро меняют свои свойства. В настоящее время проблемой становится быстрое появление мультирезистентных возбудителей. Консультируя даже одного пациента с инфицированным дренажом-стентом, по бактериологическим анализам мочи можно наблюдать появление сначала резистентных штаммов, затем полирезистентных штаммов возбудителей, а затем и мультирезистентных уропатогенов на фоне непрерывного лечения антибиотиками на протяжении полугода, вместо того чтобы просто заменить инфицированный стент на стерильный или убрать его по возможности.

Как сказал член-корреспондент РАН, профессор, главный специалист Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, ректор СГМУ Р.С. Козлов, внимание к проблеме появления супербактерий привлекли не врачи, а экономисты: «В отчете об антимикробной резистентности, который был подготовлен группой ученых во главе с экономистом Джимом О'Нилом по заказу правительства Великобритании, в частности утверждалось, что если устойчивость будет нарастать нынешними темпами, то к 2050 г. глобальные потери мирового ВВП составят 8%, или более 100 трлн долларов. Количество преждевременно погибших людей к этому году достигнет 300 млн, что в два раза превышает население РФ и составляет половину населения Евросоюза. В настоящее время от устойчивых к препаратам бактерий погибает 700 тыс. человек в год, если смертность будет продолжаться с той же скоростью, то к 2050 г. антибиотикорезистентность будет уносить жизни 10 млн человек ежегодно, что превысит людские потери от онкологических заболеваний, занимающих сейчас второе место в мире среди причин смертности. Кроме того, рост антибиотикостойчивости может привести к тому, что основные хирургические процедуры станут опасными для жизни пациентов, а материнская смертность возрастет более чем в 50 раз».

Даже не касаясь проблемы использования антибиотиков в животноводстве, сельском хозяйстве, проблемы дженерических препаратов, не всегда соответствующих оригинальным антимикробным препаратам, вопрос рационального, грамотного применения антимикробных препаратов, а особенно *НЕПРИМЕНЕНИЯ* антибиотиков при асимптоматической бактериурии, бактериурии на фоне катетеров, дренажей, инфицированных камней имеет большое социальное значение.

Глобальный дефицит новых антибиотиков заставил ведущие государства мира, включая Россию, стимулировать возврат большой и малой фармы на рынок антибиотиков. В феврале 2017 г. ВОЗ опубликовала список приоритетных возбудителей заболеваний для создания новых антибиотиков.

Крайне приоритетные:

- *Acinetobacter baumannii*, устойчивые к карбапенемам;
- *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам;
- *Enterobacteriaceae*, устойчивые к карбапенемам, вырабатывают БЛРС.

Высокий уровень приоритетности:

- *Enterococcus faecium*, устойчивые к ванкомицину;
- *Staphylococcus aureus*, устойчивые к метициллину, умеренно чувствительные или устойчивые к ванкомицину;
- *Helicobacter pylori*, устойчивые к кларитромицину;
- *Campylobacter* spp., устойчивые к фторхинолонам;
- *Salmonellae*, устойчивые к фторхинолонам;
- *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивые к цефалоспорином, фторхинолонам.

Средний уровень приоритетности:

- *Streptococcus pneumoniae*, нечувствительные к пенициллину;
- *Haemophilus influenzae*, устойчивые к ампициллину;
- *Shigella* spp., устойчивые к фторхинолонам.

На нашей конференции в этом году будут рассматриваться вопросы ведения пациентов с самой трудной урологической инфекцией – рецидивирующей инфекцией мочевых путей. Появление новых знаний, новых исследований не только в урологии, но и в микробиологии, молекулярной биологии, инфекции биопленок требует обучения практических врачей вопросам даже не лечения, а грамотного **ВЕДЕНИЯ** таких пациентов.

С этой целью приглашены ведущие отечественные и иностранные лекторы: член-корр. РАН, профессор, д.м.н. Роман Сергеевич Козлов; профессор, д.м.н. Сергей Владимирович Сидоренко; профессор, д.м.н., главный клинический фармаколог г. Москвы Марина Владимировна Журавлева; профессор, д.м.н. Сергей Кенсаринич Зырянов; д.м.н. Дмитрий Александрович Попов; профессор Флориан Вагенленер (Германия); профессор Томазо Кай (Италия); профессор Димитриадис Фотиус (Греция) и др.

На второй день конференции организованы школы для практических врачей:

- по рациональной фармакотерапии андрологических заболеваний (д.м.н. Е.А. Ефремов, д.м.н. В.А. Божедомов, профессор, д.м.н. Н.Д. Ахвледиани);
- антимикробной профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний и послеоперационных осложнений (профессор, д.м.н. Т.С. Перепанова, профессор, д.м.н. Л.А. Синякова);
- уродинамическим методам диагностики (профессор, д.м.н. А.Г. Мартов, профессор, д.м.н. З.К. Гаджиева);
- метафилактике мочекаменной болезни (профессор, д.м.н. В.С. Саенко, д.м.н. О.В. Константинова, к.м.н. М.Ю. Просянных).

Конференция зарегистрирована в системе непрерывного медицинского образования. 🌐



# Оптимизация метафилактики камнеобразования у пациентов со струвитным уролитиазом путем оценки инфекционного процесса в мочевыводящих путях

Т.И. Деревянко, Р.Н. Бобровский, Н.В. Агранович, В.В. Рыжков

Адрес для переписки: Татьяна Игоревна Деревянко, uro-dep@yandex.ru

Представлены результаты оценки инфекционного процесса в мочевыводящих путях как фактора риска сохранения механизма камнеобразования у больных со струвитным уролитиазом. Изучена эффективность монотерапии антибактериальными препаратами в рамках лечения струвитной формы мочекаменной болезни.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, струвитный уролитиаз, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*

## Актуальность

Мочекаменная болезнь – нарушение обмена веществ, которое приводит к образованию конкрементов в мочевыводящих путях. В последние годы возрос интерес к данной теме, и это не случайно, поскольку во всем мире отмечается повышение заболеваемости, при этом в большинстве случаев страдают люди трудоспособного возраста от 20 до 50 лет. По статистическим данным РФ, в абсолютных числах заболеваемость в 2002 г. составляла 440,5 случаев на 100 тыс. населения, в 2009 г. – уже 520,2. Ежегодный прирост заболеваемости – 3,5% [1].

Роль инфекции в формировании патогенной минерализации мочевыводящих путей была замечена с самого начала изучения мочекаменной болезни. Первая теория камнеобразования, выдвинутая

в 1856 г. J.H.M. von Hemsbach, как раз была теорией катара лоханки. Впоследствии более глубокое изучение мочекаменной болезни позволило установить, что одна из образующихся форм камней – прямой результат инфекции мочевыводящих путей. Таким образом была выделена отдельная форма уролитиаза, названная струвитной.

Струвитному уролитиазу свойственно злокачественное течение, которое характеризуется «молниеносным ростом камней» – за короткое время образуются камни значительных размеров, требующие оперативного вмешательства. Данная форма мочекаменной болезни возникает при pH мочи > 7,0. Повышение реакции мочи – результат жизнедеятельности уреазопродуцирующих бактерий, чаще всего *Proteus*, *Pseudomonas*,

*Klebsiella*. Такие пациенты относятся к группе высокого риска рецидивирования камнеобразования и требуют бдительного долгосрочного наблюдения. Нередко при данной форме уролитиаза лечение не приводит к положительной динамике из-за ошибочных суждений лечащего врача при оценке метаболической картины в целом [2, 3].

## Цель и задачи исследования

Оценка инфекционного процесса в мочевыводящих путях как фактора риска сохранения механизма камнеобразования у больных со струвитным уролитиазом. Оценка эффективности монотерапии антибактериальными препаратами в рамках лечения струвитной формы мочекаменной болезни.

## Материал и методы

В урологической клинике кафедры урологии, детской урологии – андрологии Ставропольского государственного медицинского университета обследовано 16 человек со струвитным уролитиазом через месяц после оперативных вмешательств (чрескожной нефролитотрипсии, дистанционной ударно-волновой литотрипсии) по поводу камней верхних мочевыводящих путей.



Проведена полноценная метаболическая оценка для исключения других возможных факторов камнеобразования, выполнялся посев мочи. По результатам посева у семи (43,5%) человек выявлена *Proteus mirabilis*, шести (37,5%) – *Klebsiella pneumoniae*, трех (18,75%) – микст-инфекция. Пациенты разделены на две группы: первая группа с резидуальными камнями без нарушения уродинамики после проведенного оперативного вмешательства (n = 10, 62,5%) и вторая группа (n = 6, 37,5%) без камней после оперативного вмешательства на момент обследования.

Всем пациентам проводилась антибактериальная и корригирующая рН мочи терапия. Соответственно результатам обследования был назначен курс антибактериальной терапии по посеву мочи и фармакологической активности антибактериального препарата.

### Результаты и их обсуждение

Бактериурия с признаками воспаления мочевыводящих путей и сохранением рН в интервалах от 6,5 до 8 сохранилась у 12 (75%) пациентов. У четырех (25%) пациентов из второй группы бактериурия на данном этапе отсутствовала.

12 (75%) пациентам был назначен повторный курс антибактериальной терапии, при котором положительная динамика отмечена в пяти (31,25%) случаях: два пациента без резидуальных камней (вторая группа) и три пациента с сохранением резидуальных конкрементов (первая группа) после проведенного оперативного вмешательства. В посеве мочи у данных пациентов бактериурия отсутствовала, однако имели место смещение рН мочи до 7,5 и признаки умеренного воспаления мочевыводящих путей. Следует подчеркнуть, что у шести пациентов обеих групп отмечено отхождение мелких конкрементов.

Семи (43,75%) пациентам первой группы был проведен третий курс антибактериальной терапии с сомнительной положительной динамикой в двух случаях, поскольку при отсутствии бактериурии в моче сохранялись признаки воспалительных изменений и смещение рН в щелочную сторону. Щелочная реакция мочи – неблагоприятный прогностический признак в метафилактических мероприятиях, который не исключает сохранение инфекции мочевыводящих путей вне зависимости от полученного результата. У больных с микст-инфекцией мочевыводящих

путей положительной динамики не отмечалось.

Из четырех (25%) пациентов с положительной динамикой после первого курса антибактериальной терапии при отсроченном наблюдении у двух вновь была выявлена бактериурия. Из пяти пациентов с положительной динамикой после повторного курса антибактериальной терапии при отсроченном наблюдении бактериурия была снова выявлена у трех пациентов (все больные из первой группы).

### Выводы

Неоднократная оценка посева мочи и соответствующая антибактериальная терапия у пациентов со струвитным уrolитиазом – обязательный компонент метафилактических мероприятий.

Борьба с уреазопродуцирующей флорой без камней мочевыводящих путей может потребовать повторных курсов антибактериальной терапии в сочетании со вспомогательными мероприятиями в рамках коррекции кислотности мочи (при этом кислотность мочи оценивается как показатель бактериальной активности).

При сохранении струвитных камней метафилактические мероприятия необходимы, однако их прогноз в отношении активности камнеобразования сомнителен. ☹

Урология

### Литература

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцево Т.В., Комарова В.А. Эпидемиология мочекаменной болезни в различных регионах Российской Федерации. М., 2011.
2. Resnick M.I. Evaluation and management of infection stones // Urol. Clin. North Am. 1981. Vol. 8. № 2. P. 265–276.
3. Вошула В.И. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика // Рецепт. 2007. № 6. С. 149–159.

### Optimization of Metaphylaxis of Stone Formation in Patients with the Struvite Urolithiasis by Assessment of the Infectious Process in the Urinary Tract

T.I. Derevyanko, R.N. Bobrovsky, N.V. Agranovich, V.V. Ryzhkov

Stavropol State Medical University

Contact person: Tatyana Igorevna Derevyanko, uro-dep@yandex.ru

*The results of the infectious process evaluation in the urinary tract as the risk factor for preserving the mechanism of stone formation in patients with struvite urolithiasis. The efficacy of antibacterial drugs monotherapy in the treatment of the struvite form of urolithiasis.*

**Key words:** urolithiasis, struvite urolithiasis, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*



<sup>1</sup> Клиника профессора  
Калинченко, Москва

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

<sup>3</sup> Российский  
университет дружбы  
народов, Москва

# Особенности метаболического статуса и его влияние на частоту рецидивов хронического цистита у женщин (пилотное исследование)

И.А. Тюзиков<sup>1</sup>, Д.А. Гусакова<sup>1, 2</sup>, С.Ю. Калинин<sup>1, 3</sup>

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

**Цель исследования:** изучить характер и влияние некоторых системных метаболических нарушений на частоту и клиническое течение рецидивирующего хронического бактериального цистита (РХБЦ) у женщин в рутинной клинической практике.

**Материал и методы.** В основную группу вошли 45 женщин предменопаузального возраста с РХБЦ (средний возраст  $38,4 \pm 3,3$  года). 15 условно здоровых женщин составили группу контроля (средний возраст  $36,4 \pm 2,7$  года). У всех женщин оценивался ряд параметров метаболического статуса: липидный обмен (по омега-3 индексу эритроцитов периферической крови), уровень витамина D в крови (по 25(ОН)D методом жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии), кислородтранспортная функция крови (по сывороточному уровню железа и ферритина и пульсоксиметрическому показателю сатурации кислорода  $SO_2$ ) с последующей статистической обработкой результатов.

**Результаты и их обсуждение.** Общими метаболическими характеристиками, которые можно с высокой долей вероятности экстраполировать на женскую популяцию в целом, явились высокая частота дефицита витамина D (73,3% в группе условно здоровых женщин и 86,7% в группе женщин с РХБЦ,  $p < 0,05$ ) и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) (66,7% в группе контроля и 77,8% в основной группе,  $p < 0,05$ ). Специфическими для больных РХБЦ метаболическими находками стали достоверно более низкие уровень сывороточного ферритина и показатели периферической сатурации кислорода ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о признаках латентного дефицита железа и выраженной системной гипоксии. Пациентки с частыми рецидивами РХБЦ продемонстрировали достоверно худшие метаболические параметры по статусу витамина D и системной гипоксии по сравнению с пациентками с редкими рецидивами ( $p < 0,05$ ). Независимо от частоты рецидивов омега-3 индекс был низким. В обеих группах выявлена достоверная положительная связь между омега-3 индексом и показателем сатурации кислорода  $SO_2$  ( $r = +0,241$ ,  $n = 60$ ,  $p < 0,001$ ). Установлена достоверная отрицательная связь между уровнем 25(ОН)D в крови и частотой рецидивов РХБЦ в основной группе исследования ( $r = -0,382$ ,  $n = 45$ ,  $p < 0,001$ ).

**Выводы.** При РХБЦ дефицит омега-3 ПНЖК, ассоциированный с эндотелиальной дисфункцией, гипоксия, дефицит витамина D и латентный дефицит железа могут рассматриваться как новые важные системные метаболические факторы патогенеза РХБЦ, которые, отягощая друг друга, оказывают неблагоприятное влияние на клиническое течение заболевания и достоверно повышают частоту его клинико-лабораторных рецидивов.

**Ключевые слова:** рецидивирующий хронический бактериальный цистит, метаболический статус, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, омега-3 индекс, дефицит витамина D, ферритин, сатурация кислорода, гипоксия



## Введение

Бактериальный цистит – наиболее частое урологическое заболевание у женщин в амбулаторной практике. Ежегодно в России только официально регистрируется около 26–36 млн случаев острого цистита, а истинная заболеваемость, очевидно, превышает данные показатели в несколько раз [1]. После перенесенного эпизода острого цистита у 50% женщин в течение года развивается рецидив, в том числе у 27–30% женщин – в течение шести месяцев. У 50% рецидивы возникают с частотой более трех раз в год, что является общепринятым критерием часто рецидивирующего хронического бактериального цистита (РХБЦ) [2].

РХБЦ у женщин отличается длительным упорным клиническим течением и может приводить к длительной или повторной нетрудоспособности вследствие частых обострений, что во многом обуславливает высокую медико-социальную и экономическую значимость данного заболевания [2]. В общей популяции не менее 15–20% женщин страдают РХБЦ, но, несмотря на давний пристальный интерес урологов к этой проблеме, вопрос эффективного лечения и профилактики рецидивов хронического цистита по-прежнему далек от окончательного решения [3].

Превалирующая патогенетическая роль инфекционного фактора, первично индуцирующего воспалительную уротелиальную реакцию, со временем может отойти на второй план. В дальнейшем хронический воспалительный процесс в уротелии способен протекать и рецидивировать уже по неинфекционному (асептическому) сценарию, в основе которого лежат каскадные патофизиологические реакции, запущенные инфекцией при первичном проникновении [4]. Именно в этом многие современные авторы видят одну из ключевых причин недостаточной клинко-лабораторной эффективности даже целенаправленной антимикробной химиотерапии РХБЦ. Кроме того, прием антибиотиков может сопровождаться побочными эффектами,

что ведет к снижению комплаенса терапии и становится поводом для ее прекращения [5].

В настоящее время сформулирована перспективная с точки зрения потенциальных возможностей эффективного управления РХБЦ интегративная эндокринно-аутокринно-паракринная модель регуляции мочевого пузыря. Согласно этой модели, все анатомо-функциональные структуры мочевого пузыря (уротелиальные клетки, нервные окончания, сосуды и эндотелий, миоциты и миофибробласты) объединены в единую систему и находятся в постоянном активном взаимодействии, направленном на поддержание физиологической комплаентности органа с целью обеспечения его максимально оптимальных функций в постоянно меняющихся условиях внешней и внутренней среды. При этом уротелиальные и другие клетки мочевого пузыря могут быть активированы или заблокированы различными неинфекционными (воспалительными и невоспалительными) механизмами, как системными (эндокринно-метаболическими), так и местными (аутокринными или паракринными) [6].

Работы последних десятилетий свидетельствуют, что РХБЦ не столько самостоятельный локальный инфекционно-воспалительный процесс в мочевом пузыре, сколько инфекционная «верхушка айсберга» метаболического нездоровья мочевого пузыря. Важными патогенетическими факторами нездоровья становятся универсальные системные метаболические механизмы: ожирение, инсулинорезистентность, саркопения, системное субклиническое хроническое воспаление, симпатическая вегетативная гиперактивность, эндотелиальная дисфункция, гипоксия вследствие патологического окислительного стресса, дефицит витамина D и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), нейрогенные нарушения (метаболическая невропатия) мочевого пузыря, гормональные дисбалансы и т.д. Эти механизмы усиливаются

с возрастом и неизбежно отражаются на ключевых функциях мочевого пузыря, включая бактерицидную функцию уротелия [7–11]. Такая точка зрения обуславливает назревшую необходимость шире применять в рутинной клинической практике системный подход в отношении РХБЦ, не ограничиваясь локальными лечебно-диагностическими мероприятиями, направленными преимущественно на качественную и количественную оценку бактериурии, определение антибиотикочувствительности выделенного уропатогена и назначение стандартной антимикробной химиотерапии.

Если системно подходить к проблеме РХБЦ, то становится очевидно, что частота рецидивов возрастает при общем нездоровье женщины. Одна из причин – высокая распространенность в популяции современных женщин упомянутых метаболических системных нарушений, имеющих сегодня четкие тенденции к омоложению и приобретающих характер новых неинфекционных пандемий XXI в. Эти системные нарушения развиваются после менопаузы, неуклонно прогрессируя с возрастом, и, принимая во внимание увеличение средней продолжительности жизни, сопровождают женщину практически всю вторую половину жизни, при этом одновременно ухудшается анатомо-функциональное состояние мочевого пузыря (старение мочевого пузыря, или сенильный детрузор) [12, 13]. И так, сегодня для успешной профилактики и лечения РХБЦ крайне важна объективная и полноценная клинко-лабораторная информация не только о микроорганизме, но и о макроорганизме. Результатом их активного взаимодействия становится инфекционно-воспалительный процесс в уротелии, составляющий патоморфологическую сущность бактериального цистита [14].

В доступной отечественной научной литературе крайне мало работ по проблемам РХБЦ, в которых помимо локальных маркеров заболевания исследовались бы системные гормонально-метаболические ме-

урология



ханизмы, ассоциированные с рецидивирующим инфекционно-воспалительным процессом в уротелии. Основной упор сделан на вопросы общей и локальной иммунологической реактивности и фармакологическую иммунокоррекцию у данной категории пациенток [15–17]. В этой связи проведенное пилотное исследование представляется достаточно актуальным.

### Цель исследования

Изучить характер и влияние некоторых системных метаболических нарушений на частоту и клиническое течение РХБЦ у женщин в рутинной клинической практике.

### Материал и методы

Был исследован гормонально-метаболический статус 45 женщин (основная группа), которые длительное время (в среднем  $10,8 \pm 2,6$  года, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2–15) страдали РХБЦ и для профилактики рецидивов заболевания применяли различные описанные в литературе режимы противорецидивной антимикробной химиотерапии:

- антибактериальная терапия «по требованию» ( $n = 14, 31,1\%$ );
- длительный прием супрессивных субтерапевтических доз антибиотиков ( $n = 21, 46,7\%$ );
- посткоитальная профилактика ( $n = 10, 22,2\%$ ).

У 14 (31,1%) женщин РХБЦ протекал с редкими рецидивами (менее двух эпизодов обострения за шесть месяцев или менее трех эпизодов обострения в течение 12 месяцев), у 31 (68,9%) пациентки заболевание сопровождалось частыми рецидивами. Женщины были подобраны по предменопаузальному возрасту (средний возраст  $38,4 \pm 3,3$  года, 95% ДИ 17–43) для исключения возможного влияния возрастного дефицита половых гормонов (менопаузы) на изучаемые параметры. Группу контроля составили 15 клинически здоровых женщин того же возраста (средний возраст  $36,4 \pm 2,7$  года, 95% ДИ 18–42), не имевших клинико-лабораторных признаков РХБЦ на момент включения в исследование и в анамнезе.

Всем пациенткам выполнялся одинаковый объем исследований, направленный на оценку ряда параметров метаболического статуса: липидного обмена, обмена витамина D и кислородтранспортной функции крови.

Для оценки липидных нарушений вместо традиционного липидного спектра крови применялся новый точный и наиболее эффективный показатель – омега-3 индекс. Это суммарный процент основных омега-3 ПНЖК (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой) от общего количества жирных кислот в мембранах эритроцитов периферической крови за три месяца [18]. Оценка омега-3 индекса позволяет получить не только данные о достаточности омега-3 ПНЖК на клеточном уровне, но и ценную информацию, которая может дополнять традиционные системы расчета сердечно-сосудистого риска. Так, омега-3 индекс  $< 4\%$  ассоциируется с наибольшим риском, омега-3 индекс  $> 8\%$  – с наименьшим риском сердечно-сосудистых событий, при этом последний является целевым при коррекции дефицита эйкозапентаеновой/докозагексаеновой кислоты. Таким образом, омега-3 индекс может косвенно служить дополнительным маркером эндотелиальной дисфункции. Кроме того, данный показатель коррелирует с выраженностью инсулинорезистентности и другими метаболическими, когнитивными и ментальными показателями [19]. Общепринятый маркер достаточности витамина D в организме – концентрация его основного неактивного метаболита (25(OH)D) в периферической крови, взятой из вены утром натощак [20]. Для определения уровня 25(OH)D применяли рекомендованный всеми научными сообществами самый точный метод определения уровня любых стероидных гормонов (золотой стандарт) – жидкостную хроматографию – tandemную масс-спектрометрию [20]. Уровень 25(OH)D в крови измеряли в нг/мл. Для оценки степени нарушений обмена витамина D использовали следующую градационную шкалу:

- дефицит витамина D – 25(OH)D  $< 20$  нг/мл;
- недостаточность витамина D – 25(OH)D в диапазоне 21–40 нг/мл;
- оптимально необходимый для здоровья уровень витамина D – 25(OH)D  $> 40$  нг/мл [20].

Для оценки кислородтранспортной функции крови определяли уровень сывороточного железа (основного переносчика железа в организме) и ферритина (основного показателя достаточности запасов железа в организме) стандартными методиками, описанными в литературе [21]. Референсными значениями сывороточного железа признавали 9–27 мкмоль/л, ферритина – 50–250 нг/мл [21]. Снижение сывороточного уровня железа свидетельствовало о железодефицитной анемии, а нормальный показатель сывороточного железа в сочетании с низким содержанием в крови ферритина – о латентном (скрытом, или доклиническом) дефиците железа [21]. Кроме того, для исследования сатурации периферической крови кислородом (выявления системной гипоксии) использовали простой в исполнении, но точный экспресс-метод пульсоксиметрии с портативным напальчным пульсоксиметром SNOISEMED MD300C12 (Германия). За референсную норму достаточности периферической сатурации кислорода принимали показатель  $SO_2$  не менее 98%. Снижение этого показателя указывало на развивающуюся или уже имеющуюся гипоксию [22].

Статистическая обработка выполнялась в программах Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.0. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применялся t-критерий Стьюдента. Для исследования взаимосвязи количественных признаков между собой определялся коэффициент корреляции Спирмена (r). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых межгрупповых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05 [23].



## Результаты и их обсуждение

Маркеры метаболического нездоровья, изучаемые в рамках настоящего пилотного исследования, в рутинной клинической практике урологами почти никогда не изучаются, поэтому многие метаболические проблемы так и остаются недиагностированными и соответственно некорректированными. Сравнительная характеристика метаболического статуса женщин контрольной и основной групп представлена в табл. 1. Даже женщины контрольной группы не по всем изучаемым метаболическим параметрам демонстрировали состояние абсолютно полного здоровья, поэтому эта группа была названа условно здоровым контролем. Были определены общие метаболические характеристики, которые с высокой долей вероятности можно экстраполировать на женскую популяцию в целом. Во-первых, частота дефицита витамина D в группе условно здоровых женщин составила 73,3% (n = 11), а в группе больных РХБЦ оказалась существенно выше – 86,7% (n = 39) (p < 0,05). Во-вторых, дефицит омега-3 ПНЖК был выявлен по низким значениям омега-3 индекса как в группе условно здоровых (n = 8, 66,7%), так и в группе больных РХБЦ (n = 35, 77,8%), причем различия между обеими группами статистически достоверны (p < 0,05). Низкий показатель омега-3 индекса в обеих группах косвенно отражал риск развития эндотелиальной дисфункции, который оказался достоверно выше у больных РХБЦ по сравнению с условно здоровыми женщинами (p < 0,05).

Вместе с тем специфическими только для больных РХБЦ метаболическими находками стали достоверно более низкие уровень сывороточного ферритина и показатели периферической сатурации кислорода (p < 0,05), что свидетельствовало о признаках латентного дефицита железа и выраженной системной гипоксии у этих пациенток. Был проанализирован метаболический статус больных РХБЦ в зависимости от частоты рецидивов (табл. 2). У пациенток с частыми

Таблица 1. Сравнительная характеристика метаболического статуса условно здоровых женщин контрольной группы (n = 15) и больных РХБЦ (n = 45)

Изучаемый параметр	Референсные значения нормы	Группа контроля (n = 15) <sup>1</sup>	Больные РХБЦ (n = 45) <sup>1</sup>
Омега-3 индекс, %	> 8 <sup>2</sup>	7,8 ± 1,6 (3,3–9,6) <sup>3</sup>	5,3 ± 1,4 (2,3–8,4) <sup>2,3</sup>
Плазменный уровень 25(ОН)D, нг/мл	40,0–100,0 <sup>2</sup>	22,6 ± 10,6 (9,3–54,6) <sup>2</sup>	14,6 ± 5,6 (5,5–34,3) <sup>2</sup>
Уровень сывороточного железа, мкмоль/л	9–27	15,6 ± 3,6 (12–22)	13,6 ± 2,1 (10–21)
Уровень сывороточного ферритина, нг/мл	50–250	145,7 ± 23,5 (46–194) <sup>3</sup>	104,2 ± 12,8 (34–125) <sup>3</sup>
Сатурация кислорода SO <sub>2</sub> , %	Не менее 98	96,6 ± 1,4 (94–98) <sup>3</sup>	92,8 ± 1,1 (91–95) <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Данные представлены в виде среднего значения (95%-ный доверительный интервал).

<sup>2</sup> Различия статистически достоверны при сравнении с референсными значениями нормы (p < 0,05).

<sup>3</sup> Различия статистически достоверны при сравнении показателей контрольной и основной групп (p < 0,05).

Таблица 2. Сравнительная характеристика метаболического статуса больных РХБЦ в зависимости от частоты рецидивов заболевания (n = 45)

Изучаемый параметр	Референсные значения нормы	Больные с редкими рецидивами (n = 14) <sup>1</sup>	Больные с частыми рецидивами (n = 31) <sup>1</sup>
Омега-3 индекс, %	> 8	6,4 ± 1,6 (4,3–8,3)	5,3 ± 1,7 (3,9–7,2)
Плазменный уровень 25(ОН)D, нг/мл	40,0–100,0 <sup>2</sup>	19,6 ± 5,2 (9,3–32,6) <sup>2,3</sup>	10,6 ± 2,4 (5,5–23,3) <sup>2,3</sup>
Уровень сывороточного железа, мкмоль/л	9–27	14,6 ± 2,1 (10–20)	11,6 ± 2,1 (8–15)
Уровень сывороточного ферритина, нг/мл	50–250	110,2 ± 10,8 (46–135)	101,4 ± 8,8 (42–125)
Сатурация кислорода SO <sub>2</sub> , %	Не менее 98	95,8 ± 1,1 (93–96) <sup>3</sup>	92,8 ± 1,1 (91–94) <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Данные представлены в виде среднего значения (95%-ный доверительный интервал).

<sup>2</sup> Различия статистически достоверны при сравнении с референсными значениями нормы (p < 0,05).

<sup>3</sup> Различия статистически достоверны при сравнении показателей контрольной и основной групп (p < 0,05).

рецидивами РХБЦ метаболические параметры (статус витамина D и системная гипоксия) были достоверно хуже по сравнению с пациентками с редкими рецидивами (p < 0,05). Вместе с тем независимо от частоты рецидивов в обеих сравниваемых подгруппах был низкий омега-3 индекс, отражавший персистирующий дефицит омега-3 ПНЖК. Различия по данному показателю между обеими подгруппами оказались статистически не достоверными. Тем не менее следует обратить внимание на тот факт, что если верхняя граница доверительного интервала абсолютных значений омега-3 индекса у двух (13,3%) из 15 больных с редкими рецидивами РХБЦ все-таки достигла рекомендованного референсного минимального значения 8%, то в подгруппе больных с частыми рецидивами максимальное абсолютное значение

омега-3 индекса не превышало 7,2%. Это можно рассматривать как косвенный негативный фактор развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции (табл. 2).

