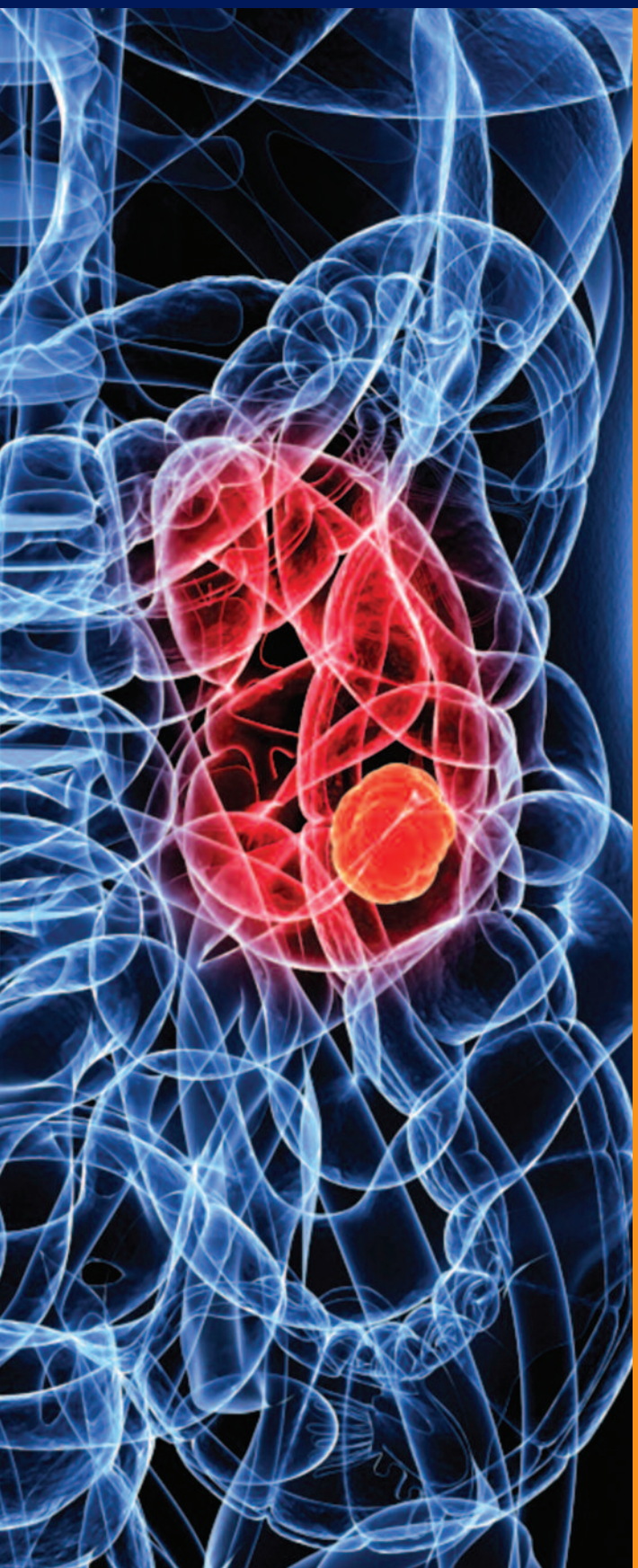
№7 | том 16 | 2014

ISSN2075-1753

CONSILIUM MEDICUM [УРОЛОГИЯ/НЕФРОЛОГИЯ]

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Роботизированные технологии в урологии

Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема

Альтернативные технологии в лечении эректильной дисфункции

Современный взгляд на профилактику рецидивов инфекций нижних мочевых путей

Медикаментозная терапия:
- мужских сексуальных и репродуктивных расстройств
- неосложненных инфекций мочевых путей

Пути повышения эффективности и безопасности медикаментозного лечения эректильной дисфункции

MEDIAMEDICA

№7, том 16, 2014 г.

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати.
Рег. номер: ПИ № ФС77-43299
Общий тираж 55 тыс. экз.

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2014 г.

Научное производственно-практическое издание. Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускается без размещения знака информационной продукции.

объединённая редакция

Телефон/факс: +7 (499) 500–38–83
E-mail: or@hpmp.ru

Медицинский директор:
Б.А. Филимонов
Исполнительный директор:
Э.А. Батова
Научные редакторы:
А.В. Шухова (руководитель отдела), М.Б. Капелович, Е.В. Наумова, Д.А. Катаев
Арт-директор:
Э.А. Шадзевский

MEDIAMEDICA

«МедиаМедика»

Адрес: 115054, Москва, Жуков проезд, стр. 19
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон/факс: +7(495) 926-2983
E-mail: media@con-med.ru
Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:
Т.Л. Скоробогат
tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:
Н.А. Зуева
nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:
Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:
Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Баринова

Менеджер по работе с подписчиками:
Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)
E-mail: subscribe@con-med.ru

Редакционный совет

Аллергология и иммунология
Н.И. Ильина
Е.С. Феденко
Р.М. Хаитов

Ангиология
В.Ю. Богачев
И.А. Золотухин
В.М. Кошкин
А.В. Покровский
Ю.М. Стойко

Анестезиология и интенсивная терапия
А.В. Бутров
Б.Р. Гельфанд
И.В. Молчанов
В.А. Руднов
А.И. Салтанов
Л.Е. Цыпин
Е.М. Шифман

Внутренние болезни
О.М. Драпкина
Л.Б. Лазебник
А.Л. Сыркин

Гастроэнтерология и гепатология
Ю.В. Васильев
В.Т. Ивашкин
А.В. Калинин
И.В. Маев
О.Н. Минушкин
М.Ю. Надинская
А.И. Парфенов
С.Д. Подымова
П.Л. Щербаков

Гематология
А.Г. Румянцев

Гериатрия
Л.И. Дворецкий
Ю.В. Конев

Гинекология
И.В. Кузнецова
А.Д. Макацария
В.Н. Прилепская
В.Н. Серов
В.П. Сметник

Дерматология и венерология
В.И. Кисина
Н.Г. Кочергин
Ю.К. Скрипкин
С.М. Федоров
А.А. Халдин

Инфекции и антимикробная терапия
Н.В. Белобородова
В.Б. Белобородов
И.И. Деревянко
С.В. Сидоренко
С.В. Яковлев

Кардиология
Ю.Н. Беленков
Ю.А. Бунин
М.А. Гуревич
А.И. Мартынов
О.Д. Остроумова
Б.А. Сидоренко
С.Н. Терещенко
И.Е. Чазова
Е.В. Шляхто

Клиническая фармакология
Ю.Б. Белоусов
А.Л. Верткин
Т.Е. Морозова
Е.А. Ушкалова
Е.В. Ших

Неврология и нейрохирургия
А.Н. Бойко
О.В. Воробьева
Е.И. Гусев
И.В. Дамулин
Т.Л. Демина
П.Р. Камчатнов
В.В. Крылов
О.С. Левин
Л.Б. Лихтерман
В.И. Скворцова
А.И. Федин
Н.Н. Яхно

Неотложная помощь
Б.М. Блохин

Нефрология
Л.В. Козловская
Н.А. Мухин

Онкология
А.М. Гарин
И.В. Поддубная

Оториноларингология
М.Р. Богомильский
С.Я. Косяков
А.И. Крюков
А.С. Лопатин
А.Ю. Овчинников

Педиатрия и детская хирургия
А.А. Баранов
Н.Н. Ваганов
Н.А. Геппе
О.В. Зайцева
И.Н. Захарова
Ю.Ф. Исаков
Н.А. Коровина
В.А. Ревякина
Г.А. Самсыгина
В.К. Таточенко
В.Ф. Учайкин

Профессиональные болезни
С.А. Бабанов
В.В. Косарев

Психиатрия и наркология
Ю.А. Александровский
Н.Н. Иванец
А.Б. Смулевич

Пульмонология
С.Н. Авдеев
А.С. Белевский
А.А. Визель
М.М. Илькович
Н.П. Княжеская
В.Е. Ноников
С.И. Овчаренко
А.И. Синопальников
А.Г. Чучалин

Ревматология
Н.В. Бунчук
Е.Л. Насонов
Н.А. Шостак

Стоматология и челюстно-лицевая хирургия
И.М. Макеева
Е.А. Скатова

Урология
Ю.Г. Аляев
Л.М. Гориловский
К.И. Забиров
О.Б. Лоран
Д.Ю. Пушкарь
М.Ф. Трапезникова