Статистический анализ полученных данных в обеих группах позволил дополнительно выявить достоверную положительную связь между омега-3 индексом и показателем сатурации кислорода SO<sub>2</sub> (r = +0,241, n = 60, p < 0,001). Это возможный аргумент в пользу тесной патогенетической связи дефицита омега-3 ПНЖК, обеспечивающих текучесть и эластичность мембран клеток (прежде всего эритроцитов как основных переносчиков кислорода в организме), и гипоксии, неизбежно развивающейся в данных неблагоприятных метаболических условиях. Кроме того, в ходе статистического анализа установлена достоверная отрицательная связь между уровнем 25(ОН)D в крови



и частотой рецидивов РХБЦ в основной группе ( $r = -0,382$ ,  $n = 45$ ,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, проведенное пилотное исследование позволило решить две важные клинические задачи. Во-первых, в женской популяции в целом наблюдалась высокая частота дефицита омега-3 ПНЖК и витамина D, что ведет к доказанным неблагоприятным метаболическим исходам. Это следует учитывать при планировании лечебно-диагностических мероприятий независимо от основной нозологии. Во-вторых, оценка метаболического статуса и его роли в клиническом течении РХБЦ позволила выявить потенциально новые патогенетические механизмы данного заболевания, не связанные только с традиционной инфекционной парадигмой заболевания.

По результатам пилотного исследования можно сделать предварительные выводы о том, что дефицит омега-3 ПНЖК, ассоциированный с эндотелиальной дисфункцией, гипоксия, дефицит витамина D и латентный дефицит железа – неизбежные «метаболические сателлиты» РХБЦ, которые оказывают неблагоприятное влияние на его клиническое течение и повышают частоту клиничко-лабораторных рецидивов заболевания. В этой связи необходимы дальнейшие комплексные исследования, которые могли бы не только уточнить этиопатогенетическую роль данных системных метаболических факторов при РХБЦ,

но и ответить на более важный и принципиальный вопрос: как оптимизировать существующую фармакотерапию заболевания, чтобы снизить частоту рецидивов и повысить качество жизни женщин с РХБЦ в рутинной клинической практике.

### Заключение

В рамках современной интегративной концепции патогенеза РХБЦ постепенно приходило понимание того, что инфекционно-воспалительный процесс в мочевом пузыре – результат взаимодействия и борьбы патогенных микроорганизмов с защитными системами макроорганизма, представленными во всех структурных элементах органа. Первым в эту борьбу включается именно уротелий, от адекватности и достаточности функций которого в конечном итоге зависит исход этой борьбы: или возникнет транзиторная бактериурия и острый цистит, или разовьется длительный и выматывающий пациентку РХБЦ.

В современных условиях мировой антибиотикорезистентности, когда возможности эффективной и безопасной антимикробной химиотерапии часто практической исчерпаны, рациональное управление инфекционными заболеваниями мочевыводящих путей может лежать в плоскости междисциплинарного интегративного подхода при индивидуальном планировании лечебно-диагностических мероприятий. В рутинной урологической практике врач, как

правило, не вспоминает об особенностях системного метаболического статуса каждой пациентки, а судорожно пытается подобрать очередной антибиотик для купирования очередного обострения РХБЦ. Такой подход сегодня все чаще дает клиничко-лабораторные сбои, формируя нередко ложные представления о неизлечимости РХБЦ.

Проведенное пилотное исследование продемонстрировало важность оценки системного метаболического статуса у больных с данной патологией. Выявлено, что такие нарушения, как дефицит омега-3 ПНЖК, ассоциированный с эндотелиальной дисфункцией, дефицит витамина D и латентный дефицит железа, запускают еще один важнейший системный механизм РХБЦ – системную (и, очевидно, регионарную) гипоксию. Все эти элементы метаболического «порочного круга» продолжают персистировать, прогрессировать, при этом отягощая друг друга, создавая крайне неблагоприятные условия для функционирования уротелия и других структур мочевыводящих путей. С учетом медико-социальной и экономической значимости РХБЦ необходимы дальнейшие интегративные исследования по изучению роли системных метаболических факторов и их взаимодействия с механизмами локальной мочепузырной защиты, чтобы предложить решение проблемы фармакотерапии этого одного из наиболее частых урологических заболеваний в амбулаторной практике. ☺

### Литература

1. Урология. Национальное руководство / под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Лоран О.Б., Сунякова Л.А., Косова И.В. Новый взгляд на лечение рецидивирующей инфекции мочевых путей у женщин // Фарматека. 2005. № 16. С. 41–44.
3. Lee G., Romih R., Zupančič D. Cystitis: from urothelial cell biology to clinical applications // Biomed Res. Int. 2014. Vol. 2014. ID 473536.
4. Speer L.M., Mushkbar S., Erbele T. Chronic pelvic pain in women // Am. Fam. Physician. 2016. Vol. 93. № 5. P. 380–387.
5. Rosen J.M., Klumpp D.J. Mechanisms of pain from urinary tract infection // Int. J. Urol. 2014. Vol. 21. Suppl. 1. P. 26–32.
6. Birder L.A., de Groat W.C. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction // Nat. Clin. Pract. Urol. 2007. Vol. 4. № 1. P. 46–54.
7. Grover S., Srivastava A., Lee R. et al. Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis // Ther. Adv. Urol. 2011. Vol. 3. № 1. P. 19–33.
8. Sanford M.T., Rodriguez L.V. The role of environmental stress on lower urinary tract symptoms // Curr. Opin. Urol. 2017. Vol. 27. № 3. P. 268–273.
9. Yosef A., Allaire C., Williams C. et al. Multifactorial contributors to the severity of chronic pelvic pain in women // Am. J. Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 215. № 6. ID 760.
10. Tamma S.M., Shorter B., Toh K.L. et al. Influence of polyunsaturated fatty acids on urologic inflammation // Int. Urol. Nephrol. 2015. Vol. 47. № 11. P. 1753–1761.



11. Pierce A.N., Christianson J.A. Stress and chronic pelvic pain // Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 2015. Vol. 131. P. 509–535.
12. Bunn F., Kirby M., Pinkney E. et al. Is there a link between overactive bladder and the metabolic syndrome in women? A systematic review of observational studies // Int. J. Clin. Pract. 2015. Vol. 69. № 2. P. 199–217.
13. Singh S., van Herwijnen I., Phillips C. The management of lower urogenital changes in the menopause // Menopause Int. 2013. Vol. 19. № 2. P. 77–81.
14. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Эндокринологические аспекты хронического цистита у женщин. Часть 1. Общие эндокринологические аспекты // Экспериментальная и клиническая урология. 2016. № 3. С. 120–126.
15. Родоман В.Е., Виноградова Е.В. Иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении хронического рецидивирующего цистита у женщин // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2006. № 1. С. 95–99.
16. Виноградова Е.В. Коррекция иммунологических нарушений у женщин с хроническим рецидивирующим циститом: дис. ... к.м.н. М., 2006.
17. Курносова Н.В. Оптимизация лечебной и диагностической тактики у женщин с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом: автореф. дис. ... к.м.н. Саратов, 2011.
18. Harris W.S., von Schacky C. The omega-3 index: a new risk factor for death from coronary heart disease? // Prev. Med. 2004. Vol. 39. № 1. P. 212–220.
19. Жуков А.Ю., Ворслов Л.О., Давидян О.В. Омега-3 индекс: современный взгляд и место в клинической практике // Вопросы диетологии. 2017. Т. 7. № 2. С. 69–74.
20. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. № 7. P. 1911–1930.
21. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика анемий. М.-Тверь: Триада, 2009.
22. Руководство ВОЗ по пульсоксиметрии. Женева: ВОЗ, 2009.
23. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. М.: Практика, 1998.

### Features of Metabolic Status and Its Influence on Chronic Cystitis Recurrence Frequency in Women (Pilot Research)

I.A. Tyuzikov<sup>1</sup>, D.A. Gusakova<sup>1,2</sup>, S.Yu. Kalinchenko<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Professor Kalinchenko, Moscow

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

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

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

**Purpose.** To explore the nature and influence of some systemic metabolic disorders frequency and clinical course of recurrent chronic bacterial cystitis (RBC) in women in the routine clinical practice.

**Materials and Methods.** The main group included 45 women of premenopausal age with RBC (mean age of 38.4 ± 3.3 years old). The control group was composed of 15 conditionally healthy women (mean age of 36.4 ± 2.7 years old). All women were evaluated according to several parameters of the metabolic status: the lipid metabolism (by omega-3 index of red blood cells in the peripheral blood), the level of vitamin D in blood (25(OH)D by the method of liquid chromatography – tandem mass spectrometry), oxygen-transport function of blood (for serum levels of iron and ferritin, and as well by pulsoximetry indicator of oxygen saturation SO<sub>2</sub>) with subsequent statistical processing of the results.

**Results and Discussion.** The common metabolic characteristics, which can be extrapolated with high probability to the female population as a whole, was the high frequency of vitamin D deficiency (73.3% in the group of conditionally healthy women and 86.7% in the group of patients with RBC,  $p < 0.05$ ) and omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) (66.7 and 77.8% in control group and basic group, respectively,  $p < 0.05$ ). Specific metabolic findings for the patients with RBC became significantly lower levels of serum ferritin and indices of peripheral oxygen saturation ( $p < 0.05$ ), that indicated the presence of latent iron deficiency and severe systemic hypoxia. Patients with frequent RBC relapses demonstrated significantly worse metabolic parameters according to the status of vitamin D and systemic hypoxia compared to patients with rare recurrence ( $p < 0.05$ ). Regardless of relapses the frequency of omega-3 index was low. Both groups showed a significant positive relationship between omega-3 index and the index of the oxygen saturation SO<sub>2</sub> ( $r = +0.241$ ,  $n = 60$ ,  $p < 0.001$ ). Was found significant negative relationship between the level of 25(OH)D in the blood and the RBC recurrence frequency in the main group of the study ( $r = -0.382$ ,  $n = 45$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** In the case of RBC the deficiency of omega-3 PUFAs associated with endothelial dysfunction, hypoxia, vitamin D deficiency and latent iron deficiency can be considered as new important system metabolic factors in RBC red blood cells pathogenesis, which, worsening each other, have a negative impact on the clinical course of the disease and significantly increase the frequency of its clinical and laboratory relapses.

**Key words:** chronic recurrent bacterial cystitis, metabolic status, omega-3 polyunsaturated fatty acids, omega-3 index, vitamin D deficiency, ferritin, saturation of oxygen, hypoxia

Урология



<sup>1</sup> Ярославский  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>2</sup> Клиника профессора  
Калинченко, Москва

## Клинико-экспериментальные параллели цитокин-опосредованных воспалительных реакций при синдроме хронической тазовой боли IIIВ категории у мужчин

И.С. Шорманов<sup>1</sup>, И.И. Можаяев<sup>1</sup>, И.А. Тюзиков<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Игорь Сергеевич Шорманов, kafuro@mail.ru

**Цель исследования:** изучить динамику и выявить возможные корреляционные связи между маркерами хронического субклинического асептического воспаления (интерлейкинами – ИЛ) на системном (в сыворотке крови) и органном (в ткани предстательной железы) уровнях при синдроме хронической тазовой боли (СХТБ) IIIВ категории.

**Материал и методы.** В клиническую часть включено 90 мужчин 22–48 лет (средний возраст  $40,6 \pm 4,6$  года) с диагнозом СХТБ IIIВ категории (основная группа) и 30 клинически здоровых мужчин 20–40 лет (средний возраст  $35,2 \pm 2,6$  года) (контрольная группа). Для оценки выраженности боли использовали Шкалу оценки симптомов хронического простатита и качества жизни по версии Национального института здоровья США (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index – Quality of Life – NIH-CPSI-QL).

В экспериментальную часть включено 50 беспородных половозрелых здоровых самцов белых крыс массой тела 180–200 г, разделенных на две группы: интактную контрольную ( $n = 30$ ) и основную ( $n = 20$ ), в которой выполнялось комбинированное экспериментальное моделирование хронического абактериального простатита. Для оценки цитокинового статуса определяли уровни провоспалительного ИЛ-8 и противовоспалительного ИЛ-10 методом иммуноферментного анализа. У животных исследовали периферическую кровь и гомогенат предстательной железы, у пациентов – периферическую кровь и секрет предстательной железы.

**Результаты и их обсуждение.** Существенные и в целом однонаправленные нарушения цитокинового обмена при СХТБ IIIВ категории выявлялись и в клинической, и в экспериментальной группах как в системном кровотоке, так и в предстательной железе. Степень нарушений на органном уровне оказалась достоверно более выраженной ( $p < 0,05$ ). При СХТБ IIIВ категории в секрете и гомогенатах предстательной железы на фоне повышения концентрации провоспалительного ИЛ-8 развивался дефицит противовоспалительного ИЛ-10, уровень которого находился в достоверной обратной связи с индексом боли по шкале NIH-CPSI-QL ( $r = -0,392$ ,  $n = 90$ ,  $p = 0,001$ ). В этой связи низкий уровень ИЛ-10 в секрете предстательной железы может рассматриваться как неблагоприятный серологический предиктор и маркер более выраженной боли при СХТБ IIIВ категории.

**Заключение.** СХТБ IIIВ категории, несмотря на клиническое течение как относительно изолированного неинфекционно-воспалительного локального процесса, на самом деле протекает как системное заболевание с преимущественным поражением предстательной железы. Среди значимых патогенетических механизмов СХТБ IIIВ категории должен рассматриваться патологический окислительный стресс. Для окислительного стресса характерны нарушения цитокинового баланса как на системном, так и на органном уровне, которые находятся в тесном взаимодействии, во многом предопределяя клиническое течение заболевания, в частности выраженность его ключевого клинического симптома – хронической боли. Данные выводы важны для понимания патофизиологической сущности СХТБ IIIВ категории и особенно полезны для разработки новых перспективных метаболических методов его фармакотерапии, ориентированных на коррекцию как системных, так и органных (простатических) гомеостатических нарушений.

**Ключевые слова:** синдром хронической тазовой боли IIIВ категории, хроническое субклиническое асептическое воспаление, цитокины, интерлейкины, экспериментальное моделирование



## Введение

В общей структуре воспалительных заболеваний предстательной железы на долю невоспалительного хронического абактериального простатита, или синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) IIIВ категории, приходится около 90%. Однако его патогенез до сих пор не до конца изучен, что в значительной степени обуславливает неудовлетворительную эффективность его консервативной терапии даже с использованием современных фармакологических ресурсов [1–3].

К настоящему времени сформулировано огромное количество теорий этиопатогенеза этой формы хронического простатита и накоплен внушительный научный потенциал, что позволяет рассматривать СХТБ IIIВ категории как многофакторный синдром и позиционировать его как междисциплинарную проблему. Она может быть решена только при рассмотрении тесного патогенетического взаимодействия различных системных и локальных (простатических) нарушений гомеостаза с точкой приложения эффектов преимущественно в предстательной железе [4–6]. Согласно данным доступной научной литературы, нарушения гомеостаза на системном и органном уровнях, приводящие к СХТБ IIIВ категории и сопровождающие его клиническое течение, связаны между собой, взаимодействуют и способны отягощать друг друга. Наиболее полно отражает эти взаимодействия и объединяет имеющиеся многочисленные теории этиопатогенеза СХТБ IIIВ категории каскадная теория J.C. Nickel (2000). Согласно этой теории, СХТБ IIIВ – «мультифакторный взаимосвязанный каскад» патологических превращений, которые инициируются любым агентом (событием или процессом) и приводят к возникновению симптомов и локального болевого синдрома. Концепция «мультифакторного

взаимосвязанного каскада» подразумевает тесную связь между системными и органными нарушениями гомеостаза при этой форме хронического воспалительного процесса в предстательной железе, что требует применения интегративного системного подхода при обследовании пациентов и планировании фармакотерапии [7].

В течение последних десятилетий научные интересы исследователей и клиницистов направлены на изучение такого сравнительно нового в рамках традиционной урологии механизма хронического простатита, как патологический окислительный стресс. Он претендует сегодня на фундаментальную патогенетическую роль при большинстве современных неинфекционных заболеваний человека, к которым относится и СХТБ IIIВ категории [8, 9].

Один из ключевых патофизиологических механизмов патологического окислительного стресса – системное хроническое субклиническое асептическое воспаление. Оно опосредуется различными иммунокомпетентными клетками, синтезирующими целый каскад эффекторных молекул воспаления (метаболиты арахидоновой кислоты, лейкотриены, тромбоксаны, простагландины, компоненты комплемента, цитокины). Важная роль отводится цитокинам – небольшим информационным молекулам, регулирующим межклеточные взаимодействия и определяющим стимуляцию или подавление роста клеток, их дифференцировку и функциональную активность [10, 11]. Цитокины представляют собой большую группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма. Они могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции функций организма, сосуществующую наряду с нейроэндокринной регуляцией. Цитокиновая сеть – тот ком-

При СХТБ IIIВ категории, несмотря на достоверное повышение уровня указанных цитокинов в системном кровотоке, наиболее выраженный цитокиновый дисбаланс (более высокий уровень провоспалительного ИЛ-8 на фоне относительного дефицита противовоспалительного ИЛ-10) наблюдался именно на органном уровне (в секрете предстательной железы)

муникатор, который связывает между собой нейроэндокринную, иммунную, кроветворную и другие системы в процессе их вовлечения в формирование единой адаптивной реакции [12]. В зависимости от характера воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяются на провоспалительные и противовоспалительные. Именно баланс между этими видами цитокинов в норме обеспечивает наиболее выраженные и пластичные приспособительно-адаптивные реакции системного и органного уровней, поддерживая течение любого воспалительного процесса в рамках диапазона, адекватного и необходимого для удовлетворения физиологических потребностей. В противном случае системная или локальная воспалительная реакция приобретает характер патологической и становится склонной к длительной персистенции и прогрессированию [12]. Среди наиболее важных в биологическом смысле классов цитокинов – интерлейкины (ИЛ). Экспериментальные и клинические исследования уже подтвердили, что при СХТБ IIIВ категории имеет место дисбаланс между про- и противовоспалительными ИЛ [13–17].

Несмотря на объективную доказанность участия ИЛ в патологических реакциях системного



Ввиду достоверной обратной связи между уровнем ИЛ-10 в секрете предстательной железы и индексом боли по шкале NIH-CPSI-QL ( $r = -0,392$ ,  $n = 90$ ,  $p = 0,001$ ) можно утверждать, что асептическое воспаление в предстательной железе — одна из потенциальных причин стойкого болевого синдрома при СХТБ IIIВ категории

хронического субклинического асептического воспаления при многих заболеваниях, данные литературы о состоянии цитокинового обмена на системном и локальном (органном) уровнях при СХТБ IIIВ категории противоречивы. Так, R.V. Alexander и соавт. (1998) выявили более высокие средние уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-3) в семенной плазме больных СХТБ IIIВ категории по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин [18]. Как показали R.V. Nadler и соавт. (2000), уровень ИЛ-1 увеличен в секрете предстательной железы у 90% пациентов с СХТБ IIIА категории и асимптоматическим воспалительным простатитом (категория IV), в то время как при СХТБ IIIВ категории и в группе здоровых мужчин изменений в количестве ИЛ-1 не обнаружено [19]. L.J. Miller и соавт. (2002) установили, что уровни ИЛ-2 и ИЛ-10 у пациентов с СХТБ были значительно выше нормы, при этом уровень ИЛ-10 достоверно коррелировал с показателями качества жизни и тяжестью течения простатита, особенно с выраженностью болевого синдрома [20]. По данным Z.G. Duan и соавт. (2005), при СХТБ IIIВ категории в секрете предстательной железы имеется выраженный дисбаланс про- и противовоспалительных

цитокинов, который характеризуется значительно более высоким уровнем провоспалительного ИЛ-8 на фоне более низких уровней противовоспалительных ИЛ-2 и ИЛ-10 в сравнении с контрольной группой [21]. S.P. Li и соавт. определили, что уровни ИЛ-2 и ИЛ-8 в эякуляте и секрете предстательной железы, а также уровень ИЛ-4 в плазме крови у больных СХТБ IIIВ категории выше, чем у здоровых мужчин. При этом уровень ИЛ-8 достоверно коррелировал с количеством лейкоцитов в секрете предстательной железы [22]. Ю.А. Бобкова и соавт. (2000) продемонстрировали, что у больных хроническим простатитом уровень ИЛ-8 в секрете предстательной железы достоверно выше, чем у здоровых мужчин, при этом не было различий в концентрации ИЛ-8 в эякуляте и секрете предстательной железы. В связи с низким содержанием ИЛ-8 в плазме крови даже при хроническом простатите, уровень ИЛ-8 в дериватах половых желез, по мнению авторов, — более объективный маркер выраженности в ней воспалительного процесса [23]. По данным Р.А. Садрегдинова и соавт. (2015), уровень ИЛ-8 в эякуляте соматически здоровых мужчин был достоверно ниже, чем у больных с хроническим бактериальным простатитом и СХТБ, но при бактериальной форме заболевания содержание ИЛ-8 оказалось в 2,5 раза выше, чем при СХТБ [24].

Таким образом, доступные результаты клинических исследований роли хронических субклинических воспалительных цитокин-опосредованных реакций в патогенезе СХТБ IIIВ категории достаточно неоднородные, что затрудняет применение этих результатов в рутинной клинической практике. Вместе с тем следует признать, что клинические исследования из-за ограничений не позволяют всесторонне изучить проблему нарушений гомеостаза, в том числе обмена

цитокинов. Системные нарушения цитокинов могут быть охарактеризованы с помощью традиционных широко используемых и доступных методик определения изучаемых биогенных аминов в сыворотке крови (серологические лабораторные методы), которые, кстати, далеко не всегда адекватно отражают их клеточно-тканевый метаболизм. Однако непосредственная оценка нарушений обмена цитокинов в предстательной железе (локальный уровень) в рутинной клинической практике возможна только на основании специальных исследований секрета предстательной железы, результаты которых также не могут рассматриваться в качестве однозначного «зеркального отображения» непосредственного метаболизма предстательной железы. Наиболее точно оценить уровень метаболизма и состояние гомеостаза ткани предстательной железы можно с помощью прижизненной гистохимической диагностики. Для этого необходимо проводить диагностическую биопсию предстательной железы всем пациентам с хроническим простатитом, что абсолютно неприемлемо в рутинной урологической практике в силу целого ряда причин. В этой связи для детального изучения простатического гомеостаза и метаболизма приходится прибегать к экспериментальным моделям заболеваний, а полученные результаты с некоторой долей вероятности можно экстраполировать и на популяцию людей. Это позволит полнее изучить корреляции и параллели между системными и локальными (органными) механизмами патогенеза и создать более объективную картину патогенеза заболевания. В отечественной литературе имеется существенный дефицит подобных интегративных клинико-экспериментальных работ при СХТБ IIIВ категории, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования.



### Цель исследования

Изучить динамику и выявить возможные корреляционные связи между маркерами хронического субклинического асептического воспаления (ИЛ) на системном (в сыворотке крови) и органном (в ткани предстательной железы) уровнях при СХТБ IIIВ категории в рамках интегративного клинико-экспериментального исследования.

### Материал и методы

Исследование включало клинический и экспериментальный этапы.

#### Клинический этап

В клинической части приняли участие 90 мужчин с диагнозом СХТБ IIIВ категории (основная группа) и 30 практически здоровых мужчин без патологии предстательной железы (контрольная группа). Все пациенты, вошедшие в настоящее исследование и закончившие его, как и клинически здоровые мужчины контрольной группы, были предварительно информированы о целях и задачах исследования, все заполнили информированное согласие об участии в исследовании и использовании полученных результатов для научных целей.

Диагноз СХТБ IIIВ категории устанавливался на основании клинической картины заболевания (персистирующий хронический тазово-простатический болевой синдром в течение не менее трех месяцев подряд) в сочетании с нормальными цитологическими и микробиологическими показателями секрета предстательной железы при исключении патологии соседних тазовых органов [25].

Средний возраст пациентов основной группы (n = 90) составил  $40,6 \pm 4,6$  года (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 22–48), контрольной группы (n = 30) –  $35,2 \pm 2,6$  года (95% ДИ 20–40).

У всех пациентов проводился сбор жалоб и анамнеза по общепринятым методикам.

Клиническую выраженность болевого синдрома при СХТБ IIIВ категории оценивали с помощью специального валидного опросника – Шкалы оценки симптомов хронического простатита и качества жизни по версии Национального института здоровья США (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index – Quality of Life – NIH-CPSI-QL), получая индекс боли по шкале от 1 до 10 [26]. После этого в основной и контрольной группах исследовали уровни изучаемых ИЛ, а результаты контрольной группы принимались за референсные показатели условно здоровой нормы.

#### Экспериментальный этап

Эксперимент выполнен на 50 беспородных половозрелых здоровых самцах белых крыс массой тела 180–200 г, что позволяло с большей достоверностью экстраполировать результаты эксперимента на популяцию людей. С лабораторными животными работали в соответствии с действующими Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985) и российскими Рекомендациями по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (2000) [27].

Создание лабораторной модели хронического длительно протекающего абактериального простатита, которым по сути и является СХТБ IIIВ категории, представляет довольно сложную лабораторно-экспериментальную задачу. После изучения доступной литературы по экспериментальному моделированию у 20 из 50 лабораторных животных, составивших основную группу, была применена авторская двухэтапная методика комбинированного экспериментального

моделирования хронического абактериального простатита. На первом этапе формировалась экспериментальная модель хронического абактериального простатита по известной методике Б.В. Алешина и соавт. (1977) путем прошивания предстательной железы шелковой лигатурой через оперативный доступ в надлонной области в стерильных условиях под нембуталовым наркозом [28]. Через три месяца в основной группе животных дополнительно моделировался системный стресс по иммобилизационной методике И.А. Коломейцевой (1988) еще в течение месяца [29]. Таким образом, по истечении четырех месяцев животные полностью выводились из эксперимента. У них осуществлялся забор периферической крови из хвостовой вены для лабораторного исследования. Далее выполнялась декапитация (после предварительной наркотизации внутрибрюшинным введением этиминала натрия в дозе 4 мг/100 г массы тела), удалялись предстательные железы, из ткани которых изготавливался гомогенат по известным и хорошо описанным в литературе гистологическим методикам [30]. Гомогенат, как и кровь, подвергался лабораторному исследованию (определению уровня ИЛ).

И в крови, и в предстательной железе экспериментальных животных с моделью хронического абактериального простатита, как и у пациентов с СХТБ IIIВ категории, наблюдался примерно одинаковый дисбаланс изучаемых цитокинов с превалированием патологических избыточных цитокиновых реакций в гомогенатах предстательной железы (на локальном уровне)



Таблица 1. Результаты исследования цитокинового статуса крови и секрета предстательной железы пациентов основной и контрольной групп (n = 120)

Исследуемый показатель	Контрольная группа (n = 30) <sup>1</sup>	Основная группа (n = 90) <sup>1</sup>
<i>Периферическая кровь, пкг/мл</i>		
ИЛ-8	2,2 ± 0,09 (0–4,0) <sup>2</sup>	4,1 ± 0,1 (0,4–8,0) <sup>2</sup>
ИЛ-10	1,54 ± 0,08 (0–0,8) <sup>2</sup>	1,41 ± 0,2 (0,8–1,3) <sup>2</sup>
<i>Секрет предстательной железы, пкг/мл</i>		
ИЛ-8	6,3 ± 0,2 (0,5–8,4) <sup>2</sup>	15,1 ± 2,2 (4,2–19,4) <sup>2</sup>
ИЛ-10	1,64 ± 0,1 (0,3–0,9) <sup>2</sup>	1,08 ± 0,2 (0,6–1,6) <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Данные представлены в виде среднего значения (95%-ный доверительный интервал).

<sup>2</sup> Различия статистически достоверно при сравнении показателей обеих групп между собой (p < 0,05).

Оставшиеся 30 из 50 половозрелых интактных самцов белых крыс, не подвергавшихся никаким воздействиям, составили контрольную группу, а результаты их обследования принимались за значения условно здоровой нормы. Для лабораторной оценки цитокинового статуса у лабораторных животных и пациентов определяли уровни провоспалительного цитокина ИЛ-8 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем, выпускаемых фирмой BioSource (Бельгия) [31]. У животных исследованию подвергались периферическая кровь и гомогенат предстательной

железы, у пациентов – периферическая кровь и секрет предстательной железы.

Статистическая обработка выполнялась в программах Microsoft Excel 2007 и Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применялся t-критерий Стьюдента. Для исследования взаимосвязи количественных признаков вычислялся коэффициент корреляции Спирмена (r). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых межгрупповых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05 [32].

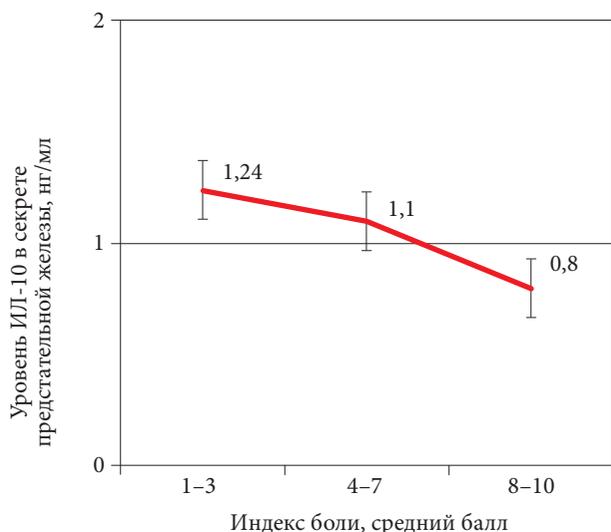
### Результаты и их обсуждение

У пациентов с СХТБ IIIВ категории в отличие от здоровых мужчин контрольной группы наблюдался стойкий и выраженный болевой синдром: средний показатель индекса боли по шкале NIH-CPSI-QL составил 10,9 ± 1,2 (95% ДИ 6–14) и 0,9 ± 0,2 (95% ДИ 0–2) балла соответственно (различие достоверно, p < 0,05).

При исследовании показателей цитокинового обмена выяснилось, что у здоровых мужчин контрольной группы уровень ИЛ-8 в плазме крови был в 2,8 раза ниже уровня в секрете предстательной железы (результаты достоверны, p < 0,05) (табл. 1). У больных с СХТБ IIIВ категории концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-8 и в крови, и в секрете

предстательной железы была в 1,8 и 2,4 раза выше, чем у мужчин контрольной группы (результаты достоверны, p < 0,05). Средние значения уровней противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в крови и секрете предстательной железы у мужчин контрольной группы достоверно не различались между собой (p < 0,1). Однако у больных СХТБ IIIВ категории его концентрация в секрете предстательной железы оказалась на 23,4% ниже по сравнению с его плазменным уровнем и на 34,1% ниже по сравнению с контрольной группой (p < 0,05).