Фтизиатрия
С.Е. Борисов
В.Ю. Мишин
Е.И. Шмелев

Хирургия
М.Д. Дибиров
А.И. Кириенко
В.П. Кочуков
В.С. Савельев

Эндокринология
Ан.А. Александров
А.С. Аметов
И.И. Дедов
И.Ю. Демидова
Г.А. Мельниченко
Е.А. Трошина
В.В. Фадеев
М.В. Шестакова

Содержание

ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ

Роботизированные технологии в урологии

А.В.Говоров, А.О.Васильев, К.Б.Колонтарев, Д.Ю.Пушкарь 5

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

α_1-Адреноблокаторы в лечении хронического простатита и связанных с ним нарушений фертильности

Л.Г.Спивак 8

ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Индивидуальное дозирование ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа как путь повышения эффективности и безопасности медикаментозного лечения эректильной дисфункции

М.В.Пчелинцев 11

Рентгенэндоваскулярная окклюзия вен простатического сплетения – новая альтернативная технология в лечении веногенной эректильной дисфункции

Д.Г.Курбатов, А.Е.Лепетухин, С.А.Дубский, И.И.Ситкин 16

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Гиперактивный мочевой пузырь: эффективное лечение

В.В.Борисов 22

Антимикробная терапия неосложненных инфекций мочевых путей

Л.А.Синякова, И.В.Косова 29

Тадалафил в лечении симптомов со стороны нижних мочевых путей: обзор литературы и существующей клинической практики в России

А.В.Говоров, Г.Р.Касян, А.О.Васильев, Д.Ю.Пушкарь 33

Антиоксидативная терапия мужских сексуальных и репродуктивных расстройств (клиническая лекция)

В.В.Борисов 41

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРЫ

Современный взгляд на профилактику рецидивов инфекций нижних мочевых путей

Л.А.Синякова 47

ВОПРОСЫ НЕФРОЛОГИИ

Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии

М.Ю.Швецов 51

Роботизированные технологии в урологии

А.В.Говоров, А.О.Васильев, К.Б.Колонтарев, Д.Ю.Пушкарь
Кафедра урологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. За последние три десятилетия частота выявления РПЖ увеличилась в несколько раз. Популяризация программ скрининга рака простаты и ранняя постановка диагноза обусловили широкое распространение позадилонной радикальной простатэктомии (РПЭ) и последующее совершенствование техники ее выполнения при помощи вначале лапароскопических, а позже – роботизированных технологий. Широкое применение роботических хирургических систем в урологии обусловлено тенденцией перехода от органоуносящих операций к оперативным вмешательствам, направленным на сохранение и восстановление функции. Роботизированная технология обладает всеми преимуществами малоинвазивных методик и превосходит широко использующиеся лапароскопические методики. В России на сегодняшний день установлена 21 роботическая система da Vinci. На кафедре урологии МГМСУ роботическая программа осуществляется с 2008 г. За это время выполнено около 1 тыс. РПЭ с использованием хирургических роботических систем da Vinci S/Si. Результаты оперативных вмешательств отличаются в лучшую сторону от таковых при открытых операциях.

Ежегодно РПЖ диагностируется более чем в 500 тыс. случаев, что соответствует примерно 1/10 от всех онкологических заболеваний у мужчин [1].

Популяризация скрининговых программ привела к «омоложению» РПЖ за счет диагностирования заболевания у мужчин молодого возраста и выявления ранних форм заболевания. Данный факт позволил предлагать пациентам различные методы лечения локализованных форм РПЖ, в частности РПЭ [2]. Позадилонная РПЭ из открытого доступа (ОРП), предложенная T.Millin в 1945 г. и модифицированная P.Walsh и соавт. в 1980 г., на протяжении длительного времени являлась «золотым стандартом» лечения клинически локализованных форм РПЖ [3, 4]. За последние десятилетия благодаря прогрессивному развитию минимально инвазивных технологий в медицине взгляды урологов изменились в пользу применения робот-ассистированной техники выполнения РПЭ [5, 6]. Доля применения роботической технологии с течением времени также неуклонно растет. По данным изготовителя роботической хирургической системы da Vinci (Intuitive Surgical, Саннивейл, Калифорния), в настоящее время около 90% всех РПЭ в США выполняются роботически [7].

Материалы и методы

Хирургическая система da Vinci состоит из трех компонентов: консоли хирурга, тележки пациента и стойки оборудования. Консоль хирурга является панелью управления всей системы и местом работы оператора, осуществляющего управление тремя инструментами-манипуляторами и камерой тележки пациента при помощи двух джойстиков и ножных педалей. Движения рук хирурга полностью копируются джойстиками и передаются на манипуляторы, нивелируя тремор и обеспечивая возможность прецизионной диссекции. Ножные педали обеспечивают активацию процесса коагуляции (система оснащена как монополярным, так и биполярным типом коагуляции), переключение между рабочими манипуляторами и камерой, а также фокусировку оптической системы.

В период с ноября 2008 по июнь 2014 г. в клинике урологии МГМСУ РПЭ с использованием роботической установки da Vinci S/Si выполнена 975 пациентам. В этой статье мы приводим статистические данные первых 500 случаев выполнения радикальной робот-ассистированной простатэктомии (РАРПЭ).

Средний возраст всех пациентов составил 66 (48–78) лет, средний уровень общего простатического специфического антигена крови – 6,2 (2,8–18,3) нг/мл, объем предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования – 48 (23 – 122) см^3. Средний показатель индекса массы тела – 26,4 (23,8–37,9).

Результаты

В нашей серии у 367 (73,4%) пациентов операция была выполнена по нервосберегающей методике. Средняя продолжительность госпитализации составила 8 (3–21) дней, средний срок удаления уретрального катетера – 7-е (6–21-е) сутки после операции. Среднее время оперативного вмешательства – 167 (97–295) мин. Средняя степень кровопотери – 180 (35–1950) мл. За время проведения данной работы переход к открытой операции (конверсия) потребовался в 5 (1%) случаях. Все конверсии были выполнены на начальном этапе нашей серии, в числе первых операций при наличии минимального опыта. Гемотрансфузии потребовались у 12 (2,4%) пациентов во время операции и/или в ближайшем послеоперационном периоде. В одном случае в ходе операции при выделении предстательной железы был поврежден мочевой пузырь, что потребовало наложения двухрядного шва на дефект стенки. Иных интраоперационных осложнений, а также осложнений, обусловленных продолжительностью наркоза и длительным нахождением пациента в положении Тренделенбурга, нами отмечено не было. Еще в двух случаях на 2-е сутки после выполнения РАРПЭ диагностирован гемоперитонеум, что потребовало выполнения лапаротомии и в одном случае – спленэктомии. При патоморфологическом исследовании позитивный хирургический край (ПХК) был выявлен в 85 (17%) случаях. Стадия pT2 выявлена у 287 (57,4%) пациентов, pT3 – у 213 (42,6%) больных; сумма баллов по Глисону составила 6 (3+3), 7 (3+4) и 7 (4+3), а также 8–10 (4+4, 4+5, 5+4, 5+5) у 174 (34,8%), 300 (60%) и 26 (5,2%) больных соответственно. В нашей серии спустя 3 мес после оперативного лечения 416 (83,2%) пациентов удерживали мочу, спустя 6 мес данный показатель составил 455 (91%) пациентов. Наличие способности к эрекции спустя год после оперативного лечения отмечали 219 (43,8%) пациентов. Мы сравнили наши данные с данными мировой литературы. Полученный нами показатель наличия положительного хирургического края, составивший 17%, также является сравнимым, а в некоторых случаях и превосходит аналогичные показатели, опубликованные зарубежными учеными [2–6]. Среднее время длительности оперативного вмешательства в нашей серии составило 167 (97–295) мин, что сравнимо с данными зарубежных авторов (в среднем 130–250 мин).

Обсуждение

Для оценки эффективности РАРПЭ нами были проанализированы периоперационные показатели (степень кровопотери, длительность операции и пребыва-

ния в стационаре, осложнения), проведен анализ онкологических (хирургический край, отсутствие биохимического рецидива, необходимость в проведении дополнительного лечения) и функциональных результатов (сексуальная функция, удержание мочи) в работах, описывающих сравнение роботизированной техники удаления предстательной железы с открытой методикой.