При статистическом анализе между уровнем противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в секрете предстательной железы и индексом боли по шкале NIH-CPSI-QL была выявлена достоверная обратная связь (r = -0,392, n = 90, p = 0,001) (рисунок). Полученные лабораторные данные о динамике уровней цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-10 в крови и секрете предстательной железы в клинической части исследования позволили сделать вывод о том, что при СХТБ IIIВ категории, несмотря на достоверное повышение уровня указанных цитокинов в системном кровотоке, наиболее выраженный цитокиновый дисбаланс наблюдался именно на органном уровне (в секрете предстательной железы). Дисбаланс характеризовался более высоким уровнем провоспалительного ИЛ-8 на фоне относительного дефицита противовоспалительного ИЛ-10 (несостоятельность локальной системы противовоспалительной защиты предстательной железы) по сравнению со здоровыми мужчинами группы контроля (p < 0,05). Следовательно, можно заключить, что при СХТБ IIIВ категории имеет место как системное, так и более выраженное локальное хроническое субклиническое асептическое воспаление, иначе говоря, можно предположить тесное взаимодействие системных и органных



Зависимость между уровнем ИЛ-10 в секрете предстательной железы (нг/мл) и средним баллом индекса боли по шкале NIH-CPSI-QL у больных СХТБ IIIВ категории (n = 90)



механизмов патогенеза. Ввиду достоверной обратной связи между уровнем ИЛ-10 в секрете предстательной железы и индексом боли по шкале NIH-CPSI-QL ( $r = -0,392$ ,  $n = 90$ ,  $p = 0,001$ ) можно утверждать, что асептическое воспаление в предстательной железе – одна из потенциальных причин стойкого болевого синдрома при СХТБ IIIВ категории. Это может послужить обоснованием целесообразности применения препаратов с универсальным противовоспалительным механизмом действия для лечения данного заболевания.

Клинические находки были подтверждены результатами экспериментального этапа (табл. 2). И в крови, и в предстательной железе экспериментальных животных с моделью хронического абактериального простатита, как и у пациентов с СХТБ IIIВ категории, наблюдался примерно одинаковый дисбаланс изучаемых цитокинов с превалированием патологических избыточных цитокиновых реакций в гомогенатах предстательной железы (на локальном уровне).

Степень и характер нарушений цитокинового обмена в крови и гомогенатах предстательной железы у животных основной и контрольной группы различались. У животных основной группы средний плазменный уровень провоспалительного ИЛ-8 был достоверно (примерно на 180%, или в 1,8 раза) выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Это, по нашему мнению, отражало гиперергический характер системного хронического асептического цитокинового воспаления в данной модели. В этих условиях средний плазменный уровень противовоспалительного ИЛ-10 у животных основной группы был только на 5,7% выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). На основании этих результатов можно сделать вывод о дисфункциональном (патологическом) характере хронического систем-

Таблица 2. Результаты исследования цитокинового статуса крови гомогенатов предстательной железы в экспериментальной модели ( $n = 50$ )

Исследуемый показатель	Контрольная группа ( $n = 30$ ) <sup>1</sup>	Основная группа ( $n = 20$ ) <sup>1</sup>
<i>Периферическая кровь, пг/мл</i>		
ИЛ-8	15,8 ± 1,2 (4,2–21,2) <sup>2</sup>	45,5 ± 6,4 (32,9–76,3) <sup>2</sup>
ИЛ-10	210,3 ± 13,3 (145,9–254,2) <sup>2</sup>	242,5 ± 4,4 (143,2–265,3) <sup>2</sup>
<i>Гомогенат предстательной железы, пг/мг ткани</i>		
ИЛ-8	12,3 ± 1,6 (4,2–17,8) <sup>2</sup>	36,5 ± 6,3 (24,3–56,2) <sup>2</sup>
ИЛ-10	24,7 ± 2,5 (21,3–28,3) <sup>2</sup>	18,4 ± 1,6 (13,2–20,5) <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Данные представлены в виде среднего значения (95%-ный доверительный интервал).

<sup>2</sup> Различия статистически достоверны при сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

ного воспаления и определенной несостоятельности системы противовоспалительной защиты. Одновременно с более выраженными системными нарушениями цитокинового обмена в основной группе выявлялись признаки более тяжелых нарушений органного цитокинового баланса: средний уровень провоспалительного ИЛ-8 в гомогенатах предстательной железы животных основной группы был почти на 300% выше (в три раза), чем в контрольной группе (разница достоверна,  $p < 0,05$ ). На этом фоне средний уровень противовоспалительного ИЛ-10 в ткани железы не повышался, а, напротив, достоверно снизился на 25,5% от исходного уровня контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствовало о развитии в ткани предстательной железы выраженной локальной воспалительной реакции с дефицитом противовоспалительных цитокинов, что может быть одной из причин длительной персистенции воспалительного процесса в органе.

Таким образом, и клинический, и экспериментальный этапы позволили получить достоверные однонаправленные и в целом гомогенные результаты по динамике про- и противовоспалительных цитокинов в системном кровотоке и в предстательной железе при СХТБ IIIВ категории. В целом результаты проведенного интегративного клинико-экспериментального исследования дают возможность с высокой долей достоверности постулиро-

вать положение о том, что СХТБ IIIВ категории, несмотря на относительно изолированный неинфекционно-воспалительный локальный процесс, на самом деле протекает как системное заболевание с преимущественным поражением предстательной железы. К значимым патогенетическим механизмам СХТБ IIIВ категории относится патологический окислительный стресс. Для него характерны в том числе нарушения цитокинового баланса как на системном, так и на органном уровне, которые находятся в тесном взаимодействии, во многом определяя клиническое течение заболевания, в частности выраженность его ключевого клинического симптома – хронической боли. Данные выводы важны для понимания патофизиологической сущности СХТБ IIIВ категории и полезны для разработки новых перспективных метаболических методов его фармакотерапии, ориентированных на коррекцию как системных, так и органных (простатических) гомеостатических нарушений.

## Заключение

Патогенез СХТБ IIIВ категории до сих пор не до конца понятен, поэтому, оставаясь «темной лошадкой» современной урологии, характеризуется неудовлетворительными результатами фармакотерапии. Для улучшения ситуации необходимо изменить концепцию восприятия этой патологии. Результаты проведенного клинико-экспериментального



исследования подтверждают уже накапливающиеся в научной литературе данные: СХТБ IIIВ категории, несмотря на то что клинически протекает как преимущественно локальная патология, должен рассматриваться как заболевание с системными патогенетическими механизмами. Между органами и системными нарушениями гомеостаза существует не только тесное взаимодействие, но и опасность взаимного отягощения при несвоевременной диагностике или нерациональной терапии.

Опосредованное цитокинами хроническое асептическое воспаление и окислительный стресс на системном и в большей степени на органном уровнях – важные патогенетические факторы СХТБ IIIВ категории, которые вносят достоверный значительный вклад в механизмы формирования болевого синдрома. Это следует учитывать при обследовании пациентов и планировании фармакотерапии. Поэтому совершенно очевидно, что будущий прорыв в повышении эффективности фармакотерапии

СХТБ IIIВ категории, который обеспечит улучшение качества жизни пациентов, совершится только при условии соблюдения междисциплинарного подхода и понимания многофакторности его патогенеза. В этой связи целесообразно активно применять в клинической урологической практике комплексные и комбинированные методы фармакотерапии, ориентированные на патогенетическую коррекцию как системных, так и органных (простатических) нарушений гомеостаза. 🌐

### Литература

1. Delavierre D., Rigaud J., Sibert L. et al. Symptomatic approach to chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // Prog. Urol. 2010. Vol. 20. № 12. P. 940–953.
2. Stein A., Dekel Y. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome // Harefuah. 2012. Vol. 151. № 9. P. 541–555.
3. Cohen J.M., Fagin A.P., Hariton E. et al. Therapeutic intervention for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 8. ID e41941.
4. Белоусов И.И. Диагностика и лечение невоспалительной формы хронического абактериального простатита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону, 2014.
5. Тюзиков И.А., Иванов А.П. Абактериальный синдром хронической тазовой боли у мужчин как мультидисциплинарная проблема // Фундаментальные исследования. 2012. № 1. С. 121–124.
6. Тюзиков И.А. Взаимосвязь системных факторов в патогенезе синдрома хронической тазовой боли у мужчин // Урология. 2012. № 6. С. 48–51.
7. Nickel J.C., Weidner W. Chronic prostatitis: current concepts and antimicrobial therapy // Infect. Urol. 2000. Vol. 13. P. S22–28.
8. Hu Y., Niu X., Wang G. et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome impairs erectile function through increased endothelial dysfunction, oxidative stress, apoptosis, and corporal fibrosis in a rat model // Andrology. 2016. Vol. 4. № 6. P. 1209–1216.
9. Scavuzzo A., Favilla V., Cimino S. et al. The relationship between oxidative stress and obesity in prostate disease // Urologia. 2012. Vol. 79. № 2. P. 156–158.
10. Orhan I., Onur R., Ilhan N., Ardicoglu A. Seminal plasma cytokine levels in the diagnosis of chronic pelvic pain syndrome // Int. J. Urol. 2001. Vol. 8. № 9. P. 495–499.
11. Zhang Q.Y., Mo Z.N., Liu X.D. Reducing effect of curcumin on expressions of TNF-alpha, IL-6 and IL-8 in rats with chronic nonbacterial prostatitis // Zhonghua Nan Ke Xue. 2010. Vol. 16. № 1. P. 84–88.
12. Литвицкий П.Ф. Патопфизиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
13. Haverkamp J.M., Charbonneau B., Crist S.A. et al. An inducible model of abacterial prostatitis induces antigen specific inflammatory and proliferative changes in the murine prostate // Prostate. 2011. Vol. 71. № 11. P. 1139–1150.
14. Chen L., Xia W.P., Zhou Z.H. Morphological and proinflammatory expression of the experimental autoimmune prostatitis in the rat model // Zhonghua Nan Ke Xue. 2007. Vol. 13. № 5. P. 444–448.
15. Bostwick D.G., de la Roza G., Dundore P. et al. Intraepithelial and stromal lymphocytes in the normal human prostate // Prostate. 2003. Vol. 55. № 3. P. 187–193.
16. Hua V.N., Schaeffer A.J. Acute and chronic prostatitis // Med. Clin. North Am. 2004. Vol. 88. № 2. P. 483–494.
17. Moon T.D. Immunology of chronic prostatitis: etiological and therapeutic considerations // Curr. Opin. Urol. 1998. Vol. 8. № 1. P. 39–43.
18. Alexander R.B., Ponniah S., Hasday J. et al. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // Urology. 1998. Vol. 52. № 5. P. 744–749.
19. Nadler R.B., Koch A.E., Calhoun E.A. et al. IL-1beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis // J. Urol. 2000. Vol. 164. № 1. P. 214–218.
20. Miller L.J., Fisher K.A., Goralnick S.J. et al. Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome // J. Urol. 2002. Vol. 167. № 2. Pt. 1. P. 753–756.
21. Duan Z.G., Yang W.M. Analysis of cytokines (IL-2, IL-8, IL-10) in the expressed prostatic secretions of chronic prostatitis // Zhonghua Nan Ke Xue. 2005. Vol. 11. № 3. P. 201–203.
22. Li S.P., Meng S.Y., Li R. Clinical evaluation of four cytokines in serum and prostatic fluid in chronic abacterial prostatitis // Zhonghua Nan Ke Xue. 2006. Vol. 12. № 1. P. 25–27.
23. Бобков Ю.А., Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г. и др. Информативность показателей местного иммунитета при хроническом простатите // Медицинская иммунология. 2000. Т. 2. № 4. С. 401–408.



# 4-я научно-практическая конференция урологов Северо-Западного федерального округа

**19–20 апреля 2018 г.**

## Организаторы конференции

- Российское общество урологов
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

## Место проведения

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ул. Льва Толстого, д. 17

## Президент конференции

С.Ф. Багненко – академик РАН, профессор, ректор ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

## Председатель оргкомитета конференции

С.Х. Аль-Шукри – зав. кафедрой урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, профессор, главный уролог СЗФО, заслуж. врач РФ

## Сопредседатели оргкомитета конференции

В.Н. Ткачук – профессор каф. урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, председатель Санкт-Петербургского научного общества урологов, заслуж. деятель науки РФ

И.Б. Осипов – зав. кафедрой урологии СПбГПМУ, профессор, главный детский уролог-андролог Санкт-Петербурга и СЗФО

Б.К. Комяков – зав. кафедрой урологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, профессор, главный уролог Санкт-Петербурга

## Секретарь Оргкомитета конференции:

И.В. Кузьмин – профессор каф. урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

## Основные научные вопросы конференции

- Организация урологической помощи
- Онкоурология
- Мочекаменная болезнь
- Современные методы хирургического лечения урологических заболеваний
- Диагностика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых и мужских половых органов
- Нейроурология
- Клиническая андрология
- Детская урология

Заявки на доклады и материалы для публикации (тезисы докладов) принимаются оргкомитетом конференции до 20 марта 2018 г. по электронной почте [urolog.kaf@mail.ru](mailto:urolog.kaf@mail.ru).

Заявка на доклад должна содержать название доклада, фамилии и инициалы всех авторов, их ученые степени, должности и место работы, фамилию и контактные данные (телефон, электронная почта) докладчика.

Требования для представления тезисов докладов:

шрифт Times New Roman, размер 12, через 1,5 интервала; с полями по каждому краю 2 см, объем тезисов не более 2 страниц, указываются фамилии и инициалы авторов, ученые степени, место работы (организация).

Авторам тезисов обязательно указывать свои контактные данные – электронную почту и телефон.

## Видеосессия

В рамках конференции планируется отдельная видеосессия. Для подачи заявки на участие в видеосессии необходимо предоставить видео с интересными операциями, клиническими случаями и т.п.

Требования к предоставляемым материалам:

длительность фильма не более 10 минут, размер видеофайла < 1 Гб,

название файла: ФамилияДокладчика.AVI.

Вы можете переслать видеофайлы с помощью файлообменных сервисов <http://disk.yandex.ru> и <http://drive.google.com>.

Ссылку на видеофайл следует отправить по электронной почте [kuzminigor@mail.ru](mailto:kuzminigor@mail.ru) с заголовком ВИДЕО Докладчик ФИО,

а в теле письма еще раз продублировать название и авторов доклада.

## Конференция молодых ученых

Требования к докладчикам на секции молодых ученых – возраст не более 35 лет.

## Формы участия

1. Публикация тезисов + устное сообщение (не более 5 слайдов в течение 5 минут и ответы на вопросы из зала в течение 3 минут).
2. Публикация тезисов + стендовый доклад (постер).
3. Публикация тезисов.

## Контакты для участников:

[urolog.kaf@mail.ru](mailto:urolog.kaf@mail.ru); [kuzminigor@mail.ru](mailto:kuzminigor@mail.ru)

## Веб-ссылка:

<https://www.uroweb.ru/event/4-ya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-urologov-severo-zapadnogo-federalnogo-okruga>



24. Садретдинов Р.А., Полунин А.А., Асфандияров Ф.Р. Анализ уровня интерлейкина-8 при хроническом простатите // Международный журнал экспериментального образования. 2015. № 3-1. С. 69–70.
25. Engeler D., Baranowski A.P., Borovicka J. et al. Guidelines on chronic pelvic pain. EAU, 2016.
26. Litwin M.S., McNaughton-Collins M., Fowler F.J. Jr. et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network // J. Urol. 1999. Vol. 162. № 2. P. 369–375.
27. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000.
28. Алешин Б.В., Бондаренко Л.А., Бреславский А.С. Функциональные и структурные изменения коры надпочечников у кроликов в условиях хронического воспаления предстательной железы // Бюллетень экспериментальной биологии. 1977. Т. 83. № 3. С. 276–277.
29. Коломейцева И.А. Экспериментальные невроты и их фармакологическая терапия. М.: Наука, 1988.
30. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Основы гистологической техники. М.: Спецлит, 2010.
31. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорова И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000.
32. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. М.: Практика, 1998.

### Clinical and Experimental Parallels of the Cytokine-Mediated Inflammatory Reactions in the Category IIIB Chronic Pelvic Pain Syndrome in Men

I.S. Shormanov<sup>1</sup>, I.I. Mozhayev<sup>1</sup>, I.A. Tyuzikov<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Clinic of Professor Kalinchenko, Moscow

Contact person: Igor Sergeyevich Shormanov, kafuro@mail.ru

**Purpose.** The research of the dynamics and identification of possible correlations between markers of chronic subclinical inflammation (interleukin (IL)) on systemic (in blood serum) and organ (in the prostate gland tissue) levels in category IIIB chronic pelvic pain syndrome (CPPS) in the frames of the integrative clinical and experimental research.

**Materials and Methods.** In the clinical part of the study 90 men were included with a diagnosis of category IIIB CPPS aged at 22–48 years (mean age 40.6 ± 4.6 years old) (study group) and 30 clinically healthy men of the same age (control group). For the assessment of pain index was used National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index – Quality of Life (NIH-CPSI-QL). In the experimental part there were included 50 outbred sexually mature albino rat healthy males weighing 180–200 g, divided into two groups: intact control group (n = 30) and main group (n = 20), in which the combined experimental model of chronic abacterial prostatitis was performed.

For the evaluation of cytokine status the determination of some cytokines (pro-inflammatory IL-8 and anti-IL-10) levels by enzyme immunoassay method was carried out. In the animal peripheral blood and the homogenate of the prostate were investigated, in patients – peripheral blood and secretions of the prostate gland.

**Results and Discussion.** Significant and generally unidirectional disorders of cytokine metabolism in category IIIB CPPS was observed in clinical and experimental groups both in the systemic circulation and within the prostate. However, the degree of impairment at the organ level was significantly higher for all the studied cytokines (p < 0.05). In category IIIB CPPS the secret and homogenates of the prostate gland on the background of increase in pro-inflammatory IL-8 concentration the deficiency of anti-inflammatory IL-10 was developed, which level was accurate feedback with the pain index according to NIH-CPSI-QL (r = -0,392, n = 90, p = 0.001). In this regard, the low level of IL-10 in the prostatic secretions can be considered as an unfavorable serological predictor and marker of more severe pain in category IIIB CPPS.

**Conclusions.** The results of the integrative clinical and experimental studies allow with a high degree of reliability postulate the statement that category IIIB CPPS, despite the clinical course as a relatively isolated non-infectious inflammatory local process, actually takes place as a systemic disease with a predominant lesion of the prostate. One of the important pathogenetic mechanisms of category IIIB CPPS considered to be the pathological oxidative stress. The oxidative stress as well can be characterized by disorders of cytokine balance both at the systemic and organ levels, which being in close interaction, largely predetermining the clinical course of the disease, particularly the manifestation of its key clinical symptom – chronic pain. These data are important for understanding of category IIIB CPPS pathophysiological essence, and especially useful for the development of new promising metabolic methods of its pharmacotherapy, oriented to the correction of both systemic and organ (prostate) homeostatic disorders.

**Key words:** category IIIB chronic pelvic pain syndrome, chronic subclinical aseptic inflammation, cytokines, interleukins, experimental modeling

УФФ



УЧЕБНЫЙ ПЛАН ЦИКЛОВ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ВРАЧЕЙ-УРОЛОГОВ  
НА КУРСЕ ПОСТДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ КАФЕДРЫ УРОЛОГИИ ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ на 2018 год

<b>Наименование образовательной программы</b>	<b>Длительность (часы)</b>	<b>Даты проведения</b>
Современная клиническая урология.	144	29.01–24.02.2018 26.02–24.03.2018 03.09–29.09.2018
Современная клиническая урология. Нейроурология и уродинамика.	144	02.04–28.04.2018 29.10–24.11.2018
Эндоурология и лапароскопия	144	14.05–09.06.2018 26.11–22.12.2018
Клиническая андрология.	144	01.10–27.10.2018
Современные подходы к диагностике и лечению инфекций мочевых путей и мужских половых органов.	36	19.02–24.02.2018 19.03–24.03.2018 24.09–29.09.2018
Современные аспекты клинической андрологии.	36	22.10–27.10.2018
Современные аспекты нейроурологии. Уродинамические методы исследования.	36	23.04–28.04.2018 19.11–24.11.2018
Эндовидеохирургическое лечение урологических заболеваний.	36	04.06–09.06.2018 17.12–22.12.2018

Для сотрудников бюджетных учреждений здравоохранения прохождение циклов бесплатно.

Циклы продолжительностью 216 часов являются сертификационными, по их окончании сдается экзамен с продлением действующего сертификата и выдачей свидетельства о повышении квалификации государственного образца. Циклы предназначены для врачей, получивших сертификат до 01.01.2016.

Циклы продолжительностью 36 часов включены в систему непрерывного медицинского образования (НМО) и предназначены для врачей, получивших сертификат после 01.01.2016.

Все циклы внесены в реестр образовательных программ Министерства здравоохранения РФ.

**Запись на циклы осуществляется по адресу:**

Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17, 3-й этаж. Кафедра урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Тел.: +7 (812) 338-69-36, +7 (921) 879-89-58, +7 (921) 956-36-72.

E-mail: urolog.kaf@mail.ru



# Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в лечении преждевременного семяизвержения

Н.Д. Ахвледиани, Н.Д. Новичков

Адрес для переписки: Ника Джумберович Ахвледиани, nikandro@mail.ru

Рассматриваются возможности лечения преждевременного семяизвержения селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Долгое время эти препараты применялись *off-label* (по незарегистрированным показаниям). В 1998 г. был разработан дапоксетин – селективный ингибитор обратного захвата серотонина, предназначенный для лечения всех форм преждевременной эякуляции. Дапоксетин позволяет увеличить время интравагинальной задержки семяизвержения до 3–3,5 раз, не вызывая серьезных побочных эффектов.

Первый официальный препарат дапоксетина Примаксетин® появился на российском фармацевтическом рынке осенью 2017 г., что открыло широкие перспективы в медикаментозном лечении пациентов, страдающих первичным и вторичным преждевременным семяизвержением.

**Ключевые слова:** преждевременное семяизвержение, примаксетин, дапоксетин, эффективность, безопасность

## Эпидемиология

Преждевременная эякуляция – часто встречающееся сексуальное нарушение. Эпидемиологические данные позволяют предположить существенную распространенность ускоренной эякуляции в мужской популяции, варьирующуюся в зависимости от национальной принадлежности [1]. По данным различных исследований, с преждевременной эякуляцией сталкиваются 20–40% взрослого

мужского населения [2]. Высокая распространенность, а также отсутствие единых критериев диагностики и стандартов лечения обуславливают возросший интерес специалистов к данной проблеме.

## Определение

Существуют несколько определений преждевременного семяизвержения. В Европейских клинических рекомендациях по

урологии за 2017 г. выделяют следующие критерии преждевременной эякуляции:

- ✓ эякуляция, наступающая до пенистрации или приблизительно через минуту (при первичной преждевременной эякуляции);
- ✓ клинически значимое уменьшение продолжительности полового акта до трех минут и менее (при приобретенной преждевременной эякуляции);
- ✓ невозможность контроля семяизвержения;
- ✓ психологический дискомфорт ввиду имеющегося эякуляторного нарушения и межличностные конфликты в паре [3].

Основываясь на данных проспективного исследования, проведенного на территории РФ, впервые сформулировано определение ускоренной эякуляции, а также ее разновидностей. Преждевременным считается семяизвержение, возникающее постоянно или периодически без должного контроля над ним до введения полового члена во влагалище (*ejaculatio ante portas*) или менее чем через две минуты после интроекции (*ejaculatio praesox*), что сопровождается обеспокоенностью мужчины состоянием эякуляторной функции, сек-



суальной неудовлетворенностью партнерши и межличностными конфликтами в паре. Первичная преждевременная эякуляция констатируется при возникновении нарушения с момента сексуального дебюта. Вторичная преждевременная эякуляция диагностируется в случае анамнестического указания на период половой жизни с нормальной продолжительностью коитуса [4].

### Патогенез

Преждевременное семяизвержение – патология, носящая полиэтиологический характер. Так, согласно нейробиологической теории, одной из причин возникновения первичной ускоренной эякуляции служит дисрегуляция церебрального серотонина. Среди возможных причин первичной преждевременной эякуляции отмечают также анатомические особенности, например короткую уздечку полового члена. Повышенная чувствительность головки полового члена также может привести к возникновению первичной формы патологии. Вторичную (приобретенную) форму преждевременной эякуляции специалисты ассоциируют с заболеванием, развившимся на фоне других патологий. Так, у 56% пациентов с преждевременной эякуляцией патологию обуславливает хронический простатит в анамнезе. Эректильная дисфункция в 25–30% случаев может сопровождаться преждевременным семяизвержением.

### Диагностика

Согласно современным клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов, диагностику следует начинать с выявления анатомических особенностей, которые могут быть причиной заболевания. Применение опросников в рутинной клинической практике позволяет облегчить постановку точного диагноза. Отечественным урологам доступен валидированный опросник «КриПС», который дает возможность оценить отсут-

Таблица 1. Ключевые рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению преждевременного семяизвержения (2017)

Рекомендация	Уровень доказательности	Степень рекомендованности
Эректильная дисфункция и другие сексуальные нарушения или инфекции мочеполовой системы следует лечить в первую очередь	2a	B
Фармакотерапию следует использовать в качестве первой линии лечения первичной преждевременной эякуляции	1a	A
Местные анестетики являются реальной альтернативой оральным селективным ингибиторам обратного захвата серотонина	1b	A
Трамадол можно использовать по требованию в качестве альтернативы селективным ингибиторам обратного захвата серотонина	2a	B
Ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа не следует применять у пациентов с преждевременным семяизвержением без эректильной дисфункции	3	C
Поведенческую терапию в комбинации с фармакологическим лечением следует использовать при приобретенной преждевременной эякуляции	3	C

Таблица 2. Доза и эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при преждевременном семяизвержении

Препарат	Доза		Эффективность	
	постоянный прием	прием по требованию	постоянный прием	прием по требованию
Кломипрамин	25–50 г/сут	25 мг за 4–24 часа до коитуса	↑ ВИЗС до 6 раз	↑ ВИЗС до 4 раз
Флуоксетин	5–20 мг/сут	–	↑ ВИЗС до 5 раз	–
Сертралин	20–200 мг/сут	50 мг за 4–8 часов до коитуса	↑ ВИЗС до 5 раз	↑ ВИЗС до 4 раз
Пароксетин	10–40 мг/сут	20 мг за 3–4 часа до коитуса	↑ ВИЗС до 11,6 раза	↑ ВИЗС до 1,4 раза

Примечание. ВИЗС – время интравагинальной задержки семяизвержения.

ствие или наличие ускоренной эякуляции. Данный опросник отличается высокой чувствительностью и специфичностью, а точность полученных данных превышает 93% [4].

### Лечение

Лечение пациентов, страдающих преждевременной эякуляцией, следует начинать с коррекции возможных сочетанных патологий, которые могли послужить причиной развития преждевременного семяизвержения. По мнению европейских коллег, в качестве первой линии лечения больных с преждевременной эякуляцией

Быстрая реабсорбция (время достижения пиковой концентрации в крови – 1,5 часа) и экскреция (95%-й клиренс через 24 часа) – два основных отличительных фармакологических свойства дапоксетина, которые позволяют безопасно назначать препарат пациентам, страдающим всеми формами преждевременной эякуляции

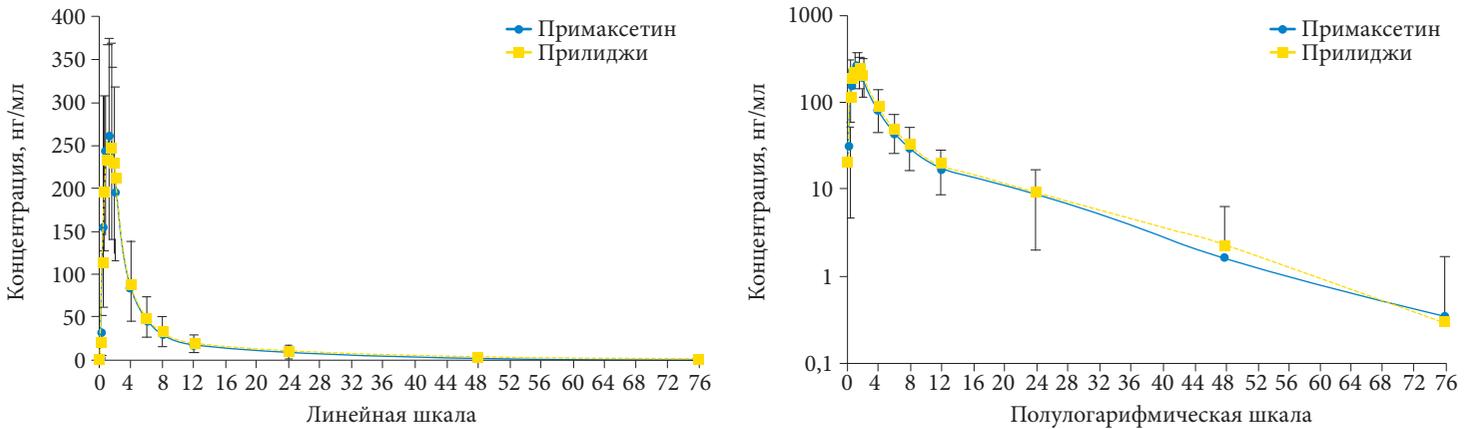


Рис. 1. Динамика концентрации Примаксетина и Прилиджи в плазме

следует проводить медикаментозную терапию (табл. 1).

В 1973 г. впервые описано влияние на преждевременную эякуляцию кломипрамина, наиболее широко используемого серотонинергического трициклического антидепрессанта, который обладал мощнейшей способностью блокировать обратный нейрональный захват серотониновых рецепторов. Автором и первопроходцем стал Н. Eaton, успешно применявший антидепрессанты в лечении пациентов с преждевременной эякуляцией.

В 1990-х гг. появились антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, которые off-label (по незарегистрированным показаниям) стали использовать при преждевременном семяизвержении

(табл. 2). Хотя есть рекомендации по назначению данных препаратов как курсом, так и в постоянном режиме, специалистам необходимо учитывать, что закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» от 21 ноября 2011 г. ограничивает применение лекарственных препаратов по не описанным в инструкциях показаниям. Нанесение вреда здоровью при подобном назначении может повлечь за собой не только административную, но и уголовную ответственность медицинского работника. Это обусловлено подтвержденной повышенной вероятностью суицидальных тенденций при отмене селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и свидетельствует о большом риске назначения препаратов этой группы больным в молодом возрасте, не страдающим депрессией. В 1998 г. фармаколог компании «Эли Лилли» Д. Вонг разработал селективный ингибитор обратного захвата серотонина дапоксетин для коррекции преждевременной эякуляции. В 2004 г. права на продажу оригинального препарата (Прилиджи) приобрела компания Johnson&Johnson. Официально дапоксетин применяется в 50 странах мира для лечения преждевременного семяизвержения. В 2013 г. Прилиджи зарегистрирован в России, но так и не поступил в продажу до окончания патентной защиты. В 2016 г. в России прошел регистрацию официальный дженерик

дапоксетина – Примаксетин® (АО ФП «Оболенское»). Фармакологические свойства препарата были подтверждены исследованием биоэквивалентности (рис. 1). С осени 2017 г. он поступил в продажу в аптечные сети России.

Быстрая реабсорбция (время достижения пиковой концентрации в крови – 1,5 часа) и экскреция (95%-й клиренс через 24 часа) – два основных отличительных фармакологических свойства препарата, которые позволяют безопасно назначать дапоксетин пациентам, страдающим всеми формами преждевременной эякуляции (рис. 2). Эти свойства обусловлены нафтильным компонентом, который содержится в препарате [5]. Стоит отметить, что препарат входит в список Б и может быть официально выписан врачом-урологом пациентам в возрасте от 18 до 64 лет.

В 2006 г. впервые было осуществлено научное наблюдение, направленное на более детальное изучение действия дапоксетина [5]. Исследование было достаточно масштабным, в нем принял участие 2351 пациент. Рандомизация осуществлялась по трем группам: плацебо (n=787), дапоксетин 30 (n=801) и 60 мг (n=763). Срок наблюдения составил 12 недель. Режим приема – по требованию за один – три часа до предполагаемого коитуса.

J.L. Pryor и соавт. в рамках 12-недельного двойного слепо-

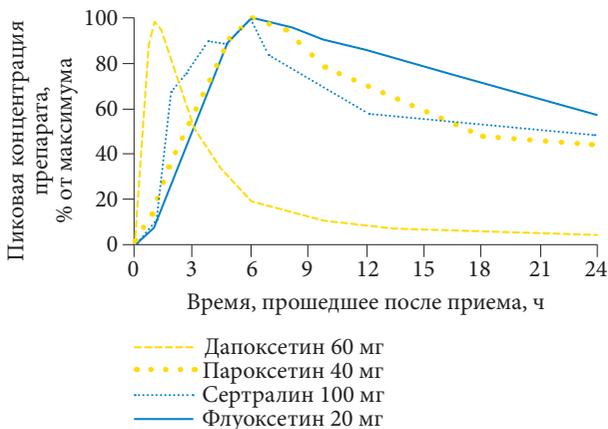


Рис. 2. Фармакокинетика дапоксетина в сравнении с другими селективными ингибиторами обратного захвата серотонина при однократном применении



го плацебоконтролируемого исследования эффективности и безопасности дапоксетина в дозировке 30 и 60 мг отмечали преимущество лекарственного препарата по сравнению с плацебо, эффективность лечения зависела от дозы (рис. 3) [6]. Это касалось не только объективной, но и субъективной эффективности. При преждевременной эякуляции важно, как ситуацию воспринимает пациент, как он контролирует эякуляцию, получает ли удовлетворение от коитуса. В данном исследовании эти показатели в группе дапоксетина были выше, чем в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ). При этом эффективность препарата в дозе 60 мг была значимо выше, чем в дозе 30 мг. В рамках исследования авторы оценили профиль безопасности препарата в зависимости от дозы. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами были тошнота (8,7 и 20,1%), диарея (3,9 и 6,8%), головная боль (5,9 и 6,8%) на фоне приема 30 и 60 мг соответственно. Спектр наиболее распространенных побочных явлений в группе плацебо, дапоксетина 30 и 60 мг представлен в табл. 3. Авторы обращают внимание на тот факт, что частота и тяжесть побочных эффектов, вынудивших отказаться от приема препарата, были крайне низки. Так, чаще всего пациенты прекращали терапию на фоне тошноты (1,3 и 3,8% при приеме 30 и 60 мг дапоксетина соответственно), головокружения (0,9 и 1,5%), диареи (0,7 и 1,1%) и головной боли (0,5 и 1,0%). Полный список побочных явлений, на фоне которых курс лечения был остановлен, представлен в табл. 4.

Н. Porst и соавт. провели обобщенный анализ трех рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности дапоксетина ( $n = 2228$ ) [7]. Авторы сравнивали эффективность лечения при первичной и вторичной преждевременной эякуляции в зависимости от наличия эректильной дисфункции. Статистически значимое увеличение времени интравагиналь-

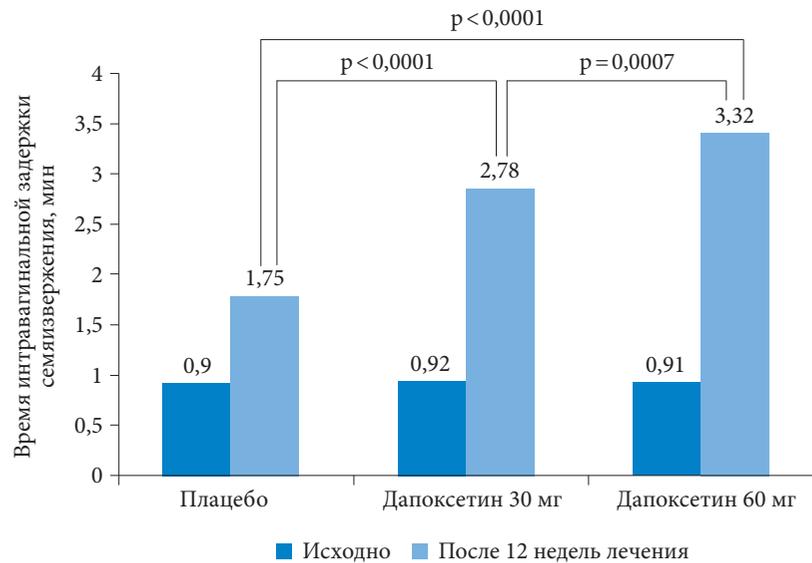


Рис. 3. Время интравагинальной задержки семяизвержения на фоне приема дапоксетина 30 и 60 мг (результаты 12-недельного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования)

Таблица 3. Профиль наиболее частых побочных эффектов, %

Побочный эффект	Плацебо	Дапоксетин 30 мг	Дапоксетин 60 мг
Тошнота	1,9	8,7	20,1
Диарея	1,4	3,9	6,8
Головная боль	4,0	5,9	6,8
Головокружение	0,8	3,0	6,2
Сонливость	0,2	3,2	3,7

Таблица 4. Перечень побочных эффектов, вынудивших прервать лечение, %

Побочный эффект	Плацебо	Дапоксетин 30 мг	Дапоксетин 60 мг
Тошнота	0,1	1,3	3,8
Головокружение	–	0,9	1,5
Диарея	0,1	0,7	1,1
Головная боль	0,2	0,5	1,0
Эректильная дисфункция	0,1	0,6	0,9
Бессонница	0	0,5	0,7
Рвота	0	0,3	0,7
Тревожность	0	0,1	0,7
Потливость	0	0,1	0,6

ной задержки семяизвержения по сравнению с плацебо при применении дапоксетина в дозе 30 мг было показано у пациентов с обеими формами эякуляторного нарушения, но только в отсутствие у них нарушений эрекции. Вместе с тем еще более значимое возрастание продолжительности коитуса было отмечено при приеме 60 мг дапоксетина вне зависи-

мости от формы ускоренной эякуляции и наличия эректильной дисфункции (рис. 4).

### Заключение

Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина эффективны, но недостаточно безопасны для лечения всех форм преждевременного семяизвержения, их

Урология

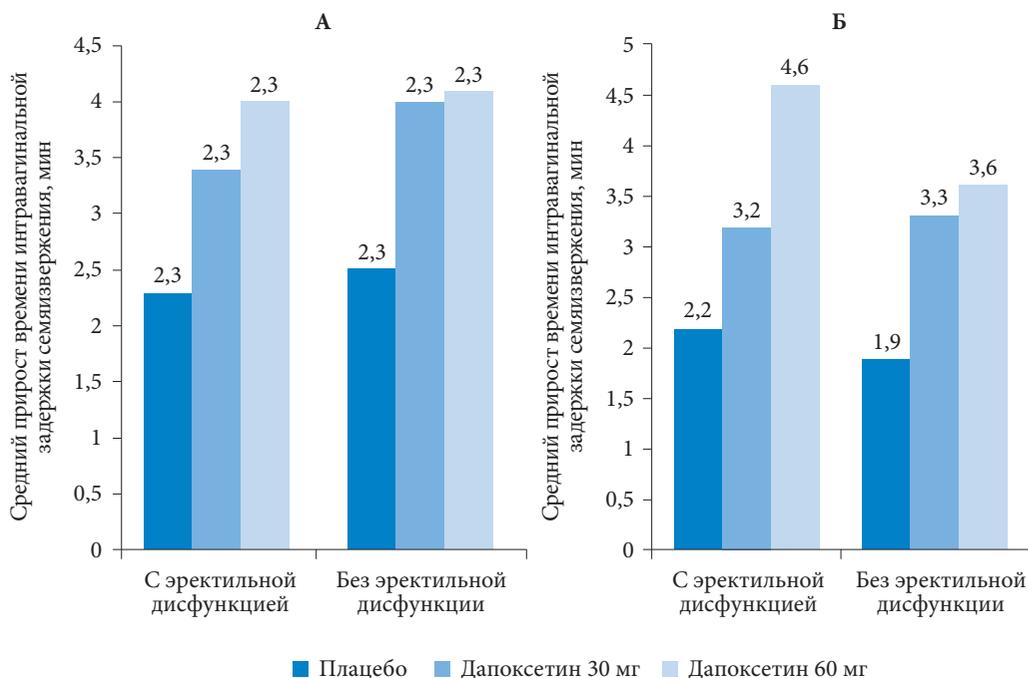


Рис. 4. Эффективность дапоксетина при разных формах преждевременного семяизвержения (А – вторичного, Б – первичного) в зависимости от наличия эректильной дисфункции

применение противоречит законодательству России. Единственным селективным ингибитором обратного захвата серотонина, предназначенным для лечения всех форм преждевременной эякуляции и позволяющим увеличить время интравагинальной задержки семяизвержения до 3–3,5 раз, является дапоксетин. Препарат одобрен для лечения пациентов с преждевременным семяизвержением уже в 50 странах мира. На сегодняшний день Примаксетин® – единственный официальный препарат, содержащий дапоксетин, на российском фармацевтическом рынке. Появление первого официального лекарственного препарата, доступного для назначения в клинической практике, открывает широкие перспективы в медикаментозном лечении пациентов, страдающих обоими формами преждевременного семяизвержения. ☺

## Литература

1. Montorsi F. Prevalence of premature ejaculation: a global regional perspective // J. Sex. Med. 2005. Vol. 2. Suppl. 2. P. 96–102.
2. Porst H., Montorsi F., Rosen R.C. et al. The premature ejaculation prevalence and attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking // Eur. Urol. 2007. Vol. 51. № 3. P. 816–823.
3. Althof S.E., McMahon C.G., Waldinger M.D. et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE) // J. Sex. Med. 2014. Vol. 11. № 6. P. 1392–1422.
4. Ахвледиани Н.Д. Преждевременное семяизвержение: эпидемиология, факторы риска, диагностика и лечение: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012.
5. Giuliano F., Clément P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management // Eur. Urol. 2006. Vol. 50. № 3. P. 454–466.
6. Pryor J.L., Althof S.E., Steidle C. et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials // Lancet. 2006. Vol. 368. № 9539. P. 929–937.
7. Porst H., McMahon C.G., Althof S.E. et al. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: integrated analyses of two phase 3 dapoxetine trials // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7. № 6. P. 2231–2242.

## Selective Inhibitors of Serotonin Reuptake in Treatment of Premature Ejaculation

N.D. Akhvlediani, N.D. Novichkov

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

Contact person: Nika Dzhumberovich Akhvlediani, nikandro@mail.ru

*On discussion the possibilities of premature ejaculation treatment with selective inhibitors of serotonin reuptake. For a long time these drugs were used off-label (without prescription). In 1998 dapoxetine was developed – a selective inhibitor of serotonin reuptake, intended for the treatment of all forms of premature ejaculation. Dapoxetine allows to prolong the time of intravaginal ejaculation latency up to 3–3.5 times, without serious side effects. The first official drug of dapoxetine Primaksetin® appeared in the Russian pharmaceutical market in the autumn of 2017, which opened up wide perspectives in pharmacological treatment of patients suffering of primary and secondary premature ejaculation.*

**Key words:** premature ejaculation, Primaksetin, dapoxetine, efficacy, safety

# ОРГ ЗДРАВ 2018

ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ

КЛЮЧЕВОЕ МЕРОПРИЯТИЕ ДЛЯ ОРГАНИЗАТОРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

19-20 Апреля МОСКВА

## В ЦИФРАХ

УЧАСТНИКИ

500+

РЕГИОНЫ РФ

50+

СПИКЕРЫ

80+

ДНИ

2

СЕССИИ

20+

## КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- ★ Регионы России: как достичь ОПЖ 76 лет к 2025 году
- ★ Новое в стратегии и оперативном управлении медицинской организацией
- ★ Внедрение информационных технологий в практику здравоохранения, искусственный интеллект

## КТО УЧАСТВУЕТ

ЕЖЕГОДНО 500 РУКОВОДИТЕЛЕЙ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ВСЕХ УРОВНЕЙ  
НА ОДНОЙ ПЛОЩАДКЕ

- ★ Руководители органов государственной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья
- ★ Главные врачи частных и государственных медицинских организаций
- ★ Руководители НИИ и профессиональных медицинских обществ

### ОРГАНИЗАТОР

Высшая школа организации  
и управления здравоохранением



### ПРИ ПОДДЕРЖКЕ

Национальной  
медицинской палаты



ROS  
medobr

Провайдер: ООО «Комплексный медицинский консалтинг»

Тел.: (495) 921-3907 (д. 564, 565, 571), (917) 550-4875

E-mail: [conf@medobr.ru](mailto:conf@medobr.ru) WEB: [www.rosmedobr.ru](http://www.rosmedobr.ru)



<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> Клиника профессора Калининко, Москва

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов, Москва

# ОСНОВЫ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Д.А. Гусакова<sup>1,2</sup>, С.Ю. Калининко<sup>2,3</sup>, И.А. Тюзиков<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Дарья Александровна Гусакова, dariagusakova@gmail.com

*Мочекаменная болезнь (МКБ) – крайне актуальная проблема современной урологии. Примерно в 50% случаев заболевание носит рецидивирующий характер, что может свидетельствовать о неэффективности лечения и профилактики, проводимых в стационаре и амбулаторно. Следовательно, лечение и профилактику необходимо проводить с учетом патогенеза данного заболевания. Можно смело утверждать, что метаболическая терапия, включающая в себя коррекцию гормональных и метаболических (биохимических) нарушений, выходит на первый план в лечении МКБ. Среди основных задач консервативного лечения, а также первичной и вторичной профилактики МКБ – борьба с нарушенной кислотностью мочи, нарушениями пуринового обмена (гиперурикемией и гиперурикозурией), поддержание положительного кальциевого баланса в организме, а также компенсация дефицита микроэлементов (в первую очередь магния). Коррекция дефицита тестостерона и витамина D у пациентов с МКБ не только улучшает антропометрические показатели и лежит в основе борьбы с саркопенией и ассоциированной с ней инсулинорезистентностью, но и может стать ключом к решению проблемы МКБ, учитывая тесную этиопатогенетическую взаимосвязь этих состояний.*

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, метаболический синдром, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, саркопения, метаболическая терапия, тестостерон, витамин D, кислотность, рН мочи, гиперурикемия, гиперурикозурия, гиперкальциемия

**М**очекаменная болезнь (МКБ) в настоящее время – одна из наиболее актуальных проблем современной урологии и медицины в целом. Это связано в первую очередь с высо-

кой распространенностью МКБ, которая, по данным нескольких популяционных исследований, составляет от 3,5 до 9,6% [1]. При этом отмечается неуклонный рост заболеваемости [2]. По дан-

ным официальной статистики Министерства здравоохранения РФ, за период с 2002 по 2014 г. прирост числа пациентов с МКБ в нашей стране составил 34,5% [3]. Примерно в 50% случаев заболевание носит рецидивирующий характер [4], что может свидетельствовать о неэффективности лечебных и профилактических мероприятий, проводимых в стационаре и амбулаторно.

Проблема МКБ в нашей стране и мире заключается в доминировании традиционного хирургического подхода, который определял развитие техники оперативных вмешательств и разработку новых технологий удаления камня, что к настоящему времени позволило практически полностью отказаться от открытых оперативных вмешательств на почке по поводу этого заболевания. Появление новых оперативных методов лечения камней почек и мочеточников значительно ослабило интерес к изучению этиологии, патогенеза и консервативного лечения МКБ. Необходимость существования и совершенствования малоинвазивных эндоскопических методов избавления от камня не подвергается сомнению, однако это не избавляет пациента от образования новых конкрементов, поскольку причины, как правило, не устраняются. Только на основании



знания этиопатогенеза возможна разработка оптимальных методов консервативного лечения и профилактики МКБ.

Согласно определению, МКБ – это болезнь обмена веществ, вызванная различными эндогенными и/или экзогенными причинами, характеризующаяся наличием камня в мочевыводящей системе [5]. Очевидно, что камень в мочевых путях – только клиническое проявление заболевания, которое не заканчивается с удалением камня, а продолжает прогрессировать, если не были устранены вызвавшие его причины.

Наиболее распространены кальциевые камни, на долю которых приходится не менее 80%. При этом большая часть кальциевых камней, примерно 85–90%, – оксалаты кальция, 1–10% – фосфаты кальция [1]. В последнее время во всем мире прослеживается тенденция к уменьшению в общей структуре доли фосфатных камней. Вероятнее всего, такая ситуация – результат снижения количества инфицированных камней из-за распространения малоинвазивной хирургии МКБ и применения современной антибактериальной терапии. Таким образом, метаболические нарушения выходят на первый план и начинают играть в патогенезе МКБ ключевую роль. Все чаще стали встречаться мочекаменные камни (до 10% всех мочевых камней), в состав которых входят мочевиная кислота и ее соли, а также смешанные камни (до 5% всех кальциевых камней), имеющие в составе соли кальция в сочетании с мочевиной кислотой и/или ее солями [1].

Учитывая вышеизложенное, в основе метаболической терапии МКБ должно лежать воздействие на факторы риска, способствующие формированию кальций-оксалатных и мочекаменных камней, так как именно эти два типа мочевых конкрементов лидируют по частоте в мировой популяции. Рассмотрим эти факторы риска. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2015), наиболее распространен-

ными метаболическими факторами, ассоциированными с МКБ у взрослых, считаются повышенная кислотность мочи ( $\text{pH} \leq 5,8$ ), гиперурикемия, гиперурикозурия, гиперкальциурия, гипероксалурия, гипомагниурия, гипоцитратурия, а также низкий объем мочи вследствие недостаточного количества выпиваемой жидкости [6]. Высокая кислотность мочи ( $\text{pH} \leq 5,8$ ) – наиболее важный патогенетический фактор формирования мочекаменных конкрементов, а также камней смешанного состава (кальций + мочевиная кислота). В резко кислой среде растворимость мочевиной кислоты падает. Слаборастворимая мочевиная кислота кристаллизуется в мочевых путях и преобразуется в мочевые камни [7]. При лечении мочекаменного уролитиаза целевыми значениями рН принято считать 6,0–7,0, поскольку именно в этом диапазоне удается повысить растворимость мочевиной кислоты и ее солей и снизить кристаллизацию. Кристаллы мочевиной кислоты, которыми перенасыщена кислая моча, могут также служить центрами нуклеации для эпитаксиального роста кристаллов кальция оксалата [8].

В качестве патогенетической основы нарушенного кислотно-основного равновесия мочи в сторону закисления выступает инсулинорезистентность, которая в свою очередь является ключевым звеном в патогенезе метаболического синдрома [9, 10]. Накоплено достаточно данных, в том числе полученных в известных эпидемиологических исследованиях серии NHANES III, которые указывают на связь МКБ с метаболическим синдромом [11, 12]. Отдельные компоненты метаболического синдрома, такие как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, гипергликемия и сахарный диабет второго типа, независимо коррелируют с повышенной рН мочи при уролитиазе, а наличие одновременно четырех и более компонентов метаболического синдрома увеличивает риск развития МКБ примерно в два раза [11].

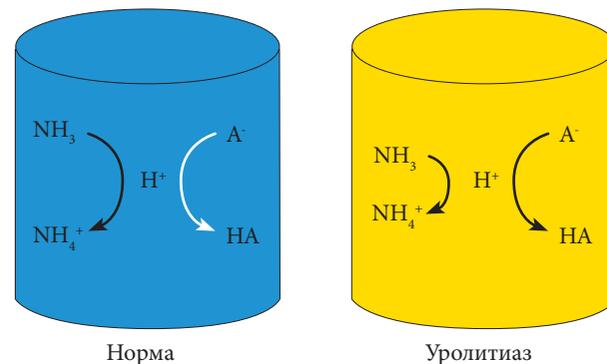


Рис. 1. Аммониевая буферная система мочи в норме и при уролитиазе

Описываются две причины, способствующие повышенной ацидификации мочи у пациентов с метаболическим синдромом: нарушение экскреции иона аммония ( $\text{NH}_4^+$ ) и избыточная экскреция кислот [10, 13]. В норме кислотно-щелочной баланс мочи поддерживается высокопроизводительной аммониевой буферной системой. При избытке кислот аммиак ( $\text{NH}_3$ ), выделяемый клетками почечных канальцев, соединяется с ионами водорода ( $\text{H}^+$ ) в почечных канальцах, образуя ион аммония ( $\text{NH}_4^+$ ) (рис. 1) [14]. Впервые связь между инсулинорезистентностью, рН мочи и аммионогенезом была обнаружена при помощи гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста у пациентов с мочекаменным уролитиазом [15]. Эти исследования продемонстрировали потенциальную роль инсулинорезистентности в нарушении экскреции иона аммония ( $\text{NH}_4^+$ ) и, таким образом, снижении рН мочи. Инсулиновые рецепторы представлены в различных частях нефрона [16, 17]. В экспериментах на животной модели (крысы, собаки) инсулин показал себя как стимулятор почечного аммионогенеза [18, 19]. Соответственно, при инсулинорезистентном состоянии нарушается стимулирующий эффект инсулина в отношении синтеза и экскреции  $\text{NH}_4^+$ . Помимо нарушения работы аммониевого буфера есть еще один механизм, способствующий повышению кислотности мочи, –

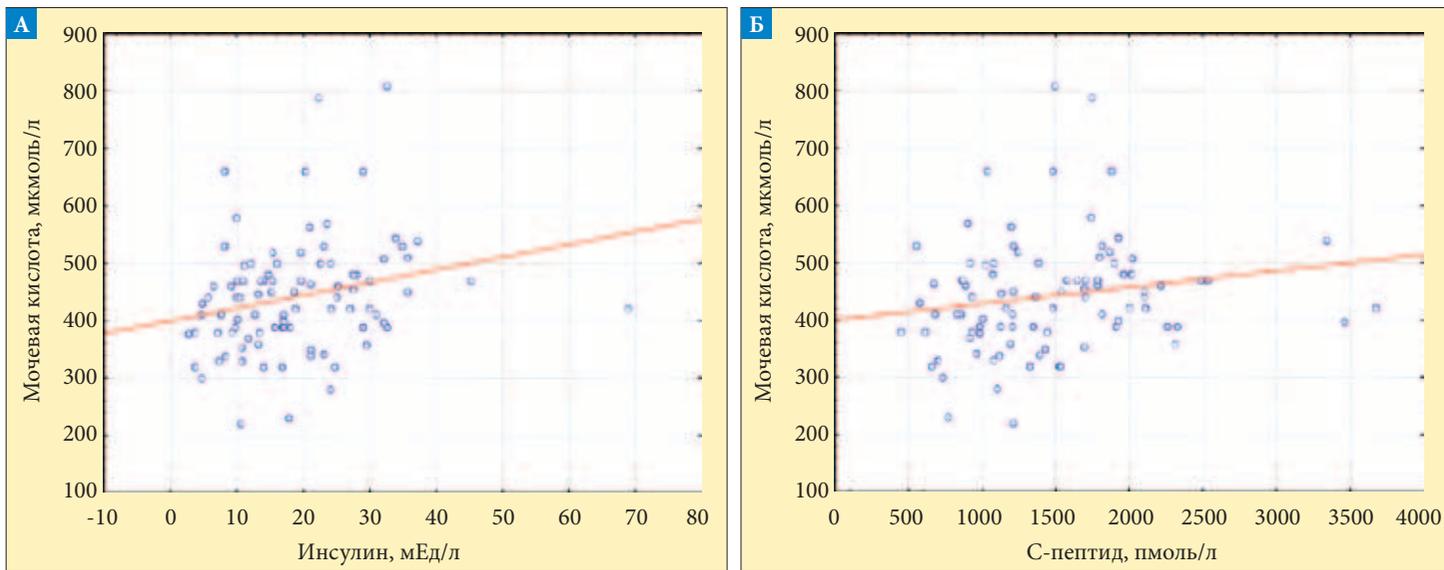


Рис. 2. Результаты корреляционного анализа сывороточной концентрации: А – мочевой кислоты и инсулина ( $r=0,30$ ,  $p=0,004$ ),  $n=90$ ; Б – мочевой кислоты и С-пептида ( $r=0,25$ ,  $p=0,02$ ),  $n=90$

избыточная экскреция кислот. По данным N.M. Maalouf и соавт., у пациентов с метаболическим синдромом отмечалась достоверно более высокая экскреция кислот по сравнению с контрольной группой [10]. Избыточная экскреция кислот может быть следствием как чрезмерного употребления продуктов с кислым рН и низкого употребления щелочных продуктов, так и эндогенной гиперпродукции кислот. Так, экскреция кислот

была достоверно выше у пациентов с мочекислым уролитиазом по сравнению с контрольной группой (без уролитиаза) [20]. Все пациенты получали одинаковое по кислотности питание, что позволило исключить влияние употребляемой пищи на экскрецию кислот и предположить их эндогенную гиперэкскрецию у пациентов с уратными камнями. Сочетание гиперэкскреции мочевой кислоты с повышенной кислотностью мочи повышает вероятность кристаллизации мочевой кислоты и ее солей. Именно поэтому устранение гиперурикемии и гиперурикозурии наряду с подщелачиванием мочи – одна из основных целей метаболической терапии МКБ [13]. Гиперинсулинемия как компенсаторному состоянию на фоне инсулинорезистентности отводится основная роль в развитии гиперурикемии при метаболическом синдроме, а повышенный уровень мочевой кислоты в крови может служить косвенным признаком гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. К такому выводу мы пришли после статистической обработки результатов собственного исследования, где изучали метаболические факторы риска МКБ у пациентов с метаболичес-

ким синдромом [21]. Были получены статистически достоверные положительные корреляции между концентрацией мочевой кислоты в крови и уровнем инсулина и С-пептида (рис. 2). Гиперурикемия – результат нарушения пуринового обмена. Она часто сочетается с ожирением и сахарным диабетом второго типа (проявлениями метаболического синдрома). Одна из причин нарушения пуринового обмена помимо наследственных ферментных дефектов и повышенного потребления продуктов, богатых пуринами, – повышенный метаболизм мышечной ткани с преобладанием катаболических процессов над анаболическими, в итоге приводящий к саркопении (дефициту количества и качества скелетных мышц). Тестостерон – основной андроген, представленный в мышечной ткани, в которой активность 5-альфа-редуктазы крайне низкая. Тестостерон оказывает прямое анаболическое действие как на гладкую, так и на скелетную мускулатуру, приводя к увеличению мышечной массы и гипертрофии мышечных волокон. Анаболический эффект тестостерона заключается также в стимуляции синте-

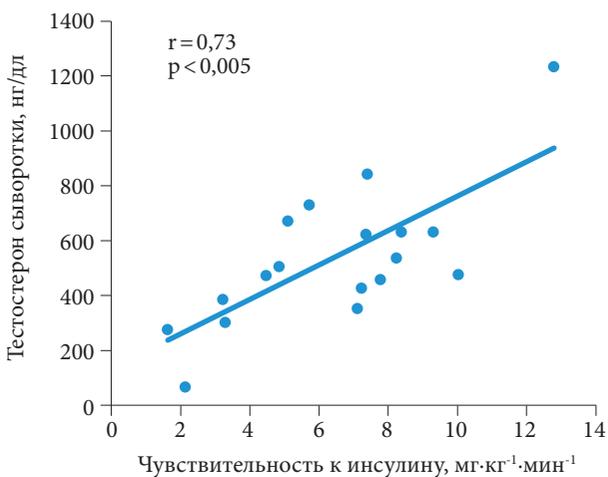


Рис. 3. Динамика чувствительности к инсулину при повышении сывороточного уровня тестостерона на фоне стимулирующей терапии человеческим хорионическим гонадотропином через 48 часов



за органоспецифических белков в почках, печени и других тканях. Уменьшение концентрации тестостерона неизбежно ведет к мышечной гипотрофии и снижению синтетических процессов в организме и может быть причиной повышенного высвобождения пуриновых оснований и соответственно гиперпродукции мочевой кислоты [21].

Низкий уровень половых гормонов достоверно связан с ожирением и инсулинорезистентностью также посредством механизмов саркопении, поскольку утилизация глюкозы происходит в основном в мышечной ткани. Доказано, что стимуляция эндогенной секреции тестостерона хорионическим гонадотропином человека улучшает чувствительность к инсулину уже в течение 48 часов (рис. 3) [22]. Таким образом, дефицит тестостерона у мужчин в любом возрасте – важнейший гормональный фактор, повышающий риск развития саркопении и всех ее неблагоприятных последствий, к которым смело можно отнести инсулинорезистентность и, как итог, сахарный диабет второго типа, ожирение и нарушение липидного обмена, а также гиперурикемию – важнейший метаболический фактор риска МКБ. Коррекция гипогонадизма у мужчин позволяет увеличить количество и улучшить качество мышечной массы при одновременном уменьшении жировой массы, что подтверждают результаты многочисленных недавних исследований с высокой степенью доказательности [23–25]. Помимо улучшения композиционного состава тела заместительная андрогенотерапия может быть патогенетическим компонентом лечения гиперурикемии и ассоциированной с ней гиперэкскреции мочевой кислоты (рис. 4 и 5) [21]. В нашем исследовании также было отмечено достоверное повышение рН мочи с 5,5 (5,0; 5,5) до 6,0 (5,8; 6,4) ( $p < 0,001$ ) в основной группе пациентов на фоне андрогенотерапии, тогда как в группе контроля, не получавшей терапию, этого не наблюдалось (рис. 6) [21].

Данные изменения, несомненно, ассоциированы с компенсацией гиперинсулинемии и инсулинорезистентности в основной группе пациентов, получавших лечение препаратом тестостерона, и сочетались с уменьшением выраженности ожирения (снижение индекса массы тела и окружности талии), нормализацией систолического артериального давления, улучшением показателей липидного и углеводного обмена [21].