Результаты ранее проведенных работ указывают на меньшую степень кровопотери при РАРПЭ по сравнению с ОРП, что может быть объяснено наличием пневмоперитонеума и улучшенной визуализацией, позволяющей идентифицировать кровеносные сосуды мелкого калибра и проводить более тщательный гемостаз. Степень кровопотери составила 50–200 мл в группах РАРПЭ по сравнению с 450–1200 мл при использовании ОРП. Необходимость в проведении гемотрансфузии была значительно ниже при использовании роботической техники по сравнению с ОРП (0–5,1% против 3–65% соответственно) [8, 9].

Среднее время оперативного лечения по данным проанализированных исследований составило 205–318 мин при выполнении РПЭ и 174–330 мин при использовании роботической техники [10, 11]. На время операции влияют такие факторы, как опыт и индивидуальные особенности техники каждого специалиста, анатомические особенности расположения простаты, а также особенности организации работы операционного блока. Во всех работах, оценивающих продолжительность госпитализации, пациенты после РАРПЭ находились в стационаре значимо меньшее количество дней по сравнению с аналогичным показателем после ОРП (1,6–8 дней против 2,5–17 дней соответственно) [12, 13].

Общие показатели частоты встречаемости осложнений при выполнении РАРПЭ и ОРП составили 8–40% и 4,8–37% соответственно [14–16]. S.Carlsson и соавт., проанализировав результаты выполнения РПЭ у 1738 пациентов, пришли к выводу, что выполнение ОРП сопровождалось большей частотой возникновения таких осложнений, как травма прямой кишки, тромбоэмболия легочной артерии, пневмония и развитие раневой инфекции, при сравнении с группой роботической РПЭ [14]. Значение показателя общей частоты развития осложнений составило 15,7% у пациентов, перенесших РАРПЭ, и 22,8% в группе больных, перенесших ОРП. Напротив, G.Di Pierro и соавт. в своем исследовании [17] не отметили значимого различия в частоте развития осложнений в группах РАРПЭ и ОРП (40% против 37%, p=0,653). В своем исследовании J.Hu и соавт. [18] сравнили частоту возникновения осложнений в первые 30 дней послеоперационного периода, развитие стриктур анастомоза в период с 31 по 365-й день после операции, функциональные результаты и необходимость в проведении дополнительных методов лечения РПЖ у пациентов после перенесенных РАРПЭ и ОРП. Частота развития осложнений в первый месяц после оперативного лечения достоверно не отличалась в 2 группах (РАРПЭ – 22,2% и ОРП – 23,2%, p=0,58). Также авторы отметили меньшую частоту развития респираторных и общих хирургических осложнений (4,3% против 6,6%) и большую частоту возникновения гастроинтестинальных осложнений (4,7% против 2,1%) у пациентов группы РАРПЭ по сравнению с пациентами группы ОРП.

Как следует из проанализированных работ, пациенты после перенесенной роботической РПЭ с меньшей долей вероятности страдают стриктурой уретро-шеечного анастомоза по сравнению с пациентами, перенесшими открытую операцию (0,2–28,7% против 2,6–29,3% соответственно). Авторы считают, что на вероятность развития данного осложнения влияют многочисленные факторы, такие как недостаточное сопоставление слизистой оболочки шейки мочевого пузыря и уретры, недостаточность анастомоза, ишемия шейки мочевого пузыря и плохая визуализация места наложения анастомоза. При этом становится очевидным, что благодаря превосходной визуализации роботическая технология позволяет выполнить уретро-шеечный анастомоз качественнее, что, несомненно, ведет к меньшей частоте возникновения стриктур. К тому же техника наложения анастомоза при РАРПЭ позволяет свести к минимуму возможность развития его несостоятельности.

Наличие ПХК является известным фактором риска развития рецидива заболевания [19]. Сторонники роботической хирургии говорят о более качественном онкологическом контроле при выполнении РАРПЭ благодаря улучшенной 3D-визуализации, что особенно ярко проявляется при апикальной диссекции. Проведенные ранее исследования предоставили противоречивые данные, говорящие в основном об отсутствии достоверной разницы в частоте наличия ПХК при сравнении результатов выполнения РАРПЭ и ОРП [20].

Показатель отсутствия биохимического рецидива был оценен авторами четырех проанализированных нами исследований и составил 83,5–92,2% в группе РАРПЭ и 84–92,4% в группе ОРП. Период наблюдения при этом составил от 1 до 3 лет [13, 17, 21, 22]. Достоверное различие между исследуемыми показателями разных групп не было отмечено в трех из четырех описываемых работ.

W.Lowrance и соавт. [15] и J.Hu и соавт. [18] сообщили об отсутствии достоверного различия в показателе необходимости дополнительного лечения РПЖ в группах РАРПЭ и ОРП. W.Choi и соавт. [23] сообщили о значимом снижении исследуемого показателя при выполнении оперативного лечения хирургами, обладающими большим опытом выполнения РПЭ. При этом выбор техники операции не оказывал влияния на необходимость в проведении дополнительного лечения РПЖ.

Сохранение сексуальной функции у пациентов после перенесенной РПЭ является одной из важнейших задач сохранения качества жизни. Достаточное количество работ посвящено попыткам сравнить показатели сексуальной функции. При этом результаты неоднозначны и резко противоречивы [20, 24]. По данным проанализированных нами исследований, сексуальная функция была сохранена у 26–62,8% пациентов в группе ОРП и у 55–70% пациентов, перенесших РАРПЭ спустя 12 мес наблюдения [25–28].

Проанализированные исследования указывают на способность к удержанию мочи в 79–93,7% случаев в группе ОРП и в 74–97% случаев в группе РАРПЭ спустя год наблюдения [26–28]. J.Hu и соавт. [18] сообщили о повышенном в 1,3 раза риске развития недержания мочи у пациентов в группе ОРП, тогда как восстановление способности к удержанию мочи быстрее происходит у пациентов после перенесенной РАРПЭ [10]. По мнению целого ряда авторов, достоверное различие в показателях удержания мочи между группами ОРП и РАРПЭ отсутствует [13, 17, 25].

Более того, в опубликованной E.Mayer и соавт. [29] работе, посвященной анализу первого опыта выполнения РАРПЭ в Великобритании, авторы сообщают о среднем времени операции, составляющем 369 мин. Очевидным является факт зависимости времени оперативного вмешательства от длительности периода обучения. До настоящего времени остается спорным вопрос о необходимом количестве выполненных оперативных вмешательств для завершения периода обучения. Ряд авторов сообщают о необходимости выполнения по крайней мере 20 операций [29].

Заключение

В настоящее время роботизированные технологии занимают ведущие позиции в хирургии и урологии,

превосходя уже широко использующиеся лапароскопические методики. РАРПЭ – наиболее популярная роботическая операция во всем мире. Роботическая РПЭ становится «золотым стандартом» лечения локализованного РПЖ, вытесняя открытую операцию. По сравнению с РПЭ робот-ассистированная техника выполнения РПЭ обладает преимуществами в таких показателях, как степень кровопотери, частота трансфузии и продолжительность пребывания в стационаре. Многочисленные работы по изучению и анализу выполнения РАРПЭ позволяют выделить преимущества роботической хирургии с точки зрения доказательной медицины.

В настоящее время в клинике урологии МГМСУ накоплен наибольший в России опыт хирургического лечения РПЖ. Следует отметить, что кроме лечения рака простаты роботическая техника используется в лечении опухолей почек, мочевого пузыря, мочекаменной болезни, а также при пластических операциях на мочеточниках и при пролапсе гениталий.

Статья публикуется при поддержке Российского научного фонда.

Номер проекта 14-15-01120.

Литература

1. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. Eur J Cancer 2013. pii: S0959-8049(13)00842-3. Doi: 10.1016/j.ejca.2013.09.002. [Epub ahead of print].

2. Cooperberg MR, Lubeck DP, Mehta SS et al. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). J Urol 2003; 170: 21–5; discussion 26–7.

3. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol 1982; 128: 492–7.

4. Millin T. Retropubic prostatectomy: a new extravesical technique report on 20 cases. 1945. J Urol 2002; 167: 976–9; discussion 980.

5. Mottet N (chair), Bastian PJ, Bellmunt J et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. 2014; p. 57–67.

6. Menon M, Tewari A, Peabody JO. Vattikuti Institute prostatectomy, a technique of robotic radical prostatectomy for management of localized carcinoma of the prostate: experience of over 1100 cases. Urol Clin North Am 2004; 31: 701–17.