Говоря о гормональных механизмах саркопении, связанной с ней инсулинорезистентности и характерных нарушениях обмена веществ, приводящих к МКБ, нельзя не упомянуть еще один важный, но незаслуженно забытый мощный анаболический гормон с антиоксидантными свойствами и уникальными системными метаболическими эффектами – витамин (гормон) D. В настоящее время хорошо известно, что дефицит витамина (гормона) D (признанный неинфекционной эпидемией XXI в.) непосредственно связан с уровнем тестостерона, и с развитием саркопении [26]. С одной стороны, имеют место сезонные колебания уровня витамина D с высоким уровнем летом и осенью и низким уровнем зимой и весной (по аналогии с годичными циклами тестостерона) [27]. С другой стороны, регуляция экспрессии генов метаболизма гормона D изменяется в соответствии с уровнем андрогенов. Соответственно, дефицит андрогенов усиливает неблагоприятные для здоровья последствия дефицита витамина D [28]. Таким образом, между тестостероном и гормоном D в организме наблюдаются достоверные эффекты физиологического синергизма в отношении влияния на саркопению и инсулинорезистентность, углеводный, липидный и пуриновый обмен. Учитывая огромную палитру биологических эффектов витамина D, его участие в углеводном, жировом, пуриновом обмене, анаболическое, антипролиферативное, иммуномодулирующее действие, необходимость восполнения его

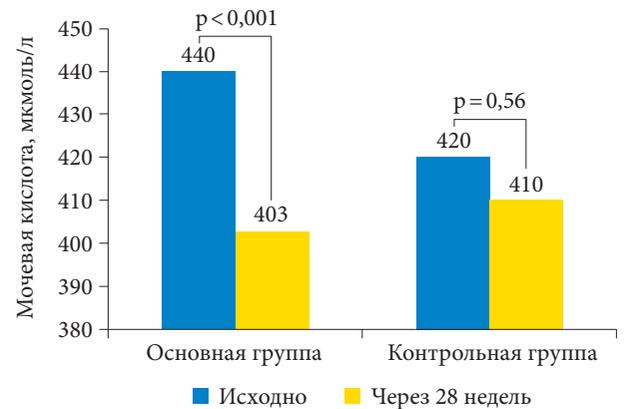


Рис. 4. Изменение сыровоточной концентрации мочевой кислоты (норма  $< 430$ ) у мужчин с гипогонадизмом при первичном обследовании и спустя 28 недель терапии препаратом тестостерона ундеканоата для в/м инъекций в основной группе ( $n = 40$ ) и группе контроля ( $n = 25$ )

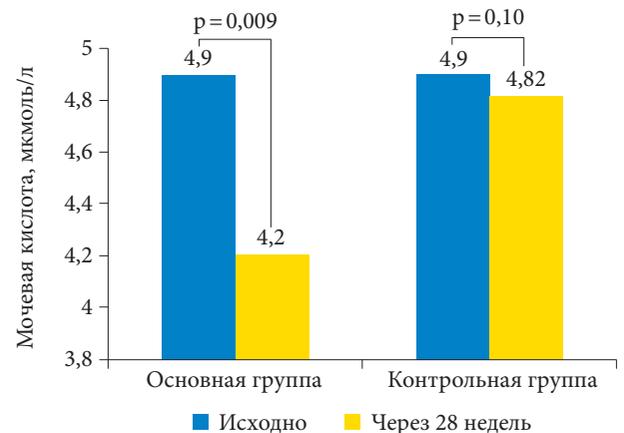


Рис. 5. Изменение суточной экскреции мочевой кислоты (норма 1,48–4,13) у мужчин с гипогонадизмом при первичном обследовании и спустя 28 недель терапии препаратом тестостерона ундеканоата для в/м инъекций в основной группе ( $n = 40$ ) и группе контроля ( $n = 25$ )

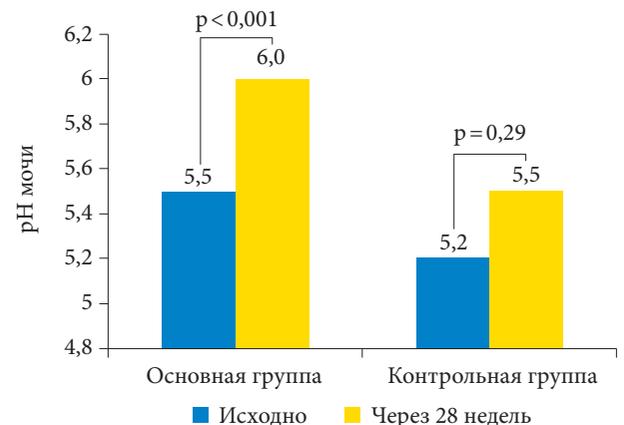


Рис. 6. Изменение рН мочи у мужчин с гипогонадизмом при первичном обследовании и спустя 28 недель терапии препаратом тестостерона ундеканоата для в/м инъекций в основной группе ( $n = 40$ ) и группе контроля ( $n = 25$ )



дефицита не может подвергаться сомнению. В то же время безопасность применения препаратов витамина D у пациентов с МКБ до сих пор дискутируется в урологическом сообществе. Причина – предположительная роль витамина D в формировании кальциевых камней. Среди патофизиологических механизмов формирования кальциевых (в первую очередь кальций-оксалатных) камней самый распространенный – гиперкальциурия, она выявляется у 30–60% взрослых с данным видом уролитиаза [6]. Витамин (гормон) D совершенно необоснованно «обвиняется» некоторыми урологами в развитии и прогрессировании гиперкальциурии.

С возрастом уровень промежуточного метаболита витамина D (25(OH)D) снижается как у мужчин, так и у женщин [29], что обусловлено уменьшением количества времени, проводимого на солнце (вследствие чего замедляется синтез витамина D в коже), недостаточным потреблением витамина D с пищей, а также снижением функции почек, что ведет к уменьшению образования активной формы гормона D. Если, согласно теории витамин D-зависимой гиперкальциурии, считать гормон D (активный метаболит витамина D) одним из ключевых компонентов патогенеза кальциевого уролитиаза, то возрастное снижение его синтеза должно приводить к снижению заболеваемости МКБ. Однако, согласно статистическим данным, в повседневной практике этого не происходит. Более того, высокая распространенность дефицита витамина D и недостаточная его коррекция, по данным эпидемиологических исследований, проведенных как в странах Запада, США, так и в России [29, 30], сочетаются с ростом заболеваемости МКБ по всему миру [3].

В поддержку теории витамин D-независимой гиперкальциурии выполнено достаточное количество убедительных экспериментальных исследований,

показывающих влияние генетического фактора на формирование кишечной гиперабсорбции кальция и развитие гиперкальциурии. Несколько исследований на специальной популяции крыс с МКБ и гиперкальциурией продемонстрировали нормальные концентрации кальция и активного метаболита витамина D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), повышение его кишечной абсорбции с кальциевыми камнями в мочевых путях [31, 32], повышенную резорбцию костной ткани и снижение реабсорбции кальция почками [31, 33]. При изучении концентрации и метаболизма витамина D у пациентов с кальциевым уролитиазом не было установлено патофизиологической роли витамина D и его метаболитов в формировании кальциевых конкрементов [34, 35]. Более того, у многих пациентов с МКБ имелась недостаточность или даже дефицит витамина D и снижение костной плотности [36, 37].

В настоящее время практически отсутствуют какие-либо сомнения в безопасности применения витамина D в качестве профилактики или лечения его недостаточности и дефицита. Длительный ежедневный прием высоких доз витамина D здоровыми взрослыми людьми не приводил ни к гиперкальциемии, ни к увеличению экскреции кальция с мочой [38, 39]. Более того, у пациентов с недостаточностью или дефицитом витамина D намного чаще встречались повышенная экскреция камнеобразующих веществ (кальция, мочевой кислоты, оксалатов), сниженная экскреция цитрата калия (основного солюбилизатора мочи), а также недостаточный объем выделяемой мочи, который считается фактором риска уролитиаза [37].

Похожие данные в отношении метаболических факторов риска МКБ были получены при изучении влияния инсулинорезистентности на фоне метаболического синдрома на экскрецию камнеобразующих веществ у пациентов с кальциевыми камнями. Как ус-

тановили A. Cupisti и соавт., уровень инсулинорезистентности (определенный при помощи индекса НОМА) обратно коррелировал с экскрецией цитрата (основного солюбилизатора мочи, препятствующего формированию кальций-оксалатных камней) [40]. Интересны результаты, которые приводят R.A. DeFronzo и соавт. При обследовании здоровых молодых добровольцев и используя эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, ученые показали, что гиперинсулинемия увеличивает экскрецию кальция с мочой примерно на 60% без всяких изменений его концентрации в плазме или скорости клубочковой фильтрации [41]. Есть сообщения о положительной корреляции между ожирением и экскрецией кальция и оксалатов и отрицательной – между ожирением и экскрецией цитрата [38, 42, 43].

В настоящее время можно смело утверждать, что метаболическая терапия, включающая в себя коррекцию гормональных и метаболических (биохимических) нарушений, выходит на первый план в лечении МКБ. В век профилактической медицины основная цель – не столько купировать острое состояние и не допустить рецидива заболевания, сколько предотвратить развитие болезни путем первичной профилактики. Среди основных задач консервативного лечения, а также первичной и вторичной профилактики МКБ – борьба с нарушенной кислотностью мочи, нарушениями пуринового обмена (гиперурикемией и гиперурикозурией), поддержание положительного кальциевого баланса в организме, что может быть достигнуто повышением всасывания кальция из кишечника, снижением его экскреции и уменьшением избыточной резорбции костной ткани, а также компенсацией дефицита микроэлементов (в первую очередь магния).

Повышенная кислотность мочи (pH ≤ 5,8) в нескольких порциях мочи – повод для серьезного

# Не держи камень в почках!

ЦИТРАТ  
№1  
В ГЕРМАНИИ\*\*

ОТПУСК  
БЕЗ  
РЕЦЕПТА

## БЛЕМАРЕН®

из группы щелочных цитратов

Применяется при  
камнях в почках:

- ✓ Уратных
- ✓ Оксалатных
- ✓ Смешанных\*

\* При содержании оксалатов менее 25%. \*\* По данным компании INSIGHT Health за 2016 год.  
Регистрационное удостоверение ЛСР – 001331/07 от 28.06.2011. Реклама.

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306.  
Тел.: +7 (499) 579-33-70, факс: +7 (499) 579-33-71  
[www.esparma.ru](http://www.esparma.ru)

**esparma®**



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО  
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



беспокойства. Может возникнуть необходимость проведения ощелачивающей терапии с использованием цитратных смесей. Наиболее изученный и эффективный препарат цитратной смеси, зарегистрированный в России, – Блемарен. Дозировка цитратной смеси подбирается индивидуально, согласно корректровке колебаний рН мочи в течение суток. Терапия цитратными смесями – способ быстрой и безопасной коррекции повышенной

кислотности мочи, позволяющий добиться хорошего ощелачивающего эффекта, что крайне необходимо таким пациентам в рамках комплексной метаболической терапии. При этом врачу и пациенту важно понимать, что в основе нормализации рН лежит коррекция инсулинорезистентности, которая достигается изменением образа жизни и характера питания, назначением специфической терапии препаратом метформина и, самое главное, ликвида-

ей дефицита гормонов (в первую очередь тестостерона и витамина D). Коррекция дефицита тестостерона и витамина D у пациентов с МКБ не только улучшает антропометрические показатели и лежит в основе борьбы с саркопенией и ассоциированной с ней инсулинорезистентностью, но и может быть ключом к решению проблемы МКБ у таких пациентов, учитывая тесную этиопатогенетическую взаимосвязь этих состояний. 🌐

### Литература

1. Curhan G., Goldfarb D. Epidemiology of stone disease. 2<sup>nd</sup> International Consultation on Stone Disease September 5, 2007 / ed. by J. Denstedt, S. Khoury. Paris, 2008. P. 11–20.
2. Xu H., Zisman A.L., Coe F.L., Worcester E.M. Kidney stones: an update on current pharmacological management and future directions // Expert Opin. Pharmacother. 2013. Vol. 14. № 4. P. 435–447.
3. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003–2013 гг. // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. № 2. С. 3–7.
4. Авдошин В.П., Андриухин М.И., Исрафилов М.Н. Комплексное лечение и метафилактика уратного и смешанного уролитиаза. М., 2012.
5. Дзеранов Н.К., Бешилев Д.А. Лечение мочекаменной болезни – комплексная урологическая проблема // Consilium Medicum. Урология. 2003. С. 18–22.
6. Skolarikos A., Straub M., Knoll T. et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines // Eur. Urol. 2015. Vol. 67. № 4. P. 750–763.
7. Sakhaee K., Adams-Huet B., Moe O.W., Pak C.Y. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis // Kidney Int. 2002. Vol. 62. № 3. P. 971–979.
8. Taylor E.N., Stampfer M.J., Curhan G.C. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones // JAMA. 2005. Vol. 293. № 4. P. 455–462.
9. Abate N., Chandalia M., Cabo-Chan A.V. et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance // Kidney Int. 2004. Vol. 65. № 2. P. 386–392.
10. Maalouf N.M., Cameron M.A., Moe O.W. et al. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 2. № 5. P. 883–888.
11. Antonelli J.A., Maalouf N.M., Pearle M.S., Lotan Y. Use of the National Health and Nutrition Examination Survey to calculate the impact of obesity and diabetes on cost and prevalence of urolithiasis in 2030 // Eur. Urol. 2014. Vol. 66. № 4. P. 724–729.
12. Wong Y.V., Cook P., Somani B.K. The association of metabolic syndrome and urolithiasis // Int. J. Endocrinol. 2015. Vol. 2015. ID 570674.
13. Sakhaee K., Maalouf N.M., Sinnott B. Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. № 6. P. 1847–1860.
14. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis // Kidney Int. 2009. Vol. 75. № 6. P. 585–595.
15. Abate N., Chandalia M., Cabo-Chan A.V. et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance // Kidney Int. 2004. Vol. 65. № 2. P. 386–392.
16. Meezan E., Freychet P. Specific insulin receptors in rat renal glomeruli // Ren. Physiol. 1980. Vol. 3. № 1–6. P. 72–78.
17. Nakamura R., Emmanouel D.S., Katz A.I. Insulin binding sites in various segments of the rabbit nephron // J. Clin. Invest. 1983. Vol. 72. № 1. P. 388–392.
18. Krivosíková Z., Spustová V., Džúrik R. Participation of P-dependent and P-independent glutaminases in rat kidney ammoniogenesis and their modulation by metabolic acidosis, hippurate and insulin // Physiol. Res. 1998. Vol. 47. № 3. P. 177–183.
19. Chobanian M.C., Hammerman M.R. Insulin stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments // Am. J. Physiol. 1987. Vol. 253. № 6. Pt. 2. P. F1171–1177.
20. Asplin J.R. Uric acid stones // Semin. Nephrol. 1996. Vol. 16. № 5. P. 412–424.
21. Гусакова Д.А., Калинин С.Ю., Камалов А.А., Тишова Ю.А. Роль коррекции гипогонадизма в лечении и профилактике мочекаменной болезни у мужчин с метаболическим синдромом // Проблемы эндокринологии. 2015. № 2. С. 12–20.
22. Pitteloud N., Hardin M., Dwyer A.A. et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. № 5. P. 2636–2641.
23. Basualto-Alarcón C., Varela D., Duran J. et al. Sarcopenia and androgens: a link between pathology and treatment // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2014. Vol. 5. ID 217.
24. Saad F., Haider A., Doros G., Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss // Obesity (Silver Spring). 2013. Vol. 21. № 10. P. 1975–1981.
25. Haider A., Yassin A., Doros G., Saad F. Effects of long-term testosterone therapy on patients with “diabesity”: results of observational studies of pooled analyses in obese hypogo-



- nadal men with type 2 diabetes // *Int. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 2014. ID 683515.
26. *Girgis C.M., Baldock P.A., Downes M.* Vitamin D, muscle and bone: integrating effects in development, aging and injury // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015. Vol. 410. P. 10–13.
  27. *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.
  28. *Blomberg J.M.* Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function // *Reproduction*. 2012. Vol. 144. № 2. P. 135–152.
  29. *Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 7. P. 1911–1930.
  30. *Жуленко М.И., Гусакова Д.А., Тюзиков И.А.* Распространенность дефицита/недостаточности витамина D в рутинной клинической практике // *Вопросы диетологии*. 2017. Т. 7. № 1. С. 10–15.
  31. *Bushinsky D.A., Grynpas M.D., Nilsson E.L. et al.* Stone formation in genetic hypercalciuric rats // *Kidney Int.* 1995. Vol. 48. № 6. P. 1705–1713.
  32. *Bushinsky D.A., Asplin J.R., Grynpas M.D. et al.* Calcium oxalate stone formation in genetic hypercalciuric stone-forming rats // *Kidney Int.* 2002. Vol. 61. № 3. P. 975–987.
  33. *Tsuruoka S., Bushinsky D.A., Schwartz G.J.* Defective renal-calcium reabsorption in genetic hypercalciuric rats // *Kidney Int.* 1997. Vol. 51. № 5. P. 1540–1547.
  34. *Netelenbos J.C., Jongen M.J., van der Vijgh W.J. et al.* Vitamin D status in urinary calcium stone formation // *Arch. Intern. Med.* 1985. Vol. 145. № 4. P. 681–684.
  35. *Sakhaee K., Maalouf N.M., Kumar R. et al.* Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options // *Kidney Int.* 2011. Vol. 79. № 4. P. 393–403.
  36. *Penniston K.L., Jones A.N., Nakada S.Y., Hansen K.E.* Vitamin D repletion does not alter urinary calcium excretion in healthy postmenopausal women // *BJU Int.* 2009. Vol. 104. № 10. P. 1512–1516.
  37. *Elkoushy M.A., Sabbagh R., Unikowsky B., Andonian S.* Prevalence and metabolic abnormalities of vitamin D-inadequate patients presenting with urolithiasis to a tertiary stone clinic // *Urology*. 2012. Vol. 79. № 4. P. 781–785.
  38. *Taylor E.N., Curhan G.C.* Determinants of 24-hour urinary oxalate excretion // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. № 5. P. 1453–1460.
  39. *Heaney R.P., Davies K.M., Chen T.C. et al.* Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol // *Am. J. Clin. Nutr.* 2003. Vol. 77. № 1. P. 204–210.
  40. *Cupisti A., Meola M., D'Alessandro C. et al.* Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers // *Biomed. Pharmacother.* 2007. Vol. 61. № 1. P. 86–90.
  41. *DeFronzo R.A., Cooke C.R., Andres R. et al.* The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man // *J. Clin. Invest.* 1975. Vol. 55. № 4. P. 845–855.
  42. *Taylor E.N., Mount D.B., Forman J.P., Curhan G.C.* Association of prevalent hypertension with 24-hour urinary excretion of calcium, citrate, and other factors // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 47. № 5. P. 780–789.
  43. *Siener R., Glatz S., Nicolay C., Hesse A.* The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation // *Obes. Res.* 2004. Vol. 12. № 1. P. 106–113.

## Basics of Hormonal and Metabolic Therapy of Urolithiasis

D.A. Gusakova<sup>1,2</sup>, S.Yu. Kalinchenko<sup>2,3</sup>, I.A. Tyuzikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> Clinic of Professor Kalinchenko, Moscow

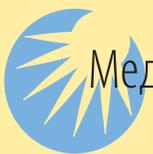
<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Contact person: Darya Aleksandrovna Gusakova, dariagusakova@gmail.com

*Urolithiasis is a very pressing problem of modern urology. Approximately in 50% of cases the disease is of recurrent in nature, which may indicate failure of treatment and prevention, taking place in the urology hospitals and through outpatient care to patients with urolithiasis. This fact indicates the necessity to develop preventive measures, taking into account the pathogenesis of this disease. We can say that metabolic therapy including correction of hormonal and metabolic (biochemical) disorders, comes to the fore in the treatment of urolithiasis. Among the main aims of conservative treatment as well as in primary and secondary prevention urolithiasis are the struggle with abnormal acidity of urine, disorders of purine metabolism (hyperuricemia and hyperuricosuria), maintaining positive calcium balance in the body, and the compensation of micronutrient deficiency (especially magnesium). Correction of testosterone deficiency and vitamin D in patients with urolithiasis not only improves anthropometric indices and appears to be the basis of combating sarcopenia and associated with it insulin resistance, but also can become the key to the solution of the problems of urolithiasis in such patients, taking into account the close etiopathogenic relationships of these conditions.*

**Key words:** urolithiasis, metabolic syndrome, hyperinsulinemia, insulin resistance, sarcopenia, metabolic therapy, testosterone, vitamin D, acidity, pH of urine, hyperuricemia, hyperuricosuria, hypercalcemia

УРОЛОГИЯ



# Итоги, перспективы и новые вызовы: в Москве прошли юбилейные съезд и конгресс РОУ



*Историю российской урологии, ее современность и будущее обсудили участники XIII Съезда и XVII Конгресса Российского общества урологов, прошедших в Москве 8–10 ноября 2017 г. Масштабные события были приурочены к празднованию 110-летнего юбилея общества.*

Преодолев очередной знаковый рубеж, руководство Российского общества урологов (РОУ) представило участникам итоги последних пяти лет работы. За это время состав организации увеличился более чем вдвое: ее членами сегодня являются свыше 4700 специалистов. По всей стране под эгидой РОУ проводятся десятки образовательных конференций и школ, уровень организации и научного содержания которых соответствует современным европейским стан-

дартам. Члены РОУ выпускают научные монографии и принимают клинические рекомендации, имеющие стратегическое значение для российского здравоохранения. Объединение активно работает с молодыми специалистами, предоставляя им широкие возможности для профессионального роста на старте карьеры. Оценив последние достижения РОУ, делегаты съезда приняли решение и дальше придерживаться выбранного курса. 8 ноября в рамках съезда состоялись выборы нового состава

правления, президиума и председателя РОУ. Председателем вновь был избран Юрий Геннадиевич АЛЯЕВ, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Он поблагодарил делегатов за оказанное доверие и перечислил первостепенные задачи РОУ на ближайшие пять лет: «Нам предстоит большая работа по сертификации и аккредитации специалистов, необходимо активно внедрять дистанционное обучение, заниматься вопросами пост-



## XVII Конгресс Российского общества урологов

дипломного образования урологов и многое другое. Я более чем уверен, что появится еще больше проблемных вопросов, требующих незамедлительного решения».

После завершения съезда в «Крокус Экспо» прошло торжественное открытие XVII Конгресса РОУ. На церемонии звучало много слов о юбилее, о важности сохранения научных традиций и преемственности поколений, о необходимости непрерывного профессионального образования врачей и международного обмена опытом. Состоялось награждение званием «Почетный член Российского общества урологов» и медалями за особые заслуги перед РОУ. Отдельным членам РОУ и участникам конгресса были объявлены благодарности. Торжественные мероприятия сменились пленарными и секционными заседаниями. Ключевой темой научной программы конгресса в этом году стали осложнения и ошибки, которые возникают при использовании новых методов лечения в урологии, таких как эндоскопическая и лапароскопическая хирургия, лазеры, клеточные технологии, робот-ассистированные операции и др. Несмотря на то что современные технологии в целом делают диагностику точнее, а лечение – эффективнее и безопаснее, они ставят перед специалистами новые вопросы.

«Осложнения, которые возникают сегодня, совсем иные. Перед высокотехнологичными новыми операциями пациенты считают, что все пройдет без осложнений и операция принесет им полное выздоровление. Нам важно учитывать этот факт и бороться с осложнениями, ведь мы, специалисты, непосредственно отвечаем за качество лечения», – отметил член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, главный внештатный уролог Минздрава

России, главный внештатный уролог г. Москвы Дмитрий Юрьевич ПУШКАРЬ.

С осложнениями сталкиваются как оперирующие хирурги – чаще всего им приходится работать с итраоперационными и ближайшими послеоперационными осложнениями, так и специалисты, осуществляющие клиническую практику, – они обычно борются с отсроченными и функциональными осложнениями. Неудивительно, что эти вопросы все активнее обсуждаются урологическим сообществом, и не только в России. Например, на последнем конгрессе Американского урологического общества новым осложнениям было посвящено свыше 1500 докладов. Порядка 1300 тезисов на эту тему было представлено и на недавнем конгрессе Европейской ассоциации урологов.

На заседаниях конгресса РОУ обсудили новые диагностические, хирургические и терапевтические методы и осложнения, возникающие в ходе лечения рака и доброкачественной гиперплазии простаты, рака почки и мочевого пузыря, мочекаменной болезни и других заболеваний. Участники рассмотрели также современные подходы к лекарственной терапии, инновации в реконструктивной и пластической хирургии в урологии, вопросы, связанные с организацией работы урологов и координацией их деятельности со специалистами смежных отраслей.

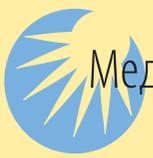
В качестве спикеров конгресс посетили ведущие российские специалисты, в том числе руководители и сотрудники крупнейших медицинских центров страны, организаторы здравоохранения, ученые и преподаватели медицинских вузов. Активное участие в мероприятии приняли эксперты Европейской ассоциации урологов – на протяжении последних лет эта организация неизменно оказывает поддержку конгрессам РОУ.

Передовой опыт коллег из Германии, Бельгии, Испании, Нидерландов и Великобритании был представлен не только в ходе секционных и пленарных выступлений, но и в рамках Европейской урологической школы, темой которой в этом году предсказуемо стали осложнения в урологии. «Цель презентаций, проводимых Европейской ассоциацией урологов, заключается в стимулировании научной дискуссии и предоставлении актуальных доказательств для участников собрания. Нам не терпится поделиться информацией, научиться чему-то у наших коллег из России и дать им представление об общеевропейских взглядах на методы контроля разнообразных состояний», – отметил генеральный секретарь Европейской ассоциации урологов Кристофер ЧАППЛ.

Параллельно с научно-практическими сессиями, симпозиумами, дискуссиями и лекциями в залах «Крокус Экспо» работала масштабная отраслевая выставка, участниками которой стали свыше 80 компаний разработчиков, производителей и поставщиков высокотехнологичного медицинского оборудования, инструментов, лечебных средств и фармацевтических продуктов.

Конгресс и съезд РОУ прошли в атмосфере особой торжественности, с масштабом и энергетикой, достойной знаковой даты. Главные профессиональные события отрасли посетили 2263 специалиста. В их числе было много врачей из регионов, а также молодых урологов, студентов и аспирантов. Столь высокий интерес специалистов к профессиональному развитию, обмену опытом и общению с коллегами внушает уверенность, что впереди у РОУ еще много громких юбилеев и каждая новая дата будет сопровождаться все более уверенными достижениями на благо пациентов. 🌐

Урология



# Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: современное видение проблемы

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – одно из самых распространенных урологических заболеваний мужчин пожилого и старческого возраста. ДГПЖ проявляется симптомами нижних мочевых путей (СНМП) и может приводить к экстренным урологическим состояниям, таким как острая задержка мочеиспускания. Сегодня ведущее место в лечении пациентов с ДГПЖ занимает консервативная терапия. Участники сателлитного симпозиума компании «Санofi» обсудили эффективность и безопасность длительной терапии ДГПЖ ингибиторами 5-альфа-редуктазы, которые позволяют улучшить уродинамические показатели и повысить качество жизни, а также оценили преимущества комбинированной терапии СНМП/ДГПЖ ингибиторами 5-альфа-редуктазы и альфа-адреноблокаторами на примере клинических наблюдений и результатов исследований.



Профессор, д.м.н.  
А.Г. Мартов

Профессор кафедры эндоскопической урологии РМАНПО, д.м.н. Алексей Георгиевич МАРТОВ акцентировал внимание участников симпозиума на проблеме выбора метода лечения (активное наблюдение, медикаментозная терапия, минимальное инвазивное лечение или оперативное вмешательство) пациентов с доброкачественной

## Доброкачественная гиперплазия предстательной железы – консервативное или оперативное лечение? Как принять решение?

гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ).

Сегодня для лечения ДГПЖ разработаны и успешно применяются в клинической практике эффективные медикаментозные средства, такие как альфа-1-адреноблокаторы и ингибиторы 5-альфа-редуктазы. Растительные экстракты, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, не имеют доказанного терапевтического эффекта и поэтому не могут быть рекомендованы для терапии ДГПЖ<sup>1</sup>.

Альфа-адреноблокаторы признаны целесообразными при умеренных и выраженных симптомах нижних мочевыводящих путей (СНМП). Препараты этой группы имеют сходную клиническую эффективность и быстрое начало действия (48 часов

после приема), хотя переносимость и частота побочных эффектов могут отличаться в зависимости от фармакокинетики и степени селективности конкретного препарата. При использовании альфа-адреноблокаторов выраженность симптомов по Международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS) снижается в среднем на 4–6 баллов, а максимальная объемная скорость потока мочи ( $Q_{max}$ ) повышается на 2–3 мл/с.

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы (финастерид, дутастерид) показаны при умеренных и выраженных СНМП и объеме простаты более 40 см<sup>3</sup>. Клинический эффект наступает через три–шесть месяцев. Значительных

<sup>1</sup> Gravas S., Bach T., Bachmann A. et al. Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO) / European Association of Urology, 2016 // [www.uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Management-of-non-neurogenic-male-LUTS-2016-1.pdf](http://www.uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Management-of-non-neurogenic-male-LUTS-2016-1.pdf).



## Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

преимуществ в эффективности того или иного препарата не выявлено. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы уменьшают объем гиперплазированной простаты на 20–30%, снижают выраженность симптомов по шкале IPSS на 3–4 балла и уровень простатического специфического антигена (ПСА) на 50%, увеличивают, по данным урофлоуметрии,  $Q_{max}$  на 1,5–2,5 мл/с. Была также доказана целесообразность длительного приема ингибиторов 5-альфа-редуктазы для профилактики развития острой задержки мочеиспускания при необходимости хирургического лечения. Как показало четырехлетнее исследование PLESS, в группе пациентов, принимающих финастерид, риск развития острой задержки мочеиспускания и необходимости в хирургическом вмешательстве был ниже на 57 и 55% соответственно по сравнению с группой плацебо<sup>2</sup>.

Многоцентровые клинические исследования подтвердили эффективность препаратов ингибиторов 5-альфа-редуктазы для лечения больных с умеренно и значительно выраженными СНМП и ДГПЖ более 30–40 см<sup>3</sup>. Препараты этой группы могут быть также предложены пациенту с увеличенной простатой для предотвращения прогрессирования заболевания.

В последнее время возрос интерес к комбинированной лекарственной терапии ДГПЖ ингибиторами 5-альфа-редуктазы и препаратами различных групп. Назначение комбинированной терапии ингибитором 5-альфа-редуктазы и альфа-адреноблокатором патогенетически обоснованно. Так, в рандомизи-

рованном плацебоконтролируемом исследовании MTOPS со средним периодом наблюдения четыре-пять лет убедительно показано, что долгосрочная комбинированная терапия превосходит монотерапию ингибитором 5-альфа-редуктазы и альфа-адреноблокатором в уменьшении СНМП и улучшении скорости мочеиспускания. Комбинация этих препаратов доказала эффективность в уменьшении риска прогрессирования ДГПЖ, предотвращении развития острой задержки мочеиспускания и снижении вероятности оперативного вмешательства<sup>3</sup>.

В случаях безуспешности медикаментозной терапии при осложненных и тяжелых формах ДГПЖ самым эффективным методом лечения является хирургический. В настоящее время наиболее эффективный и популярный хирургический метод лечения ДГПЖ – трансуретральная резекция (ТУР) простаты. Во время выполнения ТУР и в послеоперационном периоде, как и при любых хирургических вмешательствах, могут развиваться осложнения. Наиболее грозное осложнение после ТУР простаты – массивное интраоперационное кровотечение, требующее гемотрансфузии. Средняя частота геморрагических осложнений при ТУР простаты составляет 7,2%<sup>4</sup>.

Развитие кровотечения увеличивает риск перфорации мочевого пузыря, простаты, наружного сфинктера, устьев мочеточников и развития так называемого ТУР-синдрома. Последний связан с тем, что жидкость, используемая для промывания мочевого пузыря, во время операции

через вскрытый просвет сосудов поступает в сосудистое русло. Вероятность развития кровотечения прямо пропорционально зависит от объема простаты и времени операции.

Есть данные о том, что для профилактики риска развития осложнений перед ТУР простаты можно назначать ингибиторы 5-альфа-редуктазы, которые обладают рядом тканевых эффектов. Они вызывают атрофию железистой и стромальной ткани, снижение эпителиально-стромального соотношения преимущественно в транзитной зоне, замедление роста и снижение плотности сосудов микроциркуляторного русла.

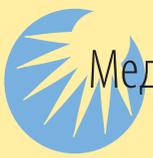
Докладчик привел результаты собственного исследования, целью которого было изучить возможность применения и оценить клиническую эффективность ингибиторов 5-альфа-редуктазы в качестве подготовки пациентов для ТУР простаты<sup>4</sup>. 96 мужчин в возрасте 67–82 года с диагностированной ДГПЖ размером более 80 см<sup>3</sup> были рандомизированы на равные группы, сопоставимые по возрастным характеристикам и результатам клиничко-лабораторного обследования. В первой группе больные получали ингибитор 5-альфа-редуктазы Пенестер (финастерид) в дозе 5 мг (одна таблетка в день в течение 58 дней) и альфа-адреноблокатор Фокусин (тамсулозин) в дозе 0,4 мг (одна таблетка в день) для профилактики острых задержек мочеиспускания. Пациенты второй группы принимали только Фокусин. По разным причинам (в основном из-за успеха консервативной терапии) из исследования выбыли 16 па-

урология

<sup>2</sup> McConnell J.D., Bruskewitz R., Walsh P. et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 338. № 9. P. 557–563.

<sup>3</sup> Fwu C.W., Eggers P.W., Kaplan S.A. et al. Long-term effects of doxazosin, finasteride and combination therapy on quality of life in men with benign prostatic hyperplasia // J. Urol. 2013. Vol. 190. № 1. P. 187–193.

<sup>4</sup> Мартов А.Г., Меринов Д.С., Корниенко С.И. и др. Послеоперационные урологические осложнения трансуретральных электрохирургических вмешательств на предстательной железе по поводу аденомы // Урология. 2006. № 3. С. 25–32.



циентов в первой группе и пять из второй группы.

Согласно результатам исследования, применение финастерида и тамсулозина перед ТУР простаты позволило статистически достоверно снизить показатели интраоперационной кровопотери. В результате при статистически недостоверном различии в массе резецированной ткани и времени операции снизился объем ирригационной жидкости, необходимый для выполнения пособия, сократились сроки функционирования промывной системы, уменьшились сроки дренирования мочевого пузыря уретральным катете-

ром, что привело к сокращению пребывания пациентов в стационаре. При этом наибольшая эффективность терапии отмечена в первой группе пациентов, получавших комбинацию препаратов Пенестер и Фокусин. Кроме того, у пациентов на комбинированной терапии отсутствовали лабораторные признаки ТУР-синдрома, им не проводили гемотрансфузию и экстренную операцию по поводу раннего послеоперационного кровотечения.

При выполнении резекции ткани сохранялась хорошая эндоскопическая видимость, ткани меньше кровоточили из-за от-

сутствия диффузной кровоточивости. Благодаря хорошей визуализации удавалось поддерживать высокую скорость удаления тканей с минимальным риском повреждения устьев мочеточников, наружного сфинктера и перфорации простаты.

Таким образом, применение ингибиторов 5-альфа-редуктазы в течение не менее двух месяцев перед планируемой операцией способствовало уменьшению кровопотери, сокращению времени операции и уменьшению количества осложнений, что позволяет значительно расширить показания к ТУР при ДГПЖ больших размеров.



Профессор, д.м.н.  
Е.С. Шпил'ня

**П**рофессор кафедры урологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, д.м.н. Евгений Семенович ШПИЛЕНЯ предложил разобрать клинический случай с позиции современных клинических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с СНМП.

За медицинской помощью обратился пациент 60 лет с жалобами на затрудненное мочеиспускание, вялую струю мочи, учащенное до двух раз ночное мочеиспускание, снижение либидо. Больше страдает умеренными СНМП в течение двух лет. Ранее к урологу не обращался, само-

#### Диагностика и лечение пациента с симптомами нижних мочевыводящих путей – выбор на основе современных клинических рекомендаций

стоятельно принимал фитопрепараты.

По данным пальцевого ректального обследования, простата увеличена, эластической консистенции, междолевая бороздка сглажена. IPSS – 16 баллов, индекс качества жизни (Quality of Life – QoL) – 4 балла, уровень ПСА – 2,23 нг/мл. Результаты трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) предстательной железы: объем – 46 см<sup>3</sup>, средняя доля не выражена, остаточная моча – 50 мл, Q<sub>max</sub> – 10,7 мл/с. Общий анализ мочи – норма.

Следует отметить, что СНМП имеют многофакторную этиологию. Результаты наблюдений показывают, что 49% мужчин в возрасте 61–70 лет обращались к врачу с жалобами на умеренные или тяжелые стрессовые недержание мочи. Чаще всего к стрессовому недержанию мочи приводят ночная полиурия, гиперактивный мочевого пузырь и прежде всего ДГПЖ<sup>5</sup>.

Решение об оперативном или консервативном лечении должно приниматься на основании детального обследования больного с применением широкого спектра диагностических технологий. Современный алгоритм первичного обследования мужчин с симптомами стрессового недержания мочи и ДГПЖ, основанный на европейских рекомендациях, включает подробное изучение анамнеза, стандартизованную оценку симптомов и качества жизни, физикальное обследование, дневники мочеиспускания, урофлоуметрию, ультразвуковое исследование, лабораторные тесты (анализ мочи, креатинин сыворотки крови, ПСА), определение остаточного объема мочи и по специальным показаниям – исследование «давление – отток» и эндоскопию<sup>1</sup>. Своевременные диагностические мероприятия у пациентов с нарушением мочеиспускания и изменениями в предстательной железе позволяют выявить

<sup>5</sup> Naslund M.J., Gilsean A.W., Midkiff K.D. et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and prostate enlargement in the primary care setting // Int. J. Clin. Pract. 2007. Vol. 61. № 9. P. 1437–1445.



## Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

все известные факторы прогрессии заболеваний. В связи с этим возникает вопрос о необходимости проведения дополнительного обследования эректильной функции пациента. По мнению большинства экспертов, контроль сексуальной дисфункции у больных с СНМП должен осуществляться на этапе первичного обследования с помощью специальных опросников.

По данным исследования MSAM-7, в котором приняли участие более 12 тыс. мужчин 50–80 лет из семи стран, половая активность снижается с утяжелением СНМП вне зависимости от возраста<sup>6</sup>. В рассматриваемом клиническом случае обследование половой функции пациенту не проводилось.

Согласно современным рекомендациям Европейской ассоциации урологов, консервативная терапия пациентов с СНМП и ДГПЖ включает применение альфа-адреноблокаторов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы, а также их комбинаций, антагонистов мускариновых рецепторов (М-холинблокаторов), ингибиторов фосфодиэстеразы пятого типа (ФДЭ-5), бета-3-агонистов<sup>1</sup>. Выбор метода лечения пациентов с ДГПЖ определяется симптомами заболевания и степенью их выраженности. Пациенты со слабовыраженными симптомами, а также с симптомами средней и высокой степени выраженности, но не оказывающими существенного влияния на их качество жизни, должны быть выделены

в группу активного наблюдения и выжидания. Среди рекомендаций – изменение образа жизни (отказ от кофеина, алкоголя, анализ принимаемых лекарств, лечение поносов и запоров) и тренировка мочевого пузыря.

На сегодняшний день наиболее широкое распространение в клинической практике лечения пациентов с СНМП/ДГПЖ получили альфа-адреноблокаторы. Так, по данным наблюдательного исследования, 48% из 1098 мужчин с ДГПЖ по назначению терапевта принимали альфа-адреноблокаторы<sup>7</sup>. В другом проспективном контролируемом исследовании препараты этой группы использовали 52% из 849 мужчин, получающих медикаментозную терапию ДГПЖ по назначению уролога<sup>8</sup>. Корейские ученые также подтвердили, что в большинстве случаев (60%) урологи и врачи общей практики назначают пациентам с ДГПЖ монотерапию альфа-адреноблокаторами<sup>9</sup>.

Исследования популярности различных лекарственных препаратов для медикаментозной терапии ДГПЖ в России показывают, что в последние годы возросла частота применения альфа-адреноблокаторов (с 14% в 2005 г. до 54% в 2015 г.), ингибиторов 5-альфа-редуктазы (с 2 до 10%). Популярность препаратов растительного происхождения, наоборот, значительно снизилась – с 84 до 36%.

Самым часто принимаемым альфа-адреноблокатором в мире,

в том числе и в России, является тамсулозин – суперселективный препарат этого класса. Благодаря фармакокинетическим свойствам тамсулозин характеризуется существенно меньшей частотой развития сердечно-сосудистых осложнений, чем его предшественники, что особенно важно для лечения больных пожилого возраста. Накопленный опыт клинических исследований свидетельствует, что тамсулозин способствует расслаблению гладких мышц шейки мочевого пузыря, уретры и предстательной железы, уменьшая тем самым СНМП. В ходе многоцентрового открытого исследования по оценке эффективности и безопасности тамсулозина (Фокусин) в течение 45 дней с участием 493 мужчин в возрасте старше 45 лет с умеренной и тяжелой степенью ДГПЖ показано существенное уменьшение выраженности СНМП и улучшение качества жизни на фоне терапии тамсулозином. Тамсулозин демонстрирует наиболее благоприятный профиль безопасности среди всех препаратов своей группы<sup>10, 11</sup>.

В рассматриваемом клиническом случае пациенту был назначен тамсулозин в дозе 0,4 мг один раз в день. Спустя месяц после начала терапии отмечено уменьшение выраженности СНМП: IPSS – 8 баллов, QoL – 2 балла. По данным урофлоуметрии,  $Q_{max}$  – 14,4 мл/с. В течение шести месяцев динамического наблюдения у пациента на фоне терапии тамсулозином сохранялось ста-

урология

<sup>6</sup> Rosen R., Altwein J., Boyle P. et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7) // Eur. Urol. 2003. Vol. 44. № 6. P. 637–649.

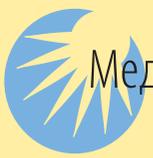
<sup>7</sup> Fourcade R.O., Lacoïn F., Rouprêt M. et al. Outcomes and general health-related quality of life among patients medically treated in general daily practice for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia // World J. Urol. 2012. Vol. 30. № 3. P. 419–426.

<sup>8</sup> Nickel J.C., Downey J., Bénard F. et al. The Canadian benign prostatic hyperplasia audit study (CanBas) // Can. Urol. Assoc. J. 2008. Vol. 2. № 4. P. 367–373.

<sup>9</sup> Park J., Lee Y.J., Lee J.W. et al. Comparative analysis of benign prostatic hyperplasia management by urologists and nonurologists: a Korean nationwide health insurance database study // Korean J. Urol. 2015. Vol. 56. № 3. P. 233–239.

<sup>10</sup> Flannery M.T., Ramsdell J., Ranhosky A. et al. Efficacy and safety of tamsulosin for benign prostatic hyperplasia: clinical experience in the primary care setting // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 4. P. 721–730.

<sup>11</sup> Schulman C.C. Tamsulosin modified release and oral controlled absorption system in the management of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2008. Vol. 4. № 6. P. 771–782.



Комбинированная терапия (альфа-адреноблокатор и ингибитор 5-альфа-редуктазы) – оптимальный метод лечения с высоким уровнем доказательности у пациентов высокого риска прогрессирования ДГПЖ со среднетяжелыми и тяжелыми СНМП (IPSS > 12 баллов), старше 50 лет, объемом простаты более 40 см<sup>3</sup>

бильное состояние. При повторном обследовании через два года после начала терапии альфа-1-адреноблокатором у больного имела место прогрессия СНМП: IPSS – 20 баллов, QoL – 4 балла. Объем предстательной железы – 62 см<sup>3</sup>, остаточной мочи – 100 мл. По данным урофлоуметрии, показатели  $Q_{\max}$  – 7,2 мл/с. ПСА – 2,52 нг/мл. Пациенту была назначена комбинированная терапия препаратами Пенестер (финастерид) в дозе 5 мг и Фокусин (тамсулозин) в дозе 0,4 мг.

Клинические исследования представили доказательства преимуществ комбинированной терапии альфа-адреноблокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы при СНМП/ДГПЖ у больных со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами. Между тем при разработке тактики лечения следует учитывать необходимость длительных курсов терапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы. Клинический эффект этого класса препаратов доказан при лечении на протяжении минимум 6–12 месяцев. При сроках терапии два – четыре года IPSS снижается на 15–30%, объем простаты – на 18–28%, а  $Q_{\max}$  повышается на 1,2–2 мл/с. Таким образом, оптимальных результатов можно добиться только при дли-

тельной (многолетней) терапии. Российские клинические рекомендации сообщают о необходимости назначения ингибиторов 5-альфа-редуктазы пациентам с ДГПЖ с объемом предстательной железы 40 см<sup>3</sup> и более или повышенным значением ПСА (> 1,4–1,6 нг/мл) пожизненно для предотвращения хирургической операции<sup>12</sup>. Блокируя 5-альфа-редуктазу, финастерид и дутастерид снижают концентрацию дигидротестостерона, индуцируют апоптоз простатических эпителиальных клеток, при длительном применении уменьшают объем простаты и увеличивают пиковую скорость мочеиспускания, таким образом устраняя механический компонент обструкции при ДГПЖ.

Далее докладчик акцентировал внимание слушателей на проблеме снижения либидо и ослабления эректильной функции у пациентов, получающих лечение по поводу СНМП/ДГПЖ. Согласно данным исследования CombAT, комбинированная терапия дутастеридом и тамсулозином не только обеспечивала более значимое уменьшение выраженности симптомов ДГПЖ по сравнению с монотерапией, но и чаще сопровождалась возникновением ряда нежелательных эффектов<sup>13</sup>. Среди них самыми распространенными были эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция, снижение либидо, неспособность к эякуляции, уменьшение объема спермы, потеря либидо. Однако за четыре года исследования частота возникновения нежелательных явлений в сексуальной сфере снизилась во всех группах пациентов.

В представленном клиническом наблюдении на контрольном обследовании через шесть месяцев терапии пациент жаловался на снижение либидо,

ослабление эрекции и снижение частоты возможных половых контактов до одного раза в неделю. Международный индекс эректильной функции (МИЭФ) – 17 баллов.

Больному в добавление к комбинированной терапии препаратами Пенестер и Фокусин был назначен ингибитор ФДЭ-5 тадалафил в дозе 5 мг через день. Через месяц пациент был обследован повторно: привычный режим половой жизни восстановлен, МИЭФ – 23 балла. Было рекомендовано продолжить прием ингибитора ФДЭ-5 в дополнение к основной комбинированной терапии в течение пяти месяцев. В ходе обследования через шесть месяцев пациент жалоб на нарушение состояния не предъявлял. IPSS – 8 баллов, QoL – 2 балла. Объем предстательной железы – 42 см<sup>3</sup>, остаточной мочи нет. По данным урофлоуметрии,  $Q_{\max}$  – 14,1 мл/с. Уровень ПСА – 1,3 нг/мл. Пациент отказался от приема ингибитора ФДЭ-5. МИЭФ – 23 балла (эректильная дисфункция отсутствует).

Подводя итог, профессор Е.С. Шпиленя подчеркнул необходимость продолжения активного ведения пациента с ДГПЖ с комбинированной терапией альфа-адреноблокатором и ингибитором 5-альфа-редуктазы для снижения риска прогрессирования заболевания. Использование комбинированной терапии у пациентов высокого риска прогрессирования со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами (IPSS > 12 баллов), старше 50 лет, объемом простаты более 40 см<sup>3</sup> – оптимальный метод с высоким уровнем доказательности. Кроме того, препараты Пенестер и Фокусин в терапии пациентов с ДГПЖ не только эффективны и безопасны, но и экономически выгодны по сравнению с другими препаратами этих групп.

<sup>12</sup> Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

<sup>13</sup> Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J. et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study // Eur. Urol. 2010. Vol. 57. № 1. P. 123–131.



## Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

### Современные аспекты диагностики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы

По словам д.м.н., профессора кафедры урологии и хирургической андрологии РМАНПО, заведующего урологическим отделением городской клинической больницы им. С.П. Боткина Евгения Ибадовича ВЕЛИЕВА, наиболее часто расстройства мочеиспускания обусловлены ДГПЖ. ДГПЖ – широко распространенное заболевание среди мужчин среднего и пожилого возраста и является не только медицинской, но и экономической проблемой.

Как показывают эпидемиологические исследования, СНМП преобладают и прогрессивно нарастают с возрастом. У мужчин старшего возраста объем предстательной железы увеличивается на 2–2,5% в год. Данные аутопсий свидетельствуют о том, что признаки ДГПЖ обнаруживаются у 8% мужчин в возрасте 40 лет и около 80% мужчин старше 80 лет. Кроме того, имеет значение семейный анамнез. Так, при наличии прямого родственника с ДГПЖ риск возникновения этого заболевания возрастает в 4 раза, брата – в 6 раз. Мужчины в возрасте до 60 лет с оперируемой ДГПЖ в 50% случаев имеют наследственную отягощенность<sup>14</sup>. Немаловажный фактор риска развития ДГПЖ и ее осложнений – образ жизни (питание, физическая активность, вредные привычки). Более высокая частота СНМП отмечалась у мужчин с неправильным питанием и низкой физической активностью. Метаболический синдром также значительно повышает риск СНМП<sup>15</sup>. В настоящее время обсуждается роль воспаления в развитии ДГПЖ. Установлено, что ДГПЖ возникает на фоне инфекций, ауто-

иммунных реакций, ожирения. Однако крупные исследования, доказывающие роль воспаления в развитии ДГПЖ, отсутствуют.

В ряде работ продемонстрировано, что гистопатологическое воспаление часто связано с повышением уровня ПСА в биоптатах предстательной железы. Однако нельзя выявить значимую корреляцию между уровнем ПСА и гистологическим острым и хроническим воспалением. Адекватная связь между воспалением в тканях и изменением IPSS отсутствует. Роль гистопатологического воспаления в патогенезе ДГПЖ остается неясной.

Существуют различные патогенетические теории развития ДГПЖ. Большая роль в развитии ДГПЖ отводится стромальной и железистой пролиферации в периуретральной зоне предстательной железы, связанной с замедленным апоптозом (отсутствием программируемой клеточной гибели) и повышенной пролиферацией клеток, что ведет к увеличению абсолютно объема аденоматозной ткани. Анатомические факторы влияют на лечение и прогноз терапии больных с ДГПЖ. Общий объем предстательной железы коррелирует с тяжестью СНМП при ДГПЖ. При оценке качества мочеиспускания имеют значение такие анатомические факторы, как толщина периферической зоны предстательной железы, интравезикальная простатическая протрузия, ангуляция простатической уретры и др. Согласно теории PCAR, наблюдается «стремление» предстательной железы принять максимально близкую к шару форму. При этом происходит повышение давления в транзитной зоне, приводящее к истончению перифери-



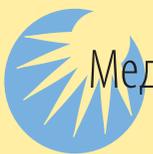
Профессор, д.м.н.  
Е.И. Велиев

ческой зоны железы. Обсуждается возможность измерения толщины периферической зоны предстательной железы и использование отношения ее к объему как дополнительных критериев диагностики заболеваний предстательной железы. Периферическая зона предстательной железы не подвергается возрастной гипертрофии. Толщина периферической зоны обратно пропорциональна внутрипростатическому давлению и коррелирует с  $Q_{max}$ . Таким образом, толщина периферической зоны у мужчин с СНМП/ДГПЖ клинически значима для определения ответа на терапию и прогрессии заболевания<sup>16</sup>. Фармакотерапия ДГПЖ направлена на улучшение качества жизни пациентов посредством уменьшения степени СНМП и предотвращения возможных осложнений. В настоящее время с этой целью используются различные классы лекарственных препаратов, в том числе ингибиторы 5-альфа-редуктазы. В исследованиях широко изучены их побочные эффекты. Тем не менее актуальными остаются вопросы, касающиеся состояния пациента после отмены препарата, например, персистенции или разрешения сексуальных расстройств, тяжести побочных эффектов, ин-

<sup>14</sup> Lim K.B. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia // Asian J. Urol. 2017. Vol. 4. № 3. P. 148–151.

<sup>15</sup> Parsons J.K., Sarma A.V., McVary K., Wei J.T. Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions // J. Urol. 2009. Vol. 182. № 6. Suppl. P. S27–S31.

<sup>16</sup> Kwon J.K., Han J.H., Choi H.C. et al. Clinical significance of peripheral zone thickness in men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia // BJU Int. 2016. Vol. 117. № 2. P. 316–322.



терпретации базы данных с прекращением лечения и др.

Известно, что 5-альфа-редуктаза первого типа обладает незначительной активностью в тканях простаты и представлена в основном в коже и печени, а 5-альфа-редуктаза второго типа локализуется чаще всего в предстательной железе. Оба изоэнзима определяются в нормальной простатической ткани, но при ДГПЖ отмечается их гиперэкспрессия, что приводит к гиперплазии стромальных и эпителиальных клеток в транзиторной зоне и парауретральных железах. При ДГПЖ происходит в основном гиперэкспрессия 5-альфа-редуктазы второго типа. Поэтому для лечения этих состояний патогенетически оправданно назначение ингибиторов 5-альфа-редуктазы. Сейчас на фармацевтическом рынке зарегистрированы два ингибитора 5-альфа-редуктазы – финастерид и дутастерид. Несмотря на то что оба препарата обладают сходным механизмом действия, они имеют некоторые фармакологические и клинические особенности.

В экспериментальных исследованиях изучено влияние 5-альфа-редуктазы первого типа на чувствительность к инсулину. Было показано, что 5-альфа-редуктаза связывается со всеми стероидами, наряду с тестостероном и его производными, благодаря низкой специфичности в соединении и высокой аффинности к жирорастворимым белкам. Исследователями выдвинута гипотеза о том, что ингибирование рецепторов 5-альфа-редуктазы первого типа уменьшает чувствительность к инсулину. При этом дутастерид в сравнении с финастеридом значительно снизил распределение глюкозы в тканях при введении высоких доз инсулина, что привело к уменьшению чувствительности

к последнему. Кроме того, в ходе исследования отмечено влияние 5-альфа-редуктазы на телосложение и жировую ткань. В группе дутастерида зарегистрировано повышение массы жировой ткани относительно групп финастерида и тамсулозина. Оценка влияния препаратов на стероидный профиль показала, что дутастерид и финастерид снижают концентрацию дигидротестостерона. Это приводит к понижению экскреции метаболитов андрогенов и глюкокортикостероидов. Таким образом, было продемонстрировано увеличение жировой ткани и снижение чувствительности к инсулину при применении ингибиторов 5-альфа-редуктазы первого и второго типов – дутастерида (но не финастерида), несмотря на одинаковое влияние на обмен стероидов. Авторами сделан вывод о необходимости последующего сравнения влияния метаболического синдрома на развитие ДГПЖ и возникновение метаболического синдрома на фоне терапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы<sup>17</sup>.

В 12-месячном сравнительном исследовании эффективности финастерида и дутастерида EPICS пациенты с симптомами ДГПЖ старше 50 лет были рандомизированы в группы финастерида и дутастерида<sup>18</sup>. После года терапии средний объем простаты уменьшился в обеих группах. Не выявлено статистически достоверного отличия в улучшении по шкале IPSS и увеличении  $Q_{max}$  между группами.

В другом исследовании выполнен ретроспективный анализ пятилетней безопасности и эффективности монотерапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы дутастеридом и финастеридом у пациентов с ДГПЖ и объемом простаты более 30 мл<sup>19</sup>. Критериями сравнения эффектив-

ности препаратов явились показатели IPSS,  $Q_{max}$ , объем резидуальной мочи, уровень ПСА и объем предстательной железы. Критерии сравнения безопасности – изменения в шкале МИЭФ, побочные эффекты. Интервалы сравнения: три месяца, один год, далее – раз в год. Результаты ретроспективного анализа продемонстрировали, что финастерид (5 мг) в большей мере влияет на снижение интрапростатической концентрации дигидротестостерона и уменьшает стимуляцию предстательной железы. И дутастерид, и финастерид улучшали качество мочеиспускания у пациентов с ДГПЖ, как правило, за счет снижения уровня внутрипростатической концентрации дигидротестостерона. Преимущественное влияние дутастерида на сывороточный дигидротестостерон не имело дополнительной роли в лечении ДГПЖ. Изменения показателей IPSS,  $Q_{max}$ , объема простаты, уровня ПСА были равными в обеих группах через пять лет наблюдения. Отказ от приема препаратов в связи с эректильной дисфункцией, нарушением эякуляции и снижением либидо значительно чаще встречался у пациентов, принимающих дутастерид. Частота побочных эффектов (нагрубание и боли в молочной железе) была выше также в группе дутастерида. Пациенты, получающие дутастерид, продемонстрировали заметное снижение показателей МИЭФ через пять лет после терапии в сравнении с начальными значениями. Значительная доля пациентов прекратила прием препаратов до пятого года наблюдения. Продолжили лечение 57,4% больных в группе финастерида, 42,5% – в группе дутастерида.

В настоящее время общепринятой тактикой терапии СНМП/ДГПЖ

<sup>17</sup> Upreti R., Hughes K.A., Livingstone D.E. et al. 5 $\alpha$ -reductase type 1 modulates insulin sensitivity in men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. № 8. P. E1397–1406.

<sup>18</sup> Nickel J.C., Gillling P., Tammela T.L. et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS) // BJU Int. 2011. Vol. 108. № 3. P. 388–394.

<sup>19</sup> Kaplan S.A., Chung D.E., Lee R.K. et al. A 5-year retrospective analysis of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride // Int. J. Clin. Pract. 2012. Vol. 66. № 11. P. 1052–1055.



## Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

считается комбинированное лечение, что обусловлено результатами клинических исследований. Применение альфа-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы в комбинации позволяет сочетать фармакологические эффекты этих классов лекарственных препаратов. Однако ингибиторы 5-альфа-редуктазы должны назначаться в течение длительного времени для достижения клинического эффекта, в то время как максимальная эффективность альфа-адреноблокаторов наступает в течение нескольких недель.

Проведено проспективное сравнительное исследование с целью оценить эффект при переходе с комбинированной терапии альфа-адреноблокатором и ингибитором 5-альфа-редуктазы на монотерапию ингибитором 5-альфа-редуктазы. Кроме того, изучались факторы, которые могут быть причиной развития побочных эффектов после перехода на монотерапию<sup>20</sup>. Анализ эффективности

включал 57 пациентов с ДГПЖ на комбинированной терапии и 60 пациентов на монотерапии. После перехода на монотерапию дутастеридом у пациентов с более высоким индексом массы тела значительно ухудшились СНМП. Никаких существенных различий в субъективных симптомах инфравезикальной обструкции между группами не было. Установлено, что значимыми факторами риска, ухудшающими качество мочеиспускания после отмены альфа-адреноблокатора у пациентов с ДГПЖ, являются повышенные масса тела и индекс массы тела.

В исследовании SMART изучали эффективность комбинированной терапии дутастеридом и тамсулозином и влияние на СНМП отмены тамсулозина через 24 недели лечения. После отмены альфа-адреноблокатора почти три четверти пациентов не жаловались на усиление СНМП. Однако, по мнению авторов, переходить на монотерапию ингибитором 5-альфа-редуктазы

через 24 недели преждевременно, так как не был достигнут максимальный эффект. Улучшение показателей IPSS и инфравезикальной обструкции достигается через два месяца, прогрессируя к 12-му месяцу.

Результаты исследований позволяют сделать вывод, что у пациентов с легкими и умеренными СНМП через шесть – девять месяцев лечения возможен переход на монотерапию ингибитором 5-альфа-редуктазы, в то время как у пациентов с ДГПЖ с тяжелыми СНМП целесообразно проводить длительную комбинированную терапию<sup>21</sup>.

Подводя итог, профессор Е.И. Велиев отметил, что в последние годы медикаментозная терапия ДГПЖ находит все более широкое применение. Однако необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности различных методов терапии для разработки и внедрения инновационных препаратов, предназначенных для лечения пациентов с ДГПЖ.

### Заключение

Традиционно в консервативной терапии ДГПЖ используют два класса препаратов: альфа-адреноблокаторы и ингибиторы 5-альфа-редуктазы.

Пенестер (финастерид) – ингибитор 5-альфа-редуктазы преимущественно второго типа, предназначен для лечения ДГПЖ и профилактики урологических осложнений. Это один из наиболее широко применяемых и изученных препаратов для патогенетической терапии ДГПЖ. Пенестер способствует снижению частоты возникновения острой задержки мочи, улучшению симптоматики ДГПЖ, устойчивому уменьшению объема предстательной железы, стабильному увеличению скорости тока мочи, а также

снижению риска необходимости хирургического вмешательства.

Фокусин (тамсулозин) представляет собой альфа-адреноблокатор, который избирательно и конкурентно блокирует постсинаптические альфа-1А-адренорецепторы гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры и альфа-1D-адренорецепторы мочевого пузыря. В результате снижается тонус гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры, улучшается функция детрузора, уменьшаются симптомы обструкции и раздражения, связанные с ДГПЖ. Поскольку тамсулозин имеет 20-кратную селек-

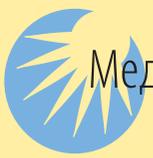
тивность в отношении альфа-1А-адренорецепторов, он значительно реже, чем его предшественники, вызывает развитие сердечно-сосудистых осложнений. Препарат Фокусин показан для лечения функциональных расстройств при ДГПЖ. Фокусин может применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с ингибиторами 5-альфа-редуктазы.

По данным клинических исследований, совместный прием альфа-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы приводит к клинически значимому улучшению качества жизни пациентов, снижению выраженности СНМП, снижает объем остаточной мочи. Комбинированная терапия препаратами Пенестер и Фокусин может быть рекомендована для лечения пациентов с риском прогрессии ДГПЖ. ☺

<sup>20</sup> Matsukawa Y., Takai S., Funahashi Y. et al. Effects of withdrawing  $\alpha$ 1-blocker from combination therapy with  $\alpha$ 1-blocker and 5 $\alpha$ -reductase inhibitor in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a prospective and comparative trial using urodynamics // J. Urol. 2017. Vol. 198. № 4. P. 905–912.

<sup>21</sup> Barkin J., Guimaraes M., Jacobi G. et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride // Eur. Urol. 2003. Vol. 44. № 4. P. 461–466.