7. Intuitive Surgical®, Inc., intuitivesurgical.com. 2010. Annual Report.

8. Gainsburg DM, Wax D, Reich DL et al. Intraoperative management of robotic-assisted versus open radical prostatectomy. J Soc Laparoend 2010; 14: 1–5.

9. Kordan Y, Barocas DA, Altamar HO et al. Comparison of transfusion requirements between open and robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. Br J Urol Int 2010; 106: 1036–40.

10. Rocco B, Matei DV, Melegari S et al. Robotic vs open prostatectomy in a laparoscopically naive centre: a matched-pair analysis. Br J Urol Int 2009; 104: 991–5.

11. Truesdale MD, Lee DJ, Cheetham PJ et al. Assessment of lymph node yield after pelvic lymph node dissection in men with prostate cancer: a comparison between robot-assisted radical prostatectomy and open radical prostatectomy in the modern era. J Endourol 2010; 24: 1055–60.

12. Bolenz C, Gupta A, Hotze T et al. Cost comparison of robotic, laparoscopic, and open radical prostatectomy for prostate cancer. Eur Urol 2010; 57: 453–8.

13. Lo KL, Ng CF, Lam CN et al. Short-term outcome of patients with robot-assisted versus open radical prostatectomy: for localised carcinoma of prostate. Hong Kong Med J 2010; 16: 31–5.

14. Carlsson S, Nilsson AE, Schumacher MC et al. Surgery-related complications in 1253 robot-assisted and 485 open retropubic radical prostatectomies at the Karolinska University Hospital, Sweden. J Urol 2010; 75: 1092–7.

15. Lowrance WT, Elkin EB, Jacks LM et al. Comparative effectiveness of prostate cancer surgical treatments: a population based analysis of postoperative outcomes. J Urol 2010; 183: 1366–72.

16. Ficarra V, Novara G, Fracalanza S et al. A prospective, non-randomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy in one European institution. Br J Urol Int 2009; 104: 534–9.

17. Di Pierro GB, Baumeister P, Stucki P et al. A prospective trial comparing consecutive series of open retropubic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a centre with a limited caseload. Eur Urol 2011; 59 (1): 1–6.

18. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR et al. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. J Am Med Assoc 2009; 302: 1557–64.

19. Pfitzenmaier J, Pahernik S, Tremmel T et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? Br J Urol Int 2008; 102: 1413–8.

20. Ficarra V, Novara G, Artibani W et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol 2009; 55: 1037–63.

21. Krambeck AE, DiMarco DS, Rangel LJ et al. Radical prostatec- tomy for prostatic adenocarcinoma: a matched comparison of open retropubic and robot-assisted techniques. Br J Urol Int 2009; 103: 448–53.

22. Barocas DA, Salem S, Kordan Y et al. Robotic assisted laparoscopic prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer: comparison of short-term biochemical recurrence-free survival. J Urol 2010; 183: 990–6.

23. Choi WW, Gu X, Lipsitz SR et al. The effect of minimally invasive and open radical prostatectomy surgeon volume. Urol Oncol 2012; 30 (5): 569–76.

24. Coelho RF, Rocco B, Patel MB et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. J Endourol 2010; 24: 2003–15.

25. Malcolm JB, Fabrizio MD, Barone BB et al. Quality of life after open or robotic prostatectomy, cryoablation or brachytherapy for localized prostate cancer. J Urol 2010; 183: 1822–8.

26. Thorsteinsdottir T et al. LAPPRO: a prospective multicentre comparative study of robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy for prostate cancer. Scand J Urol Nephrol 2011; 45 (2): 102–12. Epub 2010 Nov 29.

27. Wilson T, Torrey R. Open versus robotic-assisted radical prostatectomy: which is better? Curr Opin Urol 2011; 21 (3): 200–5.

28. Kim SC et al. Factors determining functional outcomes after radical prostatectomy: robot-assisted versus retropubic. Eur Urol 2011; 60 (3): 413–9.

29. Meyer EK, Winkler MH, Aggarwal R et al. Robotic prostatectomy: the first UK experience. Int J Med Robot 2006; 2 (4): 321–8.

α_1-Адреноблокаторы в лечении хронического простатита и связанных с ним нарушений фертильности

Л.Г.Спивак
ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

Достоверная диагностика и патогенетически обоснованное лечение хронического простатита является крайне актуальным ввиду распространенности этого заболевания. Воспаление предстательной железы – наиболее частое урологическое заболевание среди мужчин репродуктивного возраста (Н.А.Лопаткин, 2004). Несмотря на крайне высокую встречаемость хронического простатита, отношение к нему как заболеванию, не представляющему угрозы жизни больного, длительное время оставляло воспаление простаты в тени гиперплазии и рака предстательной железы (П.А.Щеплев, 2004). Однако влияние простатита на качество жизни пациентов, большинство из которых находятся в самом трудоспособном возрасте, заставляет пересмотреть наши взгляды на данную проблему (О.Б.Лоран и соавт., 2004). Что же касается вопросов репродуктивной функции мужчин, необходимо отметить, что, по данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время более чем в 1/2 случаев причиной бесплодия является нарушение качества спермы, и данные изменения зачастую связаны с воспалением предстательной железы (Е.Е.Брагина, 2002; О.Л.Тиктинский, 1990; D.Gubin и соавт., 1998).

Несмотря на имеющиеся в настоящее время успехи и опыт применения разных лекарственных препаратов, многие аспекты медикаментозной терапии хронического простатита остаются спорными и малоизученными. Назначение терапии без учета клинических проявлений заболевания, выраженности функциональных и органических изменений предстательной железы и мочевого пузыря может явиться причиной неэффективного лечения. Актуальным также остается изучение безопасности лечения и сроков безрецидивного течения.

Дизайн исследования

В связи с изложенным сотрудниками отдела клинических исследований лекарственных препаратов и диагностических тестов было проведено инициативное исследование эффективности и безопасности применения α_1-адреноблокаторов (α_1-АБ) у пациентов с хроническим простатитом и связанными с ним нарушениями фертильности. В исследовании приняли участие 758 пациентов, обратившихся в урологическую клинику ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», а также ряд поликлиник Московской области и Москвы, являющихся базами, которые имеют разрешение на проведение клинических исследований. С целью систематизации данных обследования и результатов лечения мы разработали дизайн клинического исследования согласно принципам добросовестной клинической практики. Отбор больных в исследование был осуществлен с использованием критериев включения и исключения, которые позволили нам сформировать достаточно однородные группы. Длительность лечебного периода составляла 6 мес с последующим наблюдательным периодом в течение не менее 3 мес. Пациенты принимали разные α_1-АБ, так как известно, что примерно все препараты этой группы обладают одинаковой эффективностью. Однако в связи с тем, что наилучшей переносимостью обладает α_1-АБ тамсулозин в форме таблеток с контролируемым высвобождением, большая часть пациентов принимали α_1-АБ Омник Окас. Результаты рандомизированного исследования III фазы показали, что при приеме данного препарата, по сравнению с традиционным тамсулозином в капсулах, частота нарушений эякуляции уменьшалась почти на 40%–1,9% против 3,1% соответственно (C.Chapple и соавт., 2005). Данные различия в переносимости препаратов представляются весьма актуальными для пациентов с хроническим простатитом. В рамках нашего исследования все препараты применялись в стандартных дозировках. Пациентам проводилось комплексное обследование, включавшее физикальные, лабораторные, уродинамические, ультразвуковые и другие диагностические методы.

Средний возраст больных составил 37,5±8,2 года (от 20 до 60 лет). Основную группу обследованных пациентов составили мужчины в возрасте от 30 до 40 лет. Исходно пациенты распределялись по группам исходя из категории простатита.