уродинамика



## Воспаление и соединительнотканная гиперплазия в урологии – есть ли проблема?

На протяжении многих лет изучается влияние фиброза предстательной железы на ее функцию, фертильность, расстройства мочеиспускания и результаты оперативных вмешательств. В рамках XVII Конгресса Российского общества урологов прошел симпозиум, организованный при поддержке компании «Петровакс Фарм» (Москва, 9 ноября 2017 г.). Ведущие отечественные эксперты обсудили важность профилактики и лечения фиброза при различных урологических заболеваниях, включая хронический простатит, доброкачественную гиперплазию предстательной железы и др.



Профессор, д.м.н.  
А.В. Зайцев

**П**рофессор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, д.м.н. Андрей Владимирович ЗАЙЦЕВ назвал фиброз предстательной железы одной из самых значимых причин дисфункции мочевыводящих путей и последующих осложнений, приводя в подтверждение своим словам мнение мировых экспертов в области изучения гиперплазии соединительной ткани и результаты собственного клинического наблюдения как наиболее яркого случая. Больной, 70 лет. С 2009 г. получал лечение по поводу хронического

### Клиническое значение фиброза в развитии дисфункции нижних мочевыводящих путей

простатита. В 2013 г. лабораторное исследование показало высокий уровень простатического специфического антигена (ПСА) – 7 нг/мл. По результатам биопсии установлен диагноз «доброкачественная гиперплазия предстательной железы». В 2015 г. у больного на фоне ухудшения мочеиспускания объем предстательной железы составил 42 см<sup>3</sup> (ПСА 3,9 нг/мл). Проведена трансуретральная резекция предстательной железы. В 2016 г. уровень ПСА снизился до 3,2 нг/мл, а в 2017 г. на фоне ухудшения мочеиспускания вырос до 6,12–11,97 нг/мл. В сентябре 2017 г. выполнена трансректальная биопсия простаты, в четырех из 12 фрагментов выявлена аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 3+3. По мнению профессора А.В. Зайцева, нарушения мочеиспускания (симптомы нижних мочевых путей) у больного изначально были связаны не с раком, а с фиброзом предстательной железы. Флюорограмма мочеполовой системы показала фиброзные из-

менения нижних мочевых путей. Именно выраженные фиброзные изменения и дисфункция нижних мочевых путей мешают на сегодняшний день оказать полноценное лечение по поводу аденокарциномы предстательной железы: уретра непроходима для инструмента. В данном клиническом случае принято решение о динамическом наблюдении. Целый ряд исследований подтверждают тот факт, что воспаление и фиброзные изменения в периуретральных тканях увеличивают ригидность уретры и выраженность симптомов нижних мочевых путей<sup>1</sup> (рис. 1<sup>2</sup>). Российские авторы установили, что более выраженная воспалительная реакция в простате с экстракапсуляризацией процесса и вовлечением мышечнотканых перипростатических структур у больных со стенозом везико-уретрального анастомоза позволяет рассматривать данный феномен как фактор риска развития стеногических осложнений после радикальной простатэктомии<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Cantiello F, Cicione A, Salonia A. et al. Periurethral fibrosis secondary to prostatic inflammation causing lower urinary tract symptoms: a prospective cohort study // Urology. 2013. Vol. 81. № 5. P. 1018–1023.

<sup>2</sup> Иванова А.С., Юрьева Э.А., Длин В.В. Фиброзирующие процессы. Патофизиология соединительной ткани. Методы диагностики и принципы коррекции фиброза. Диагностический справочник. М.: Оверлей, 2008.

<sup>3</sup> Чибичян М.Б., Коган М.И., Лантеева Т.О. и др. Перипростатическое воспаление как фактор риска развития стеноза везико-уретрального анастомоза после радикальной простатэктомии // Урология. 2015. № 6. С. 52–57.



В японском исследовании периуретральный фиброз негативно влиял на удержание мочи после робот-ассистированной радикальной простатэктомии. Кроме того, фиброз уретры был идентифицирован как независимый предиктор удержания мочи через три, шесть и 12 месяцев после простатэктомии<sup>4</sup>. Эти же авторы предположили, что неблагоприятный континентный статус пациентов может объясняться функциональным повреждением периуретральных тканей, характеризующимся поствоспалительным фиброзом<sup>5</sup>.

В исследовании итальянских ученых показано, что пациенты с хроническим воспалением и доброкачественной гиперплазией предстательной железы имеют больший размер простаты, более выраженные симптомы нижних мочевых путей и более высокую вероятность развития острой задержки мочи. Кроме того, хроническое воспаление – предиктор плохого ответа на медикаментозное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы<sup>6</sup>. Причины недостаточного проникновения препаратов в очаг воспаления при хроническом простатите связаны с персистенцией экссудативной и пролиферативной фаз воспаления в ткани, уже склерозированной в ходе разрешения предшествующих обострений. Содержание коллагена в ткани предстательной железы при ее воспалении повышается. Установлено, что фиброз характеризуется замещением нормальной ткани высококоллагенизированной рубцовой тканью. В связи с чем возрастает ригидность тканей, нарушается нормальная иннервация и кровообращение (рис. 2)<sup>7</sup>. В экспериментальном исследовании L. Wong и соавт. было показано, что повышение содержания



Примечание. ТФР – трансформирующий фактор роста, ФНО – фактор некроза опухоли, ФРФ – фактор роста фибробластов.

Рис. 1. Запуск защитной реакции организма, направленной на изоляцию очага воспаления при простатите



Рис. 2. Патогенез развития хронического простатита

3Н-hydroxyproline в инфицированной простате наблюдается через день после начала воспаления. Это отражает синтез коллагена *de novo*<sup>8</sup>. Вновь синтезированный коллаген при хроническом простатите относительно менее стабильный и имеет

тенденцию подвергаться быстрой деградации. Между тем лечение одним антибактериальным препаратом (enrofloxacin) не оказывает эффекта на депонирование коллагена в простате, что обуславливает необходимость комплексного воздейст-

<sup>4</sup> Momozono H., Miyake H., Miyazaki A., Fujisawa M. Significance of urethral fibrosis evaluated by preoperative magnetic resonance imaging as a predictor of continence status after robot-assisted radical prostatectomy // Int. J. Med. Robot. 2016. Vol. 12. № 3. P. 496–501.

<sup>5</sup> Momozono H., Miyake H., Fujisawa M. Impact of periurethral inflammation on continence status early after robot-assisted radical prostatectomy // J. Endourol. 2016. Vol. 30. № 11. P. 1207–1213.

<sup>6</sup> Gandaglia G., Briganti A., Gontero P. et al. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH) // BJU Int. 2013. Vol. 112. № 4. P. 432–441.

<sup>7</sup> Rodriguez-Nieves J.A., Macoska J.A. Prostatic fibrosis, lower urinary tract symptoms, and BPH // Nat. Rev. Urol. 2013. Vol. 10. № 9. P. 546–550.

<sup>8</sup> Wong L., Hutson P.R., Bushman W. et al. Resolution of chronic bacterial-induced prostatic inflammation reverses established fibrosis // Prostate. 2015. Vol. 75. № 1. P. 23–32.

Урология

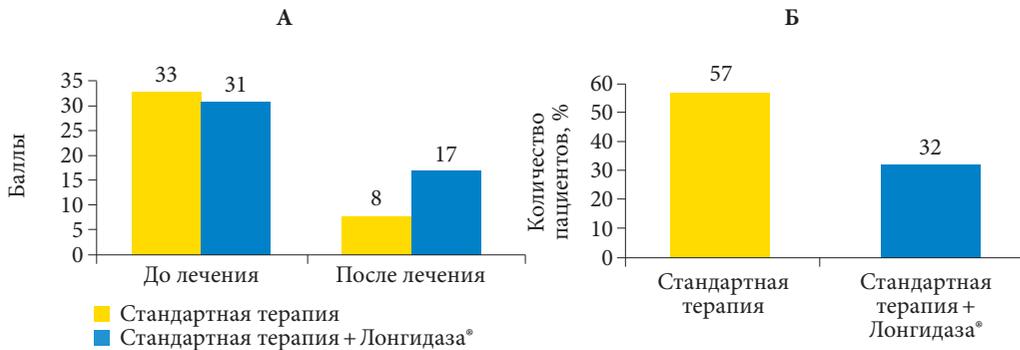


Рис. 3. Эффективность стандартной терапии и комплексной терапии (стандартная терапия + Лонгидаза®): А – оценка клинического индекса хронического простатита, Б – частота отличного и хорошего результата терапии

вия с включением протеолитического фермента.

Терапия патологических состояний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани, предусматривает воздействие как на сформировавшийся фиброз с целью его «рассасывания», так и на воспалительные реакции, запускающие механизмы соединительнотканной гиперплазии. Патогенетическая терапия препаратами нативной гиалуронидазы оказалась малоэффективна по причине быстрой инактивации фермента в условиях внутренней среды организма, выраженной аллергенности, провоспалительного действия и неудобства применения. Этим недостаткам лишен отечественный препарат Лонгидаза®, который содержит иммобилизованную гиалуронидазу – конъюгат гиалуронидазы с высоким молекулярным носителем. Терапевтический эффект препарата Лонгидаза® значительно выше благодаря пролонгированному действию, а также другим фармакологическим свойствам, привнесенным носителем: повышенной устойчивости к действию ингибиторов, низкой аллергенности и токсичности, противовоспалительной активности. Таким образом, Лонгидаза® – современный, инновационный высокоэффективный ферментный препарат, действующий

при острых и хронических воспалениях и хорошо переносимый пациентами. В 2015 г. Всемирная организация здравоохранения присвоила российскому препарату Лонгидаза® международное непатентованное наименование – бовгиалуронидаза азоксимер.

Доказано, что Лонгидаза® препятствует развитию фиброза, повышает биодоступность антибактериальной терапии, снижает риск осложнения и рецидивов<sup>8</sup>, тормозит усиленный синтез компонентов соединительной ткани, воздействует на сформированный фиброз в тканях простаты. Кроме того, препарат улучшает микроциркуляцию, что обеспечивает адекватное кровоснабжение и репарацию тканей, снимает отек, уменьшает симптомы хронического простатита. Установлено, что применение препарата Лонгидаза® при синдроме болезненного мочевого пузыря/интерстициальном цистите значительно повышает эффективность комплексной терапии (рис. 3)<sup>9</sup>. Оптимальная схема лечения препаратом Лонгидаза® включает два этапа. Первый – рассасывающая ферментная терапия (в комплексе с антибактериальными и противовирусными препаратами): Лонгидаза® лиофилизат в/м один раз в пять дней курсом до десяти инъек-

ций. Второй – поддерживающая восстановительная терапия: Лонгидаза® суппозитории один раз в три дня, курс 10–20 суппозиторий. При необходимости рекомендуется повторить курс не ранее чем через три месяца либо проводить длительную поддерживающую терапию препаратом Лонгидаза® по одному суппозиторию один раз в семь дней или в/м один раз в десять дней в течение трех-четырех месяцев.

Современные руководства рекомендуют включать препарат Лонгидаза® в комплексную терапию хронического простатита, а также доброкачественной гиперплазии предстательной железы<sup>10, 11</sup>. Применение препарата Лонгидаза® на начальных стадиях доброкачественной гиперплазии предстательной железы способствует снижению выраженности фиброзной гиперплазии и восстанавливает местный кровоток в тканях железы. Завершая выступление, профессор А.В. Зайцев сформулировал следующие выводы:

- хронический воспалительный процесс характеризуется образованием грануляционной (рубцовой) ткани в 100% случаев;
  - при хроническом простатите фиброзная ткань – инфекционный очаг, труднодоступный для иммунного воздействия и лекарственных препаратов;
  - воспаление может индуцировать фиброзные изменения в предстательной железе, периуретральных тканях, увеличивать ригидность уретры и мочевого пузыря и выраженность симптомов нижних мочевых путей;
  - комбинированная противовоспалительная терапия улучшает симптоматику и состояние больных.
- Применение препарата Лонгидаза® 3000 МЕ достоверно снижает распространенность и плотность фиброзной ткани в предстательной железе и мочевом пузыре, достоверно улучшает течение и исходы заболеваний.

<sup>9</sup> Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Сегал А.С. Лонгидаза в лечении хронического простатита // Урология. 2006. № 6. С. 26–28.

<sup>10</sup> Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем. Руководство для врачей / под ред. В.И. Кисиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

<sup>11</sup> Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: Медфорум, 2017.



**Использование бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза®) после эндоурологических операций**

Опыт применения препарата Лонгидаза® в повседневной практике урологического отделения Городской клинической больницы им. Д.Д. Плетнева представил к.м.н. Дмитрий Валентинович ЕРГАКОВ.

Как известно, стенки уретры выстилает слизистая ткань, которая под действием различных факторов может повреждаться, образуя стриктуры. По оценкам, ятрогенными причинами травматизации мочеиспускательного канала и образования стриктур уретры в 45% случаев выступают проведенные некачественно трансуретральная резекция предстательной железы, радикальная простатэктомия, уретропластика, а также длительно используемый уретральный катетер и повторно выполняемая цистоскопия<sup>12</sup>.

Одним из наиболее популярных современных методов лечения при проходимых стриктурах уретры является внутренняя уретротомия. Ее популярность обусловлена малоинвазивностью, возможностью выполнения в амбулаторных условиях, отсутствием влияния на эректильную функцию и высокой эффективностью в определенных условиях (одна первичная стриктура в бульбозном отделе мочеиспускательного канала длиной не более 1 см и отсутствие фиброза).

Если скорость процесса восстановления нормального эпителия после уретротомии отстает от скорости образования рубцовой ткани, то рецидив стриктур неизбежен. Соответственно предпринимаются медикаментозные попытки подавления процессов рубцевания и ускорения эпителизации. Так, после достижения проходимости мочеиспускательного канала с помощью уретротомии в зоне возможного формирования рубцов осуществляется интраспонгиозное введение препарата Лонгидаза®.

В последующем препарат применяется и в виде внутримышечных инъекций, и в виде суппозиториев, что позволяет снизить риск рецидива стриктур и развития фиброза и избежать проведения уретропластики. Эффективность препарата Лонгидаза® в снижении рецидива стриктур уретры после эндоскопической коррекции оценивалась в исследовании, проведенном на базе больницы с января 2011 г. по декабрь 2013 г. В нем приняли участие 105 пациентов, которым было проведено эндоскопическое лечение непротяженных (до 1 см) стриктур бульбозного отдела уретры. Причинами развития стриктур были катетеризация мочевого пузыря (45%), трансуретральная резекция предстательной железы (41%), контактная уретеролитотрипсия (14%).

Критерии включения в исследование:

- наличие самостоятельного мочеиспускания;
- сумма баллов по Международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score) > 25;
- сумма баллов по Шкале качества жизни (Quality of Life) > 4;
- емкость мочевого пузыря > 200 мл;
- максимальная объемная скорость мочеиспускания < 10 мл/с;
- сохранность наружного сфинктера;
- отсутствие других причин обструкции.

В соответствии с дизайном исследования и критериями исключения десять пациентов были исключены из исследования. Остальные пациенты были рандомизированы на основную группу (n = 44) и группу сравнения (n = 51). Всем пациентам выполнена внутренняя оптическая уретротомия. Пациентам основной группы сразу после уретротомии интраоперационно в спонгиозное тело вводилась Лонгидаза® 3000 МЕ



К.м.н.  
Д.В. Ергаков

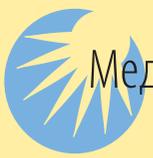
с последующим введением препарата внутримышечно. В группе сравнения препарат не вводился. В соответствии с протоколом окончательное наблюдение удалось осуществить у 40 пациентов основной группы и 45 пациентов группы сравнения. Через шесть месяцев после уретротомии была проведена оценка эффективности эндоскопического лечения стриктур уретры. В основной группе рецидив наблюдался в трех (7,5%) случаях, в группе сравнения – в семи (15,5%) (таблица). Оценка межгрупповых различий подтвердила, что применение препарата Лонгидаза® достоверно (p < 0,05) снижало вероятность рецидива в два раза при эндоскопической коррекции первичных непротяженных (< 1 см) стриктур бульбозного отдела уретры, развившихся после эндоскопических операций.

Д.В. Ергаков представил следующую схему применения терапии препа-

*Частота рецидивов при эндоскопической коррекции первичных непротяженных стриктур бульбозного отдела уретры, развившихся после эндоскопических операций на фоне применения препарата Лонгидаза®*

Лечение	Количество рецидивов	Количество пациентов	Частота рецидива, %
Внутренняя уретротомия + Лонгидаза®	3	40	7,5
Внутренняя уретротомия	7	45	15,5

<sup>12</sup> Lumen N., Hoebeke P., Willemsen P. et al. Etiology of urethral stricture disease in the 21st century // J. Urol. 2009. Vol. 182. № 3. P. 983–987.



ратом Лонгидаза® после внутренней уретротомии. В течение первого месяца Лонгидаза® назначается в/м 3000 МЕ через три дня (всего 10 инъекций), в течение второго месяца – Лонгидаза® 3000 МЕ ректальные свечи по одной свече в сутки через день (курс – 20 суппозитория). Повтор курса лечения через три, шесть и 12 месяцев. Еще одно показание для применения препарата Лонгидаза® – про-

филактика фиброза и предупреждение повторного оперативного вмешательства при лечении склероза простаты с помощью плазменной и лазерной вапоризации. В раннем послеоперационном периоде пациенту назначается противорецидивная терапия препаратом Лонгидаза® в виде ректальных свечей по схеме: Лонгидаза 3000 МЕ по одной свече раз в сутки через день (всего 20 суппозито-

риев) с повторением курса также через три, шесть и 12 месяцев. В заключение Д.В. Ергаков отметил, что применение препарата Лонгидаза® следует продолжать в течение всего срока заживления послеоперационной раны, а назначение препарата в ранние послеоперационные сроки обуславливает лучшие результаты эндоскопического лечения по сравнению с традиционной методикой.



Профессор, д.м.н.  
С.И. Гамидов

### Есть ли место ферментной терапии при мужском бесплодии?

**В** 40–50% случаев причиной бесплодного брака является мужской фактор. Среди перечисленных в рекомендациях Европейской ассоциации урологов 2014 г. причин мужского бесплодия Сафар Исраилович ГАМИДОВ, заведующий отделением андрологии и урологии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, профессор РНИМУ им. Н.И. Пирогова и Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, выделил две основные. Это инфекционно-воспалительные заболевания гениталий (варикоцеле, врожденные аномалии развития) и иммунологическое бесплодие.

На долю субклинической инфекции мужских половых органов приходится 10–20% случаев мужского бесплодия. Важно, что хронический воспалительный процесс в предстательной железе наблюдается у мужчин молодого и среднего возраста, в результате 52% мужчин с проста-

титом имеют сексуальные расстройства. Инфекция половых путей приводит к подавлению сперматогенеза за счет токсического влияния микроорганизмов. Кроме того, инфекция или воспаление могут менять состав семенной плазмы, нарушая количественный и качественный состав семенной жидкости. В результате воспаления и склероза развивается обструкция семявыносящих путей, а следствием активации иммунной системы становится иммунологическое бесплодие. Оно отмечается с частотой 5–40% у бесплодных мужчин и характеризуется появлением антиспермальных антител (АСАТ) в сперме, которые вызывают агглютинацию сперматозоидов, затрудняют прохождение сперматозоидов через цервикальный канал в матку, нарушают акросомную реакцию.

АСАТ – вырабатываемые человеческой иммунной системой белки, негативно влияющие на сперматозоиды. Они находятся в эякуляте в виде иммуноглобулинов (Ig) G и A классов. АСАТ могут также образовываться в крови, цервикальной слизи, фолликулярной и перитонеальной жидкости.

С увеличением АСАТ доля первичных нарушений репродуктивной функции растет и при IgG > 50% становится статистически значимой<sup>13</sup>. При IgG > 50% у мужчин с нормозооспермией вероятность зачатия значительно уменьшается,

составляя менее 2%, а при IgG 100% снижается до 0%.

Сегодня для лечения мужского бесплодия применяются консервативные, оперативные методы, репродуктивные вспомогательные технологии. Залогом эффективности консервативного лечения патозооспермии считается коррекция неблагоприятных факторов образа жизни, исключение профессиональных вредностей, отмена лекарственных препаратов, потенциально ухудшающих показатели спермограммы.

Для лечения субклинических инфекций и воспалительных нарушений мужских половых органов могут назначаться антибактериальные, нестероидные противовоспалительные препараты, антигистамины, антиоксиданты. В распоряжении врача есть четыре группы антибактериальных средств, которые хорошо проникают в простату: триметоприм, фторхинолоны, макролиды, тетрациклины. Однако уже имеются данные экспериментальных и клинических исследований, демонстрирующие негативное влияние фторхинолонов на сперматогенез.

Хроническое воспаление в предстательной железе постепенно приводит к замещению железистой ткани соединительной, это способствует возникновению очагов фиброза. В результате предстательная железа уплотняется, что значительно осложняет доступ антибактериаль-

<sup>13</sup> Sarapik A., Haller-Kikkatalo K., Utt M. et al. Serum anti-endometrial antibodies in infertile women – potential risk factor for implantation failure // Am. J. Reprod. Immunol. 2010. Vol. 63. № 5. P. 349–357.



# ЛОНГИДАЗА®

Бовгиалуронидаза азоксимер

**ТРОЙНОЕ  
ДЕЙСТВИЕ  
В ДЕЙСТВИИ<sup>1</sup>**

**ВОСПАЛЕНИЕ**

**ОТЕК  
ТКАНЕЙ**

**ФИБРОЗ**



Гиперплазия соединительной ткани всегда сопровождает хронический простатит и лежит в основе его проявлений.<sup>2</sup> Фиброз нарушает микроциркуляцию в тканях, снижает проникновение антибактериальных препаратов в очаг инфекции, способствует хронизации воспаления. Лонгидаза® помогает решить проблемы простатита, воздействуя на все этапы патологического процесса: воспаление, отек, фиброз.<sup>1</sup>

- СНИЖАЕТ ЧИСЛО РЕЦИДИВОВ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА **В 2,8 РАЗА<sup>3</sup>**
- ОБЕСПЕЧИВАЕТ ДЛИТЕЛЬНУЮ РЕМИССИЮ<sup>4</sup>
- УВЕЛИЧИВАЕТ КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ **НА 27,3%<sup>2</sup>**
- УСИЛИВАЕТ ДЕЙСТВИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ\* **ДО 93,1%<sup>5</sup>**

## ПОРВАВ С ФИБРОЗОМ, СНИМИТЕ ПРОБЛЕМУ ПРОСТАТИТА<sup>1-5</sup>

123022, Москва, ул. Красная Пресня, д. 22  
Тел.: +7 (495) 730-75-45. Факс.: +7 (495) 730-75-60  
e-mail: info@petrovax.ru, www.petrovax.ru,  
www.longidaza.ru. Телефон горячей линии: +7 (495) 410-66-34

\*этиологическое выздоровление (хламидии и/или микоплазмы после лечения методом ПЦР не обнаруживаются)

 **НПО  
ПЕТРОВАКС**ФАРМ  
Препараты будущего – сегодня

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лонгидаза; 2. Зайцев А.В., Ходырева Л.А., Дударева А.А., Пушкарь Д.Ю. «Современный взгляд на применение ферментных препаратов у больных хроническим простатитом». Клиническая дерматология и венерология, № 3, 2016; 3. Ходырева Л.А., Дударева, А.А., Карпов В.. Лонгидаза в комплексной терапии хронического простатита; 4. Авдошин В.П., Михайликов Т.Г., Андрюхин М.И., Ольшанская Е.В., Пульбере С.А. « Оценка эффективности лечения больных хроническим простатитом препаратом Лонгидаза 3000 МЕ». Эффективная фармакотерапия в урологии № 4, 2010; 5. Баткаев Э.А., Урпин М.В. « Совершенствование комплексной терапии хронического бактериального простатита» «Вестник постдипломного медицинского образования» № 1, 2016;

Информация для специалистов. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией. Реклама. ЛСР — 002940/07 от 01.10.2007 г., ЛС — 000764 от 07.06.2010 г.



ных препаратов к очагу воспаления. В связи с этим восстановление микроциркуляции и антисклерозирующий эффект – важнейшие задачи при лечении хронического простатита. В этой ситуации способен помочь препарат Лонгидаза® – уникальный ферментный препарат, который содержит конъюгат высокоочищенного фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем.

Гиалуронидаза – протеолитический фермент, который гидролизует гликозаминогликаны, являющиеся основным компонентом соединительной ткани. Гиалуроновая кислота теряет способность связывать воду, облегчается движение жидкости в межклеточном пространстве, уменьшаются отеки, рассасываются гематомы. Гиалуронидаза снижает вязкость матрикса соединительной ткани, увеличивает проницаемость тканевых барьеров, повышает эластичность тканей.

Лонгидаза® тормозит усиленный синтез компонентов соединительной ткани предстательной железы. Безопасность иммобилизованной гиалуронидазы оценивалась в биохимических, иммунологических, гистологических и электронно-микроскопических исследованиях. Было доказано, что гиалуронидаза не повреждает нормальную соединительную ткань, а вызывает деструкцию измененной по составу

и структуре соединительной ткани в области фиброза.

Современные принципы терапии иммунологического бесплодия основаны на достижении двух основных целей: снижение титра АСАТ < 50% за счет применения различных методов коррекции и наступление беременности в результате проведенного лечения или использования вспомогательных репродуктивных технологий. Возможности лечения иммунологического бесплодия включают контрацептивную терапию (слабый эффект), иммуносупрессивную терапию (кортикостероиды в малых дозах неэффективны, в больших дозах подавляют сперматогенез), блокирующую терапию (большие дозы андрогенов подавляют сперматогенез), эфферентную терапию (плазмаферез), инсеминацию спермой мужа (после обработки эякулята) и вспомогательные репродуктивные технологии (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку – ИКСИ). По словам профессора С.И. Гамидова, имеется хороший опыт применения препарата Лонгидаза® не только в комплексной терапии острого и хронического простатита и в период подготовки к реконструктивным операциям семявыносящих путей, но и в терапии иммунологических реакций против сперматозоидов в качестве подготовки к отмычоч-

ным тестам перед внутриматочной инсеминацией и/или экстракорпоральное оплодотворение/ИКСИ.

Опубликованы результаты исследования эффективности терапии препаратом Лонгидаза® больных хроническим простатитом категории IV с аутоиммунным мужским бесплодием<sup>14</sup>. Назначение препарата Лонгидаза® по 3000 МЕ внутримышечно два раза в неделю уже через месяц терапии привело к статистически значимому снижению уровня АСАТ до 23% для IgG и до 14,5% для IgA. Полученные в ходе исследования данные позволили авторам сделать вывод о том, что Лонгидаза® – высокоэффективное патогенетическое средство для лечения аутоиммунного мужского бесплодия на фоне хронического простатита.

Таким образом, фиброз, обусловленный хроническим воспалением в предстательной железе, может негативно сказываться на сексуальной функции и ухудшать качество спермы, ограничивая поступление антибактериальных препаратов в очаг воспаления. Благодаря уникальным свойствам конъюгированного фермента препарат Лонгидаза® оказывает выраженное противомембранное, противовоспалительное, противоотечное действие, улучшает микроциркуляцию в очаге воспаления, повышая поступление и концентрацию этиотропных лекарственных средств.

### Заключение

Лонгидаза® обладает противомембранной активностью, улучшает микроциркуляцию, увеличивает эффективность антибактериальной терапии, снижает риск осложнений и послеоперационных рецидивов стриктур.

Гиперплазия соединительной ткани (фиброз) всегда является частью патологического воспаления в простате и приводит к хронизации процесса в нижних отделах мочеполовой

системы, снижению эффективности этиотропной терапии.

Применение препарата Лонгидаза® достоверно снижает распространенность и плотность фиброзной ткани в предстательной железе и мочевом пузыре, достоверно улучшает течение и исходы заболеваний, помогает сохранять функцию простаты и мужское репродуктивное здоровье. Препарат хорошо переносится. Результаты исследований позволяют рекомендовать рутинное исполь-

зование препарата Лонгидаза® для метафилактики стриктур уретры после оперативного лечения,

Современные отечественные руководства (2017) рекомендуют включать препарат Лонгидаза® в комплексную терапию хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Как показывают клинические исследования, Лонгидаза® – патогенетически обоснованное и высокоэффективное средство в комплексном лечении бесплодия у больных хроническим бактериальным простатитом. ☺

<sup>14</sup> Почерников Д.Г., Винокуров Е.Ю., Стрельников А.И., Яковлева Л.В. Опыт лечения аутоиммунного мужского бесплодия у пациентов с хроническим простатитом категории 4 // Урология. 2014. № 6. С. 75–81.

123182, Россия, Москва,  
ул. Пехотная, д. 3, стр. 3



Тел./факс: (499) 196-10-11  
E-mail: [rosdialysis@mail.ru](mailto:rosdialysis@mail.ru)

## **РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО СООБЩАЕТ О МЕРОПРИЯТИЯХ, ПЛАНИРУЕМЫХ РДО В 2018 г.**

### **1. СМЕ-курс - ERA-EDTA «Эпидемиология ХБП»**

Планируемая дата проведения: **9–10 марта 2018 г.**

Место проведения: Россия, Москва

### **2. Научно-практическая конференция, приуроченная к Всемирному Дню Почки 2018 г.**

Планируемая дата проведения: **15 марта 2018 г.**

Место проведения: Россия, Москва

### **3. II Региональная научно-практическая конференция РДО в Южном Федеральном округе**

Планируемая дата проведения: **20–21 апреля 2018 г.**

Место проведения: Россия, Ростов-на-Дону

### **4. Конференция Северо-западного федерального округа**

Планируемая дата проведения: **7–9 июня 2018 г.**

Место проведения: Россия, Санкт-Петербург

### **5. VIII межрегиональная конференция РДО в Дальневосточном Федеральном Округе**

Планируемая дата проведения: **14–15 сентября 2018 г.**

Место проведения: Россия, Владивосток

### **6. XII Общероссийская конференция «РДО - 20 лет»**

Планируемая дата проведения: **18–19 октября 2018 г.**

Место проведения: Россия, Москва

### **7. XVII Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ курс ISN)**

Планируемая дата проведения: **20 октября 2018 г.**

Место проведения: Россия, Москва

### **8. X региональная конференция Северо-Западного федерального округа «Декабрьские встречи - 2018»**

Планируемая дата проведения: **7-8 декабря 2018 г.**

Место проведения: Россия, Санкт-Петербург, Сестрорецк

реклама

### **Контакты:**

председатель РДО Андрусёв А.М.,

тел.: (499) 196-3122; e-mail: [am\\_andrusev@mail.ru](mailto:am_andrusev@mail.ru)

ответственный секретарь РДО Водорезова А.В.,

тел./факс: (499) 196-1011; (965) 137-0352; e-mail: [rosdialysis@mail.ru](mailto:rosdialysis@mail.ru), сайт: [www.nephro.ru](http://www.nephro.ru)



# Медикаментозная терапия в урологии. Обновляя подходы

Один из симпозиумов XVII Конгресса Российского общества урологов был посвящен проблемам медикаментозного лечения и профилактики доброкачественной гиперплазии предстательной железы и связанных с ней симптомов нижних мочевыводящих путей с применением комбинированной терапии. Кроме того, были рассмотрены современные методы антимикробной терапии инфекций мочевыводящих путей и вопросы антибиотикорезистентности.



Профессор, д.м.н.  
Д.Ю. Пушкарь

Главный уролог Минздрава России и г. Москвы, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, д.м.н., профессор Дмитрий Юрьевич ПУШКАРЬ отметил, что оценке состояния пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП), обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), перенесших хирургическое вмешательство, специалисты уделяют незаслуженно мало внимания. Очевидна необходимость усовершенствования методики ведения пациентов с СНМП не только до, но и после хирургического лечения.

На сегодняшний день трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы остается золотым

## «Успешная» трансуретральная резекция простаты в РФ

стандартом в лечении ДГПЖ объемом до 80 см<sup>3</sup> и широко распространена во многих странах мира. Однако, несмотря на достижения современных высоких технологий, операция далеко не всегда приводит к блестящим результатам. Согласно современным исследованиям, полностью не удовлетворены результатами лечения 21% пациентов, а 41% пациентов с ДГПЖ не испытывает ощущения полного выздоровления. Возникновение новых расстройств мочеиспускания в послеоперационном периоде наблюдается в 24% случаев. У 20% пациентов с ДГПЖ в отдаленном послеоперационном периоде развивается хроническая венозная недостаточность нижних конечностей<sup>1</sup>. Очевидно, что результат оперативного лечения ДГПЖ определяется не только выбором метода операции, но и подходом к комплексной терапии пред- и послеоперационного ведения пациентов.

Лидирующие позиции в терапии пациентов с ДГПЖ для коррекции расстройств мочеиспускания долгое время занимала группа селективных альфа-1-адреноблокаторов. В последние годы доказана эффективность комбинированной терапии ДГПЖ альфа-1-адреноблокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы.

Далее профессор Д.Ю. Пушкарь представил результаты отечественного неинтервенционного (наблюдательного) многоцентрового проспективного исследования, задачей которого была оценка симптомов и качества жизни пациентов с СНМП на фоне ДГПЖ после ТУР простаты. Исследование охватило 15 центров в России и проводилось с мая по декабрь 2016 г. Первичной целью было определить суммарный балл симптомов по Международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostatic Symptom Score – IPSS) у пациентов, перенесших успешную ТУР предстательной железы, в сроки от 12 месяцев до трех лет после операции. В качестве вторичных целей планировалось оценить:

- изменение качества жизни у пациентов с СНМП/ДГПЖ;
- симптомы, связанные с нарушением функции накопления и опорожнения мочевого пузыря (по шкале IPSS);
- суммарный балл опросника общего состояния здоровья (The Short Form-36, SF-36);
- симптомы нарушенного мочеиспускания на момент интервью и удовлетворенность пациента хирургическим лечением;

<sup>1</sup> Верткин А.Л., Лоран О.Б., Вовк Е.И. и др. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы и ее осложнения в общемедицинской практике // Consilium Medicum. 2008. № 4. С. 14–21.



## XVII Конгресс Российского общества урологов

- медикаментозное лечение симптомов нарушенного мочеиспускания после оперативного вмешательства;
- удовлетворенность хирургическим лечением и качеством жизни в зависимости от социально-экономического статуса пациента и его образования.

В исследование включались мужчины в возрасте старше 50 лет, имеющие в анамнезе успешную (неосложненную) ТУР простаты в сроки от 12 месяцев до трех лет по поводу СНМП/ДГПЖ, готовые ответить на вопросы и заполнить опросники, а также подписать форму информированного согласия. Пациенты проходили анонимное анкетирование на приеме врача-уролога. Из розданных 1100 анкет обработке подверглась 921. Уровень удовлетворенности пациентов хирургическим лечением ДГПЖ был высок. Устойчивая взаимосвязь между

уровнем качества жизни и удовлетворенностью операцией обнаружена только в некоторых клинических центрах и превысила 40%. В остальных случаях корреляция между качеством жизни и удовлетворенностью операцией незначительна или отсутствовала. При этом отмечена субъективность и относительность оценки качества жизни. Выявлена устойчивая корреляция между суммой баллов по IPSS и удовлетворенностью от операции. В ходе опроса пациенты, даже имея расстройства мочеиспускания, были согласны с тем, что исчерпаны все возможные методы лечения симптомов ДГПЖ, и считали операцию кульминацией предложенного лечения.

У многих после операции сохранилась СНМП, однако значительная часть пациентов медикаментозного лечения не получала, а если и получала, то нередко фармакотерапия была необоснованной. При этом ан-

тимускариновые препараты занимали ничтожно малую долю от назначенных лекарственных средств (менее 10%). В большинстве случаев пациенты принимали тамсулозин. Анализ данных исследования позволил сделать вывод о необходимости тщательного сбора анамнеза (симптомов) перед операцией, формирования правильных ожиданий у пациента. При опросе пациентов после ТУР простаты следует учитывать, что изучаемый параметр «качество жизни» имеет исключительно субъективный характер. По словам профессора Д.Ю. Пушкаря, стандартизация медикаментозной коррекции СНМП после ТУР предстательной железы на сегодняшний день входит в число приоритетных задач, поскольку позволит обеспечить эффективность лечения и высокое качество жизни пациентам после оперативного вмешательства.

### Комбинированная терапия дизурии после трансуретральной резекции предстательной железы

По данным, которые привел профессор кафедры эндоскопической урологии РМАНПО, д.м.н. Алексей Георгиевич МАРТОВ, как минимум 30% пациентов после ТУР простаты предъявляют жалобы на симптомы нарушений мочеиспускания. Среди них – вялая струя мочи (10%), частое мочеиспускание, ночная поллакиурия (25–30%), болезненное мочеиспускание (10–23%), urgentное недержание мочи (до 40%)<sup>2</sup>. Наиболее частые причины СНМП после операции – инфравезикальная обструкция и нестабильность детрузора.

На базе Городской клинической больницы им. Д.Д. Плетнева с сентября 2016 г. по март 2017 г. проведено исследование с целью сравнить эффективность монотерапии и комбинированной терапии для ликвидации послеоперационной дизурии у пациентов после ТУР по поводу ДГПЖ больших размеров. В исследовании участвовали 94 пациента

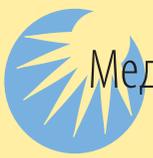
с объемом простаты более 100 см<sup>3</sup>, которые ожидали плановой ТУР простаты. После предоперационного обследования исключили 22 пациента. Критерии исключения: цистостомический дренаж, уретральный катетер, неврологические заболевания, колостома, сахарный диабет первого типа, камни мочевого пузыря, объем остаточной мочи до операции выше 150 мл, крупные дивертикулы мочевого пузыря. Оставшихся 72 пациента рандомизировали на две равные группы. В первой группе больные в течение первого месяца получали тамсулозин в дозе 0,4 мг с модифицированным высвобождением. Во второй группе пациенты в течение первого месяца принимали фиксированную комбинацию тамсулозина (0,4 мг) с солифенацином (6 мг). Через месяц проводили обследование: оценка выраженности симптомов по шкале IPSS и качества



Профессор, д.м.н.  
А.Г. Мартов

жизни (QoL), Визуальной аналоговой шкале, ультразвуковое исследование, урофлоуметрия, стандартные клинические анализы крови и мочи. Пациенты обеих групп были сопоставимы по характеристикам (IPSS, Визуальная аналоговая шкала, QoL, Q<sub>max</sub> и др.). Интра- и послеоперационные показатели больных с ДГПЖ в первой и второй группе также были сопоставимы: вес удаленной ткани (95 ± 14 и 93 ± 12 г соответственно), время операции (56 ± 10

<sup>2</sup> Kuo H.C. Analysis of the pathophysiology of lower urinary tract symptoms in patients after prostatectomy // Urol. Int. 2002. Vol. 68. № 2. P. 99–104.



и  $54 \pm 10$  минут), сроки стояния уретрального катетера ( $58 \pm 29$  и  $59 \pm 30$  часов), послеоперационный койко-день ( $3,6 \pm 1,2$  и  $3,8 \pm 1,3$ ). Известно, что одна из причин длительно непроходящей дизурии (нередко в сочетании с ночной поллакиурией и другими ирритативными симптомами) – удаленные в недостаточном объеме ткани ДППЖ, «свешивающиеся» в просвет задней уретры и нарушающие отток мочи. Основные признаки неудаленной апикальной ткани – слабая струя мочи после операции, обструктивный тип кривой либо малый объем микции, рецидивирующие острые задержки мочеиспускания в послеоперационном периоде. Глубокое повреждение шейки мочевого пузыря и капсулы простаты в процессе ТУР в послеоперационном периоде проявляется выраженной, но постепенно проходящей дизурией в сочетании с императивными позывами на мочеиспускание. В более отдаленном послеоперационном периоде также могут развиваться стриктуры уретры, склероз шейки мочевого пу-

зья и ложные рецидивы аденомы простаты. Отсрочить повторное оперативное лечение и снизить выраженность СНМП можно с помощью комбинированной медикаментозной терапии.

Схема медикаментозной терапии первой группы пациентов включала пероральный фторхинолон в течение семи дней, нестероидное противовоспалительное средство (свечи) в течение десяти дней, гемостатик до визуального эффекта, уросептики в течение одного месяца, тамсулозин с модифицированной системой высвобождения в течение одного месяца. Вторая группа пациентов принимала комбинированный препарат солифенацин (6 мг) + тамсулозин (0,4 мг). Тамсулозин – самый часто назначаемый урологами альфа-адреноблокатор, а солифенацин – специфический конкурентный ингибитор М-холинорецепторов. Следует отметить, что при терапии комбинированным препаратом «солифенацин + тамсулозин» могут возникать такие побочные эффекты, как сухость во рту и запор. Обычно

эти эффекты легкой степени тяжести и не требуют прекращения лечения. Нежелательно назначать такую комбинацию пациентам с подозрением на возможную гипотонию детрузора. Как показало исследование, комбинированный препарат «солифенацин + тамсулозин» по сравнению с тамсулозином лучше устранял ирритативные симптомы, увеличивал объем микции, устранял позывы на мочеиспускание, уменьшал ночную поллакиурию. Пациенты на комбинированной терапии через месяц лечения отметили большую удовлетворенность уровнем качества жизни. Таким образом, можно рекомендовать назначать комбинированный препарат «солифенацин + тамсулозин» в послеоперационном периоде больным, у которых до операции преобладала ирритативная симптоматика или были факторы, вызывающие ирритативную симптоматику (камни мочевого пузыря, рецидивная инфекция мочевыводящих путей, сахарный диабет). Срок терапии составляет один месяц с момента хирургического вмешательства.



Профессор, д.м.н.  
С.И. Гамидов

### Особенности диагностики и лечения мужского бесплодия при инфекционно-воспалительных заболеваниях уrogenитального тракта

По словам д.м.н., заведующего отделением андрологии и урологии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, профессора Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и РНИМУ им. Н.И. Пирогова Сафара Исраиловича ГАМИДОВА, ин-

фекционно-воспалительные заболевания уrogenитального тракта являются одной из основных причин мужского бесплодия. Бесплодие также может быть обусловлено врожденными аномалиями развития, варикоцеле, системными заболеваниями (туберкулезом, сахарным диабетом, циррозом печени), хирургическими вмешательствами по поводу гидроцеле, паховой грыжи, стриктуры уретры. Однако связано ли бесплодие с хроническим простатитом? В ряде исследований установлено, что у каждого второго пациента с хроническим простатитом отмечаются изменения показателей спермограммы. Как

показал метаанализ, хронический бактериальный простатит ассоциируется с уменьшением общего количества и количества прогрессивно подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов, а также жизнеспособности и прогрессивной подвижности сперматозоидов. Кроме того, хронический простатит статистически увеличивал риск развития антиспермальных антител в семенной плазме<sup>3</sup>. В другом метаанализе также установлена четкая корреляция между хроническим простатитом и уровнем антиспермальных антител. Эти данные свидетельствуют о том, что хронический простатит отрицатель-

<sup>3</sup> Condorelli R.A., Russo G.I., Calogero A.E. et al. Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis // J. Endocrinol. Invest. 2017. Vol. 40. № 11. P. 1209–1218.



## XVII Конгресс Российского общества урологов

но влияет на мужскую репродуктивную функцию<sup>4</sup>.

При воспалении может нарушаться проходимость семявыносящих путей. Снижение концентрации лимонной кислоты, фосфатазы, фруктозы, цинка и активности гамма-глутаминтрансферазы свидетельствует о нарушении секреторной способности простаты, концентрации фруктозы – о нарушении секреторной функции семенных пузырьков.

Докладчик отметил, что при диагностике возбудителей урогенитальной инфекции особое внимание следует уделять признакам превышения допустимых значений лейкоцитов в сперме и другим косвенным признакам воспалительного процесса. Лейкоцитоспермия – нарушение процесса развития сперматозоидов – ведет к увеличению вероятности фрагментации ДНК. Доказано, что лейкоцитов в 1 мл эякулята должно быть меньше 1 млн. Если белых кровяных телец больше, то предполагают развитие патологии – наличие воспалительного процесса в простате. Повышенное количество лейкоцитов – важный показатель воспалительных заболеваний половых органов. С увеличением лейкоцитов снижается качество спермы и уменьшается вероятность зачатия ребенка<sup>5</sup>. В то же время повышение количества лейкоцитов у пациентов с полизооспермией может быть связано с продукцией свободных радикалов, которые в свою очередь могут вызвать повреждение ДНК половых клеток и их апоптоз. Апоптотические клетки подвергаются элиминации фагоцитами без индукции воспалительной

реакции, поэтому при активации механизмов апоптоза количество лейкоцитов в сперме может возрасти, что в этом случае не является признаком инфекционного процесса и не требует антибактериальной терапии<sup>6</sup>. При стерильной лейкоцитоспермии у курящих могут отсутствовать другие признаки воспалительного процесса, кроме повышения уровня лейкоцитов в сперме. Согласно результатам исследований, антибактериальная терапия эмпирически у данной категории больных улучшает результаты спермограммы<sup>7</sup>.

В течение длительного времени представления об этиологии хронического простатита исходили из результатов культуральных исследований. Поэтому полагали, что основными возбудителями хронического простатита являются *Escherichia coli* и *Enterococcus* spp. Ситуация изменилась после внедрения методов молекулярной диагностики. Несмотря на то что *Escherichia coli* по-прежнему считается наиболее распространенным возбудителем инфекций урогенитального тракта, в ходе исследований стали обнаруживаться и другие патологические агенты. Так, микроорганизмы в секрете простаты у 1186 бесплодных мужчин были выявлены в 52% случаев. При этом у 37% пациентов с хроническим простатитом этиология была представлена хламидиями и микоплазмами<sup>8</sup>. По сравнению с бактериальным простатитом хламидийный простатит в большей степени негативно влиял на показатели спермограммы<sup>9</sup>. Частота встречаемости хламидиоза среди бесплодных мужчин достовер-

но выше, чем в общей популяции. Сегодня вопрос о роли хламидийной инфекции в развитии простатита дискуссионен, но многие эксперты считают хламидиоз этиологическим фактором хронического простатита. Хламидийная инфекция может вызвать у мужчин уретрит, эпидидимит и орхит и влиять на сперматогенез как непосредственно, так и опосредованно за счет развития простатита и орхита. Повреждая сперму, хламидийная инфекция не только ухудшает основные показатели спермограммы, но и повышает фрагментацию ДНК сперматозоидов и нарушает акросомную реакцию<sup>10</sup>. В другом исследовании была выявлена выраженная корреляция между антителами *Chlamydia trachomatis* (иммуноглобулин А) и концентрацией сперматозоидов, а также нормальными морфологическими формами.

Известно, что *Ureaplasma urealyticum* нарушает целостность мембраны сперматозоида, снижает подвижность, изменяет структуру хроматина (без влияния на показатели спермограммы). Несмотря на сохранение показателей фертильности спермы, инфицирование приводит к повреждению ДНК сперматозоидов с последующим негативным влиянием на эмбриогенез.

Таким образом, лечение хронического простатита и эрадикация всех вероятных возбудителей инфекции – необходимое условие восстановления мужской фертильности. В стандартной терапии хронического простатита применяют антибактериальные препараты, которые с различной эффективностью устраняют бак-

урология

<sup>4</sup> Jiang Y., Cui D., Du Y. et al. Association of anti-sperm antibodies with chronic prostatitis: A systematic review and meta-analysis // J. Reprod. Immunol. 2016. Vol. 118. P. 85–91.

<sup>5</sup> Le Foll N., Pont J.C., Wolf J.P. et al. Prostatitis and fertility: the biologist's point of view // Gynecol. Obstet. Fertil. 2012. Vol. 40. № 9. P. 490–493.

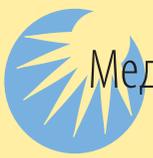
<sup>6</sup> Ricci G., Perticarari S., Fragonas E. et al. Apoptosis in human sperm: its correlation with semen quality and the presence of leukocytes // Hum. Reprod. 2002. Vol. 17. № 10. P. 2665–2672.

<sup>7</sup> Pajovic B., Pajovic L., Vukovic M. Effectiveness of antibiotic treatment in infertile patients with sterile leukocytospermia induced by tobacco use // Syst. Biol. Reprod. Med. 2017. Vol. 63. № 6. P. 391–396.

<sup>8</sup> Lin H.P., Lu H.X. Analysis of detection and antimicrobial resistance of pathogens in prostatic secretion from 1186 infertile men with chronic prostatitis // Zhonghua Nan. Ke. Xue. 2007. Vol. 13. № 7. P. 628–631.

<sup>9</sup> Mazzoli S., Cai T., Addoniso P. et al. Chlamydia trachomatis infection is related to poor semen quality in young prostatitis patients // Eur. Urol. 2010. Vol. 57. № 4. P. 708–714.

<sup>10</sup> Cunningham K.A., Beagley K.W. Male genital tract chlamydial infection: implications for pathology and infertility // Biol. Reprod. 2008. Vol. 79. № 2. P. 180–189.



териоспермию и лейкоцитоспермию. Выбор антибиотика при хроническом простатите осуществляется в зависимости от способности проникать в ткань простаты, спектра действия, создания в ткани простаты минимально подавляющих концентраций (МПК), влияния на сперматогенез.

На сегодняшний день в клинической практике используются четыре основные группы антибиотиков: триметоприм, фторхинолоны, макролиды и тетрациклины.

При хламидийной инфекции предпочтение следует отдавать препаратам группы макролидов и доксициклину. По данным литературы, по соотношению концентрации антибиотиков в ткани простаты джозамицин и доксициклин имеют преимущество. Они значительно превосходят фторхинолоны по соотношению «тканевая концентрация/МПК<sub>90</sub>» (в отношении *Chlamydia trachomatis*). Джозамицин и доксициклин благодаря высокой концент-

рации в ткани простаты обеспечивают высокую эффективность терапии обострений хронического простатита. Джозамицин значительно превосходит другие антимикробные препараты в отношении генитальных микоплазм *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*<sup>11</sup>.

Назначение препаратов тетрациклинового ряда улучшает показатели спермограммы и увеличивает шансы наступления естественной беременности на фоне лечения. Так, лечение доксициклином позволяет восстановить параметры, отражающие нормальную структуру генетического материала сперматозоидов. Показано, что эмпирическая терапия доксициклином бесплодных мужчин увеличивает вероятность наступления беременности в 2,4 раза. Прием доксициклина 200 мг/сут в течение 20 дней обеспечил 100%-ную эрадикацию микроорганизмов и достоверный прирост подвижных сперматозоидов.

У 44% мужчин нормализовалась спермограмма, а у 20% – зафиксировано значительное улучшение ее показателей<sup>12</sup>. В исследовании продемонстрировано улучшение подвижности сперматозоидов при их культивировании в среде, содержащей джозамицин.

Подводя итог выступлению, профессор С.И. Гамидов подчеркнул, что инфекция – потенциально излечимая причина мужского бесплодия. В свою очередь рост антибиотикорезистентности диктует необходимость правильной диагностики и терапии пациентов с урогенитальными инфекциями. Поэтому при подозрении на инфекции мужских половых путей следует проводить культуральное исследование спермы и ПЦР-диагностику. Адекватная антибактериальная терапия улучшает показатели спермограммы у бесплодных мужчин с хроническим простатитом и увеличивает шансы наступления зачатия.



Профессор, д.м.н.  
К.Л. Локишин

Заведующий отделением урологии клинического госпиталя «Лапино», д.м.н. Константин Леонидович ЛОКШИН рассказал о современных подходах к лечению больных с инфекциями нижних мочевыводящих путей (ИНМП). Неосложненная инфекция нижних

### Пациент-ориентированный подход в терапии инфекций нижних мочевыводящих путей

мочевых путей, или острый цистит, представляет собой гнойно-воспалительное заболевание слизистой мочевого пузыря и является наиболее распространенной формой инфекции мочевыводящей системы. Часто после первичного острого эпизода цистит переходит в хроническую форму и рецидивирует время от времени. Как свидетельствует статистика, 10–20% женщин страдают от рецидивирующих ИНМП<sup>13</sup>. У 50% пациенток рецидивы цистита возникают более трех раз в год. Если цель лечения острого цистита – эрадикация возбудителей инфекции, то рецидивирующего цистита – предотвращение рецидива и продление безрецидивного периода, а значит, улучшение качества жизни пациентки.

Эксперты по изучению урогенитальных инфекций разработали классификацию ORENUC, которая подразумевает индивидуализацию любого диагноза мочевой инфекции. Она позволяет оценить имеющиеся у конкретного больного факторы риска развития осложнений (экстраурогенитальные заболевания, сопутствующие нефропатии, урологические преходящие факторы риска и т.д.) и в зависимости от этого назначить лечение. Среди факторов, переводящих инфекцию в разряд осложненных: катетер или дренаж в мочевых путях, объем остаточной мочи более 100 мл, пластика мочевыводящих путей, например с использованием сегмента подвздошной кишки, в пери-

<sup>11</sup> Kouegnigan Rerambiah L., Ndong J.C., Medzegue S. et al. Genital Mycoplasma infections and their resistance phenotypes in an African setting // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2015. Vol. 34. № 6. P. 1087–1090.

<sup>12</sup> Aparicio N.J., Muchnik G., Levalle O. et al. The effect of a treatment with doxycycline on semen of asthenozoospermic patients with T-mycoplasma genital infection // Andrologia. 1980. Vol. 12. № 6. P. 521–524.

<sup>13</sup> Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // Am. J. Med. 2002. Vol. 113. Suppl. 1A. P. 5S–13S.



## XVII Конгресс Российского общества урологов

и послеоперационном периоде, коморбидные заболевания (почечная недостаточность, сахарный диабет, иммунодепрессия). Кроме того, об осложненной инфекции свидетельствуют продолжительность симптомов на момент консультации более семи дней и неэффективность адекватной антибиотикотерапии более 72 часов.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, диагноз острого цистита устанавливают на основании клинических симптомов и данных анализа мочи. Кроме того, для подбора оптимальной терапии чрезвычайно важно знать анамнез: прием антибиотиков за последние три месяца, сопутствующие заболевания, манипуляции на мочевыводящих путях, госпитализация, пребывание в домах престарелых. Для исключения как анатомических осложняющих факторов, так и патологических выделений из влагалища необходимо провести физикальное обследование, включая осмотр на гинекологическом кресле.

Рекомендации по антибиотикотерапии острого неосложненного цистита с течением времени претерпели некоторые изменения. Так, согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации урологов, препаратом выбора в терапии неосложненных ИНМП является фосфомицин. Антибиотики широкого спектра действия цефалоспорины рассматриваются как альтернативные препараты, назначение которых целесообразно при неэффективности средств первой линии терапии. При устойчивости *Escherichia coli* менее 20% рекомендовано применение триметоприма, триметоприма/сульфаметоксазола. Отдельным группам пациентов показан амоксициллин клавуланат. Рекомендовано ограничить использование фторхинолонов в связи с возможностью развития побочных эффектов те-

рапии и селекцией резистентности микрофлоры к антибиотикам. Управление по санитарному надзору над качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) постановило, что терапия фторхинолонами допустима только в тех случаях, когда не остается других альтернатив антибактериальной терапии при остром бактериальном синусите, обострении хронического бронхита, неосложненных урологических инфекциях, поскольку риск серьезных побочных эффектов может перевесить потенциальную пользу для этих больных.

В последние годы выросла распространенность уропатогенных штаммов микроорганизмов, устойчивых к широко используемому в настоящее время антибактериальным препаратам. Учитывая наибольшую этиологическую значимость *Escherichia coli* в структуре ИНМП во всех изучаемых популяциях пациентов, для практики в первую очередь важно знать уровень устойчивости к антибиотикам именно этого возбудителя. Согласно российскому исследованию ДАРМИС<sup>14</sup>, из пероральных препаратов наибольшей активностью в отношении всех *Escherichia coli* обладали фосфомицин, нитрофурантоин и цефтибутен. Высокую активность показал фуразидин. Однако отметим, что широкое применение фосфомицина приводит к росту резистентной к нему *Escherichia coli*. В отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* наибольшей активностью (для более 90% штаммов) среди пероральных препаратов обладал только фосфомицин. Нитрофурантоин и цефтибутен были менее активны.

Результаты исследования активности антибактериальных препаратов в отношении основных возбудителей неосложненного цистита 2016 г.

демонстрируют, что цефалоспорины остаются наиболее эффективными препаратами. Чувствительность четырех основных возбудителей цистита (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*) к цефиксиму составляет 91–100%<sup>15</sup>.

В течение последних 15 лет сразу несколько исследований подтвердили тот факт, что уропатогенная *Escherichia coli* в некоторых случаях способна формировать покоящиеся, невирулентные внутриклеточные резервуары, проникая вглубь слизистой мочевого пузыря. Невирулентные и нереплицирующиеся бактерии могут сохранять жизнеспособность в течение месяцев, активироваться при благоприятных условиях, обеспечивая рецидив ИНМП. Таким образом, инфекции мочевыводящих путей могут быть более инвазивными и склонными к хронизации, чем считалось ранее.

Диагноз рецидивирующей ИНМП устанавливается на основании посева мочи. Лечение назначается не эмпирически, а на основании результатов бактериологического исследования, с учетом вероятных характеристик уропатогенов и фармакокинетики препарата, а также тщательного анализа анамнеза пациента. При этом следует учитывать эпидемиологию региона, наличие осложнений ИНМП, прием антибиотиков ранее, тяжелый интеркуррентный фон, пребывание или работу в стационаре.

Таким образом, адекватная антибиотикотерапия и своевременная коррекция факторов риска – основа успешного лечения ИНМП. Лечение инфекций мочевыводящих путей преследует такие цели, как быстрое исчезновение клинических проявлений заболевания, избавление от возбудителя и профилактика рецидива. 🌐

<sup>14</sup> Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. Т. 14. № 4. С. 280–302.

<sup>15</sup> Kresken M., Körber-Irrgang B., Biedenbach D.J. et al. Comparative in vitro activity of oral antimicrobial agents against Enterobacteriaceae from patients with community-acquired urinary tract infections in three European countries // Clin. Microbiol. Infect. 2016. Vol. 22. № 1. P. 63.e1–63.e5.

Урология



# Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов

**22-23 мая 2018 года**

Москва, Здание Правительства Москвы  
(Новый Арбат, дом 36)

- Научная тематика **Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной»** будет охватывать все основные разделы внутренних болезней, вопросы диагностики, лечения и профилактики наиболее значимых заболеваний. Участники форума смогут услышать лекции и задать вопросы ведущим отечественным специалистам в разных областях внутренней медицины, посетить выставку фармацевтических компаний и специализированных СМИ.
- **Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной»** – первое в своем роде научное мероприятие, где новое поколение врачей осознает, почему комплексный подход в лечении пациента является движущей силой современной медицины.
- Вопросы лечения полиморбидных пациентов особенно важны для практикующего врача-терапевта.
- В рамках **Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной»** пройдет Всероссийская конференция молодых терапевтов, которая организуется для начинающих спикеров, чтобы дать им «большую» трибуну для выступлений.
- Ключевым вопросом в решении целого ряда проблем, связанных с мультиморбидным пациентом, является подготовка и образование молодого специалиста.
- В рамках конференции состоятся:  
**Конкурс на лучший клинический случай**  
**Конкурс на лучшую научную работу**

Подробнее на сайте [www.mt.rnmot.ru](http://www.mt.rnmot.ru)

#### Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1  
телефон: +7 (495) 518-26-70  
электронная почта: mail@interforum.pro  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

18+ Реклама

#### Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон: +7 (495) 722-64-20  
электронная почта: mail@interforum.pro  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)



# ДЕТСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ – ОСНОВА ЗДОРОВЬЯ НАЦИИ

ПЕРВЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ  
КОНГРЕСС

[www.detskaya-reabilitasiya.ru](http://www.detskaya-reabilitasiya.ru)

# 6-7

апреля  
2018

## ОРГАНИЗАТОРЫ



АССОЦИАЦИЯ  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



Национальная ассоциация  
экспертов по проблемам  
детского церебрального паралича  
и сопряженных заболеваний



# НОВАЯ ЭРА ДОЛГОГО СЕКСА



Подробная информация-на [ДОЛГО.РФ](http://ДОЛГО.РФ)

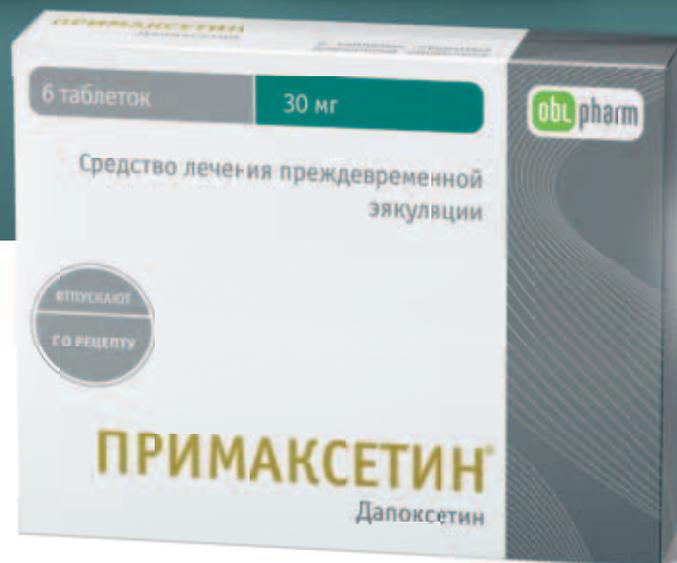
- Увеличивает продолжительность полового акта до 3 раз<sup>1</sup>
- Без синдрома отмены<sup>2</sup>
- Прием по необходимости 1 раз в сутки<sup>2</sup>

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<sup>1</sup> McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM et al. (2011). Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. The Journal of Sexual Medicine 8: 524-39.

<sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Примаксетин® АО «ФП «Оболенское», Россия, Московская область, пос. Оболенск. Тел: [4967] 36-01-07. Регистрационное Удостоверение ЛП-003857 от 27.09.2016.

реклама



obc pharm