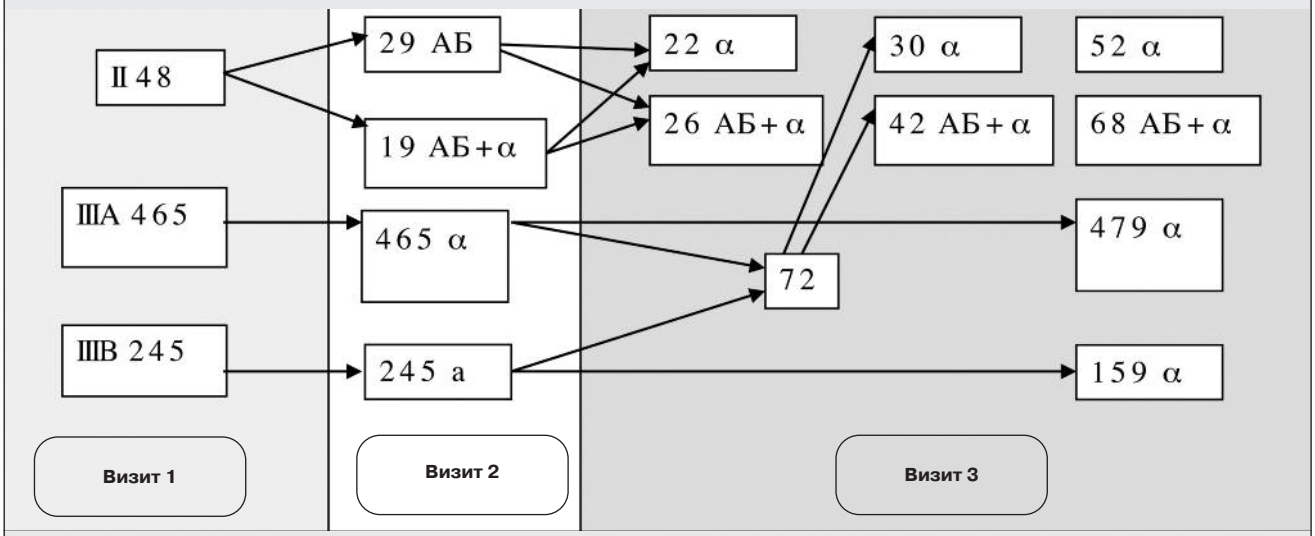
Виды медикаментозного лечения

Медикаментозная терапия на протяжении всего периода наблюдения проводилась 758 пациентам. Применялись следующие виды медикаментозного лечения (рис. 1): терапия α_1-АБ – 729 пациентам в начале лечения и всем пациентам, начиная с 3-го месяца лечебного периода исследования; антибактериальными препаратами (исходя из чувствительности микроорганизмов) – 48 пациентам в начале лечения и 68 – начиная с 3-го месяца. Согласно рандомизации 29 пациентов с простатитом II категории получали монотерапию антибиотиками, а 19 – комбинированную терапию. При выявлении роста микрофлоры антибактериальная терапия была повторно назначена пациентам со II категорией простатита, установленной в начале исследования. У 7 пациентов из группы, принимавшей только антибиотики, и у 15 – из группы, получавшей комбинированную терапию, в результате обследования на визите 3 не было выявлено роста микроорганизмов. Этим больным не назначались антибактериальные препараты повторно. Монотерапия α_1-АБ проводилась также у части пациентов (30 человек), у которых при обследовании на визите 3 был выявлен рост микроорганизмов. Остальным пациентам (42 человека) с выявленным на визите 3 бактериальным хроническим простатитом назначалась комбинированная терапия.

Патогенез хронического простатита

Результатом проведенных нами исследований стало следующее представление о патогенезе хронического простатита. Пусковым моментом в патогенезе простатита является повышение тонуса гладких мышц за счет увеличения активности α_1-адренорецепторов. Следствие этого – повышение давления в уретре и возникновение турбулентного тока мочи, что и обусловлива-

Рис. 1. Изменение числа больных и вида терапии в зависимости от изменения категории простатита.



Примечание: **48** – число пациентов, **АБ+α** – комбинированная терапия, **α** – монотерапия α_1-АБ, **АБ** – монотерапия антибиотиками, **Визит 1** – номер визита.

ет интрапростатический рефлюкс и попадание мочи из уретры по протокам в предстательную железу. Непосредственно в связи с интрапростатическим рефлюксом, а также ввиду воспалительного процесса, им обусловленного, в предстательной железе происходит повышение внутрипростатического давления. Увеличение давления в протоках приводит к нарушению дренирования, застою секрета и отеку, что, в свою очередь, приводит к активации каскада арахидоновой кислоты. С одной стороны, все описанные процессы ведут к ишемии, а с другой стороны, сама ишемия ткани предстательной железы в еще большей степени усугубляет воспаление в ней. Также увеличение активности α_1-адренорецепторов приводит к нарушению дренирования, застою и отеку простаты и нарастанию ишемии ввиду спазма сосудов. А воспалительный процесс, в свою очередь, влияет на активность α_1-адренорецепторов, замыкая круг, в котором тесно переплетены причинно-следственные связи (рис. 2).

Далее в статье мы продемонстрируем некоторые результаты субъективных и объективных методов обследования наших больных и поделимся рядом выводов, которые извлекли, проведя исследование.

Одним из ключевых аспектов эффективности лечения пациентов с хроническим простатитом является изменение субъективной оценки своего состояния по данным анкетирования.

Наибольшие изменения произошли в группе симптомов, характеризующих боль и дискомфорт (опросник NIH-CPSI). К концу лечебного периода не было ни одного пациента с выраженной симптоматикой хронического простатита. Умеренную симптоматику отмечали 85 (11,2%) пациентов, 673 (88,8%) – слабовыраженную (рис. 3). Сходные результаты получены по данным опросника IPSS и качества жизни – практически все пациенты отметили легкую симптоматику по окончании лечебного периода (рис. 4).

По данным допплерографии у всех пациентов до лечения отмечалось диффузное обеднение сосудистого рисунка, особенно выраженное в патологически измененных областях. Застой в предстательной железе приводил к развитию отека и ее ущемлению в собственной капсуле. Гипоксия, вызываемая сдавливанием паренхимы, создает благоприятные условия для воспалительного процесса в органе и обусловливает возникновение болевых ощущений у пациента. Несмотря на представленное общепринятое объяснение роли конгестивного фактора в возникновении и поддержании воспалительного процесса, до появления допплерографического исследования доказательства носили косвенный характер. Также не было и подтверждений улучшения кровотока в предстательной железе при использовании α_1-АБ. Допплерография показала улучшение параметров кровотока в простате у больных хрониче-

Рис. 2. Представление о патогенезе хронического простатита.

Рис. 3. Влияние терапии α_1-АБ в ходе исследования на разные группы симптомов хронического простатита (опросник NIH-CPSI).

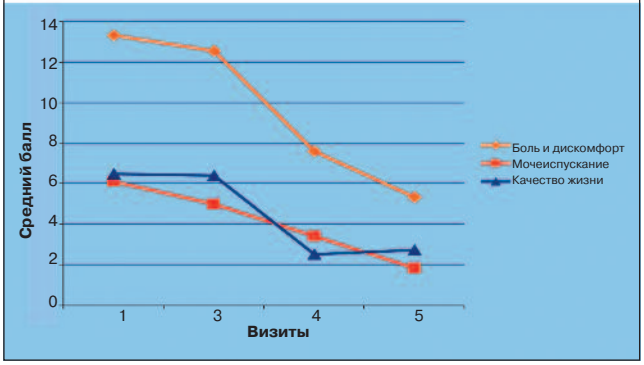
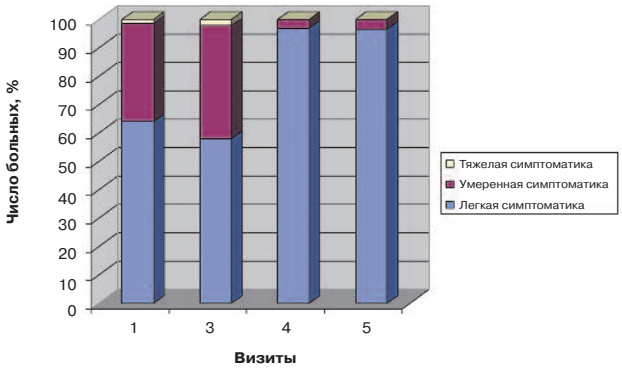


Рис. 4. Изменение степени выраженности симптомов заболеваний простаты (по шкале IPSS) у больных хроническим простатитом в ходе терапии α_1-АБ.



ским простатитом, применявших α_1-АБ. По результатам суммарной оценки показателей кровотока артерий и вен предстательной железы на фоне терапии α_1-АБ отмечены нормализация показателей периферического сопротивления (в первую очередь индекса резистентности), повышение максимальных скоростей кровотока артерий и вен, что является подтверждением улучшения кровоснабжения и уменьшения ишемии органа.

По данным семиологического обследования в ходе терапии пациентов, страдающих хроническим простатитом и связанными с ним нарушениями фертильности, произошло увеличение количества живых сперматозоидов на 7,5%, подвижных форм – 15,6%, а морфологически нормальных – 7,6%. Также произошла нормализация агглютинации.

Электронная микроскопия эякулята больных хроническим простатитом выявила патологические изменения в ультраструктуре сперматозоидов: гиперпродукцию ядерных мембран и дефекты митохондрий. Терапия α_1-АБ позволила в 2 раза улучшить данные показатели. Устранение воспаления привело к увеличению качественно нормальных форм сперматозоидов. На ультраструктурном уровне это выражалось в нормализации строения ядерных мембран, матрикса и крист митохондрий, следствием чего явились улучшение подвижности сперматозоидов и увеличение количества живых форм.

Оценка безопасности показала, что ни у одного пациента не было клинически значимых изменений в общем и биохимическом анализе крови как исходно, так и на протяжении всего исследования. Суммарно на всех визитах отмечены нежелательные явления у 47 (6,2%) пациентов. Степень их выраженности в основном была незначительная либо умеренная, а очевидная или возможная связь с исследуемым препаратом была менее чем в 1/2 случаев.

Многие пациенты после окончания исследования продолжали наблюдаться не менее 3 мес (максимально – 5 лет). Применение α_1-АБ у пациентов с хроническим простатитом в течение 6 мес привело к длительному безрецидивному течению заболевания, и данное состояние мы назвали постальфаблокаторным эффектом.

В заключение хотелось бы резюмировать результаты нашего исследования, которое продемонстрировало, что применение α_1-АБ, в частности препарата Омник Окас, в терапии хронического простатита и связанных с ним нарушений фертильности способствует уменьшению выраженности симптоматики заболевания, улучшению качества жизни, кровообращения в простате и фертильности. Включение в терапию хронического простатита α_1-АБ позволяет сократить время лечения и курсовые дозы лекарственных веществ, в частности антибактериальных препаратов.

Список литературы

1. Лопаткин НА. Современные принципы диагностики и лечения хронического простатита. Предисловие. Материалы пленума Правления Российского общества урологов. Саратов, 2004; с. 2.
2. Щеплев ПА. Простатит. М., 2004.
3. Брагина ЕЕ., Абдумаликов РА. Руководство по сперматологии. М., 2002.
4. Тиктинский ОЛ., Михайличенко ВВ. Андрология. СПб.: Медиа Пресс, 1999.
5. Gubin DA, Dmochowski R, Kutteh WH. Multivariant analysis of men from infertile couples with and without antisperm antibodies. Am J Reprod Immunol 1998; 39: 157–60.
6. Chapple CR et al. Tamsulosin Oral Controlled Absorption System(OCAS) in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia (LUTS/BPH): Efficacy and Tolerability in a Placebo and Active Comparator Controlled Phase 3a Study. Eur Urol Suppl 2005; 4: 33–44.

Индивидуальное дозирование ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа как путь повышения эффективности и безопасности медикаментозного лечения эректильной дисфункции

М.В.Пчелинцев
ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России

На сегодняшний день эректильная дисфункция (ЭД) является весьма распространенной патологией, которая характеризуется неспособностью мужчины достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворения сексуальной активности [28]. По данным известного Массачусетского исследования по изучению проблем старения у мужчин (Massachusetts Mate Aging Study), у 52% мужчин старше 40 лет развивается ЭД различной степени выраженности, причем с возрастом распространенность этой патологии увеличивается и достигает 67% к 70 годам [16, 20]. Аналогичные тенденции констатированы в других эпидемиологических исследованиях проблемы ЭД [27]. Сегодня не вызывает сомнений, что ЭД часто может служить предиктором различных соматических заболеваний, в первую очередь артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза коронарных и мозговых артерий, сахарного диабета (СД). Часто при обследовании пациентов, обратившихся к врачу по поводу ЭД, эти заболевания выявляются у них впервые. С другой стороны, у многих пациентов, страдающих ЭД, выявлена сердечно-сосудистая патология, имеются ожирение, метаболический синдром, СД. Механизмы развития ЭД связаны с нарушениями в парасимпатической нервной системе, высвобождении оксида азота, эндотелиальнорелаксирующего фактора и с уменьшением содержания циклического гуанозинмонофосфата, который метаболизируется через фосфодиэстеразу 5-го типа (ФДЭ-5), а также эйкозаноидов и/или чувствительности к ним рецепторов. Определенная роль придается и оксидативному стрессу [17, 18]. Эти патогенетические механизмы типичны для сердечно-сосудистых заболеваний и СД и обусловливают общность их патогенеза и патогенеза ЭД [1–3, 6, 34]. Многие пациенты, обращающиеся к врачу в связи с развитием ЭД, принимают различные препараты для лечения АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероза и других имеющихся у них заболеваний.

В настоящее время общепризнан факт, что оптимальным способом лечения ЭД является назначение пациентам препаратов из группы ингибиторов ФДЭ-5 (ИФДЭ-5). В 1998 г. на фармацевтическом рынке появился 1-й препарат этой группы – силденафил, а затем и другие ИФДЭ-5. После силденафила в 2002–2003 гг. были зарегистрированы еще 2 препарата, относящиеся к группе ИФДЭ-5, – тадалафил и варденафил. Этот класс препаратов отличают высокая эффективность, достигающая 80% и более, хорошая переносимость, удобство применения. Все представители группы ИФДЭ-5 имеют одинаковый механизм действия. Проведено большое количество клинических исследований, в ходе которых были изучены эффективность и безопасность ИФДЭ. Они продемонстрировали эффективность силденафила, варденафила и тадалафила по сравнению с плацебо, что нашло отражение в систематических обзорах и метаанализах [7, 9, 25]. В то же время проведенные к настоящему времени клинические исследования не выявили значительных различий в эффективности и безопасности препаратов группы в эквивалентных дозах [35]. Однако выявлена достаточно четкая зависимость выраженности как терапевтических, так и побочных эффектов препаратов от дозы, что требует индивидуализации дозирования препаратов группы для достижения баланса эффективности и безопасности [30]. Именно этого врач пытается достичь в повседневной практике лечения ЭД, назначая ИФДЭ-5. Решение данной задачи требует подбора индивидуальной дозы ИФДЭ-5 для конкретного пациента. При этом на размер индивидуальной суточной дозы может влиять достаточно большое количество факторов, которые должны оцениваться врачом при сборе анамнеза и специализированных методах обследования (заполнение опросников, лабораторные и инструментальные исследования). К факторам, которые могут повлиять на величину дозы ИФДЭ-5, можно отнести: этиологию и тяжесть течения ЭД; медикаментозную терапию, которую получает пациент по поводу сопутствующих ЭД заболеваний, возраст пациента; патологию и снижение функциональной активности элиминирующих органов (печени и почек). По данным Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, большинству пациентов (примерно в 45% случаев) врачами назначается средняя доза силденафила – 50 мг/сут или эквивалентные дозы других ИФДЭ-5. Более высокие (75 и 100 мг) и низкие (25 мг) дозы силденафила назначаются примерно в 15% случаев каждая. Несомненно, что более высокие суточные дозы силденафила (75 и 100 мг) или других ИФДЭ-5 требуются пациентам в случае тяжелого течения ЭД. Так, высокую дозу силденафила и других ИФДЭ-5 обычно назначают пациентам с СД, у которых поставлен диагноз ЭД, а также пациентам с другими причинами органической ЭД, течение которой расценивается врачом как тяжелое [2–4]. Обычно таким пациентам в сутки назначают 100 мг силденафила или 20 мг варденафила или тадалафила. Важным фактором, который может вызвать необходимость изменения дозы ИФДЭ-5, является негативное влияние ряда лекарственных препаратов на эректильную функцию, а также лекарственные взаимодействия ИФДЭ-5 с группами лекарств, принимаемых пациентом по тем или иным показаниям. В этом контексте врачом при выборе дозы ИФДЭ-5 должны принимать-

ся во внимание и оцениваться 2 основных вида взаимодействия между лекарствами: фармакодинамическое и фармакокинетическое.

При фармакодинамическом взаимодействии эффекты ИФДЭ-5 и другого лекарства, которое принимает пациент по тем или иным показаниям, могут усиливаться или ослабляться за счет синергизма или антагонизма фармакологического действия. Как отмечалось выше, пациенты с ЭД часто страдают АГ, ИБС, СД. Для лечения АГ врачи терапевты и кардиологи назначают достаточно широкий круг препаратов – β- (β-АБ) и α-адреноблокаторы (α-АБ), блокаторы кальциевых каналов (БКК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), тиазидные диуретики. α-АБ также являются наиболее часто назначаемыми препаратами при доброкачественной гиперплазии предстательной железы с целью улучшения уродинамики у пациентов. β-АБ, БКК наряду с органическими нитратами и статинами активно применяются для лечения ИБС. Применение лекарственных средств может негативно сказываться на эректильной функции пациента, усугублять выраженность или даже быть причиной ЭД в 25% случаев [29, 33]. Клиническими признаками медикаментозной ЭД считают относительно быстрое начало, временную связь с приемом препарата, отрицательно влияющего на различные звенья полового акта, и уменьшение выраженности ЭД или полное ее исчезновение после отмены препарата. Из лекарств, применяемых для лечения АГ, наиболее часто возникновение ЭД отмечено при приеме антигипертензивных средств центрального действия (клонидин), тиазидных диуретиков и β-АБ [10, 26, 32]. Применяемые для лечения нарушений липидного обмена фибраты (гемфиброзил) и симвастатин также могут приводить к развитию ЭД [14, 15]. D.Ko и соавт. [23] провели метаанализ и оценили безопасность применения β-АБ при АГ и ИБС. Было показано, что применение препаратов этой группы связано со статистически значимым риском возникновения ЭД. β-АБ первых поколений чаще вызывали ЭД, чем современные препараты. По данным L.Prisant [31], сочетанное применение бисопролола в дозе 2,5–10 мг/сут и гидрохлортиазида в дозе 6,25 мг/сут не провоцирует развитие ЭД. В то же время многие антигипертензивные средства не вызывают ЭД. Так, в рандомизированном двойном слепом с перекрестным дизайном исследовании [11] на фоне приема БРА валсартана отмечена даже тенденция к повышению сексуальной активности мужчин. Аналогичные данные для лозартана получены J.Llisterri и соавт. [24]. Многоцентровое контролируемое исследование LIFE, включавшее около 10 тыс. пациентов в возрасте 50–80 лет, не выявило негативного влияния лозартана на сексуальную функцию мужчин. На Европейской конференции по артериальной гипертензии в 2003 г. в Милане было констатировано, что применение БРА достоверно уменьшает изменения кавернозной ткани, развивающиеся при АГ. Считается, что БКК также не ухудшают половую функцию у мужчин. Таким образом, у пациентов с ЭД и АГ целесообразно выбирать такое антигипертензивное лечение, которое было бы не только высокоэффективным в плане снижения артериального давления (АД), но и не ухудшало бы эректильную функцию. У этого контингента больных лучше не использовать тиазидные диуретики и неселективные β-АБ, а отдавать предпочтение антагонистам кальция, ИАПФ, которые не оказывают существенного влияния на половую сферу [8, 19], или БРА, которые могут даже несколько повышать сексуальную активность мужчин [10]. При необходимости назначения β-АБ (у больных АГ, ИБС, нарушениями сердечного ритма) целесообразно применять современные высокоселективные препараты. В случае же, когда применение тиазидов и/или «классических», неселективных β-АБ пациенту с ЭД необходимо в силу тех или иных обстоятельств, ему может понадобиться более высокая доза ИФДЭ-5 для достижения клинического успеха терапии ЭД. Помимо препаратов для лечения кардиологической патологии негативное влияние на эректильную функцию могут оказывать ингибиторы моноаминооксидазы и трициклические антидепрессанты [29], бензодиазепины и селективные блокаторы обратного захвата рецепторов серотонина. Они способствуют снижению либидо, развитию проблем с эякуляцией [5]. Циметидин, дигоксин, метоклопрамид, анаболические стероиды могут ухудшать эректильную функцию, вызывая супрессию продукции андрогенов [12].

Таким образом, развитие ЭД при применении препаратов из этих групп пациентом может потребовать модификации проводимой терапии. При невозможности это сделать, у таких пациентов при лечении ЭД могут быть назначены дозы ИФДЭ, превышающие средние суточные.

У больных с ИБС, имеющих нормальный уровень АД или тенденцию к гипотензии, следует учитывать, что ИФДЭ-5, в частности силденафил, могут снижать АД за счет системного сосудорасширяющего действия [13, 21]. Данное взаимодействие может приводить к нежелательным гипотензивным реакциям у пациентов. Например, нужно соблюдать осторожность при сочетанном назначении силденафила и амлодипина. В этой ситуации целесообразно начинать лечение ЭД с меньших доз ИФДЭ-5. Усиление гипотензивного эффекта отмечено при сочетании ИФДЭ-5 и α-АБ доксазозина, используемого для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и АГ. При применении силденафила одновременно с доксазозином силденафил целесообразно назначать в дозе 25 мг. При назначении доз 50, 75 и 100 мг рекомендуется соблюдать 4-часовой интервал между приемом доксазозина и приемом силденафила. Варденафил также рекомендуют применять спустя 4–6 ч после приема доксазозина. Одновременное назначение тадалафила и доксазозина приводит к достоверному снижению АД. В отличие от доксазозина, сочетание тадалафила и других ИФДЭ-5 с тамсулозином не вызывает значимой гипотензии. Из-за развивающейся тяжелой гипотензии прием ИФДЭ-5 противопоказан пациентам, получающим органические нитраты. Это связано с выраженным взаимно потенцирующим гипотензивным действием нитратов и ИФДЭ-5 [36]. Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца, если пациенты с загрудинными болями принимают силденафил или варденафил, то нитраты нельзя использовать в течение 24 ч после приема этих препаратов. Сочетанный прием тадалафила и нитратов также приводит к развитию выраженной артериальной гипотензии [22]. Учитывая высокую продолжительность действия тадалафила, нитраты можно применять не ранее чем через 48 ч после приема этого препарата. При развитии приступа стенокардии на фоне терапии ИФДЭ-5 прием нитроглицерина противопоказан.

Фармакокинетическое взаимодействие ИФДЭ-5 с препаратами из других групп наиболее часто реализуется на уровне метаболизма в системе окислительных ферментов цитохромов Р-450. Это определяется фармакокинетикой силденафила, варденафила, тадалафила, основной метаболизм которых происходит в печени при участии ферментов – цитохромов (табл. 1).

Существуют лекарственные средства, которые увеличивают метаболическую активность цитохромов (индукторы). Соответственно, если пациент принимает препарат – индуктор цитохромов и одновременно с ним ИФДЭ-5, то интенсивность и скорость метаболизма ИФДЭ-5 будет увеличиваться, а длительность и выраженность фармакологического эффекта – умень-

Таблица 1. Пути метаболизма и выведения ИФДЭ-5

Параметр	Силденафил	Тадалафил	Варденафил
Путь метаболизма	В печени с участием CYP3A4 (основной путь), CYP2C9 (дополнительный путь)	В печени с участием CYP3A4	В печени с участием CYP3A4 (основной путь), CYP3A5 и CYP2C (дополнительный путь)
Пути выведения препарата через кишечник/почки, %	В виде неактивных метаболитов 80/15	В виде неактивных метаболитов 61/36	В виде неактивных метаболитов 92/5

шаться. То есть, например, средняя суточная доза силденафила 50 мг будет оказывать фармакодинамический эффект, соответствующий дозе 37,5 или 25 мг. Естественно, что выраженность лечебного эффекта как силденафила, так и других ИФДЭ-5 у такого пациента с ЭД будет меньшая. К препаратам – индукторам фермента CYP3A4 относятся карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал (барбитураты), силимарин, препараты зверобоя, урсодезоксихолевая кислота, рифампицин, рифабутин. Эти лекарства наиболее часто применяются при лечении эпилепсии и других судорожных синдромов, патологии печени и желчевыводящих путей (жировой гепатоз, желчнокаменная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей). Рифампицин и рифабутин сегодня назначают в схемах лечения туберкулеза. При сочетанном приеме ИФДЭ-5 и этих препаратов для достижения улучшения эректильной функции могут потребоваться высокие суточные дозы ИФДЭ-5.

Напротив, если имеются факторы, замедляющие метаболизм ИФДЭ-5 в печени или выведение их из организма с мочой, выраженность и продолжительность действия принятой дозы ИФДЭ-5 будет увеличиваться. Это приводит как к усилению терапевтического эффекта, так и к возможному развитию нежелательных явлений от применения этих препаратов. Внутрипеченочный метаболизм ИФДЭ-5 замедляется при циррозах печени, сопровождающихся развитием печеночной недостаточности, выраженность которой оценивается по Чайлд–Пью (Child–Pugh). При классе А и В печеночной недостаточности по Чайлд–Пью рекомендуется прием силденафила в дозе 25 мг, тадалафила – 5–10 мг, варденафила – 5 мг. Аналогичные суточные дозы препаратов применяются у мужчин старше 65 лет, у которых также существенно снижается интенсивность внутрипеченочного метаболизма ИФДЭ-5. Метаболизм ИФДЭ-5 в печени замедляется в рамках их фармакокинетического лекарственного взаимодействия с препаратами – ингибиторами фермента CYP3A4. Наиболее клинически значимое угнетающее действие на CYP3A4 оказывают препараты для лечения ВИЧ (ингибиторы протеазы ВИЧ): ритонавир, саквинавир, индинавир, атазанавир, макролидные антибиотики (эритромицин, кларитромицин), противогрибковые препараты из группы азолов (кетоконазол, итраконазол). Также вещества, ингибирующие активность CYP3A4, содержатся в соке грейпфрута и помело (табл. 2).

Макролидные антибиотики, в частности кларитромицин, сегодня широко используются для лечения респираторных кокковых инфекций, инфекций дыхательных путей и органов малого таза, вызванных внутриклеточными возбудителями (хламидиями, микоплазмами и т.п.), а также в схемах эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и хронических гастритах. Блокаторы медленных кальциевых каналов являются базовыми лекарственными средствами для лечения ИБС, АГ и нарушений ритма сердца. Следовательно, лечение препаратами этих групп получают достаточно широкие контингенты пациентов, которые могут страдать ЭД и нуждаться в назначении ИФДЭ-5. При сочетанном применении ИФДЭ-5 с ингибиторами фермента CYP3A4 рекомендуется использование меньших суточных доз. Силденафил должен назначаться в дозе не более 25 мг/сут. При сочетанном применении варденафила или тадалафила с ингибиторами протеазы ВИЧ, которые являются наиболее сильными ингибиторами CYP3A4, дозы 2,5 мг варденафила или 10 мг тадалафила назначаются 1 раз в 72 ч (один раз в 3 сут).

Снижение дозы ИФДЭ-5 рекомендовано при наличии у пациентов выраженной почечной недостаточности с клиренсом креатинина менее 50 мл в минуту и особенно менее 30 мл в минуту. Силденафил таким пациентам назначают в дозе не более 25 мг/сут, а тадалафил – 5 мг/сут или не более 10 мг каждые 48 ч (2 сут).

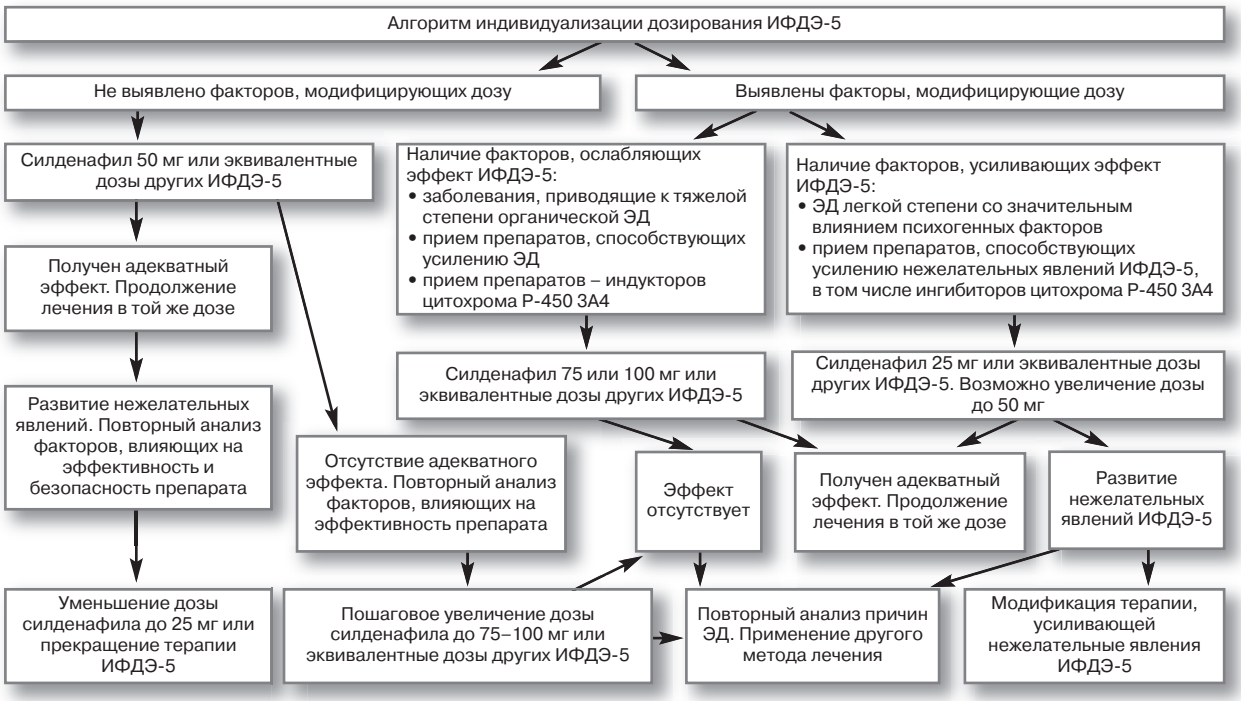
Практическое назначение пациенту с ЭД индивидуальной дозы ИФДЭ-5 возможно осуществить при наличии таблеток, содержащих различные дозировки препаратов. Такие формы в России зарегистрированы для силденафила (таблетки по 25, 50 и 100 мг), варденафила (таблетки по 5, 10 и 20 мг), тадалафила (таблетки по 5 и 20 мг). При постепенном подборе индивидуальной дозы пациенту часто назначают таблетки с наименьшими дозами ИФДЭ-5. Затем могут быть назначены таблетки, содержащие большие дозы препаратов. Деление таблеток, содержащих высокую дозу ИФДЭ-5, на 2 или 4 равные части большинством производителей не предусмотрено и даже запрещено инструкцией по медицинскому применению. Таблетки ИФДЭ-5 имеют кислотозащитную оболочку, и у них отсутствует делительная борозда. В 2013 г. российским пациентам стал доступен новый силденафил, Торнетис®, производимый компанией «Сандоз».

Отличительной особенностью Торнетиса является технология изготовления его таблетки. В отличие от оригинального силденафила и большинства других препаратов из группы ИФДЭ-5, Торнетис® представляет собой делимую таблетку, изготовленную с использованием сплит-технологии. При необходимо-

Таблица 2. Сильные, умеренные и слабые ингибиторы CYP3A4

Изофермент цитохрома Р-450	Сильные ингибиторы	Умеренные ингибиторы	Слабые ингибиторы
CYP3A4	Ингибиторы протеаз ВИЧ: • *атазанавир* • *индинавир* • *ритонавир* • *саквинавир*	Блокаторы медленных кальциевых каналов: • *верапамил* • *дилтиазем*	H_2-гистаминоблокаторы: • *циметидин* • *ранитидин*
	Противогрибковые средства (азолы): • *итраконазол* • *кетоконазол*	Противогрибковые средства (азолы): • *флуконазол*	
	Антибиотики-макролиды: • *кларитромицин*	Антибиотики-макролиды: • *эритромицин*	
		Сок грейпфрута и помело	

Выбор режима дозирования.



сти таблетка Торнетиса, содержащая 100 мг препарата, нажатием пальца легко разделяется на 4 равные части по 25 мг силденафила в каждой. Таким образом, появляется возможность применения у пациента любой из 4 обычно назначаемых дозировок силденафила: 25, 50, 75 или 100 мг. При этом пациенту не требуется приобретения таблеток, содержащих различные дозировки силденафила, что удобно и несколько уменьшает его затраты на приобретение лекарства.

Таким образом, применение ИФДЭ-5 сегодня является наиболее эффективным и безопасным способом лечения ЭД, в том числе у пациентов с сопутствующей соматической патологией. Индивидуальный подход к дозированию силденафила и других ИФДЭ-5 (см. рисунок) повышает эффективность, безопасность и переносимость их применения при лечении пациентов с ЭД. Торнетис® представляет собой уникальную лекарственную форму силденафила – делимую на 4 равные части таблетку, позволяющую обеспечить индивидуальный подбор дозы у пациентов с сопутствующей ЭД патологией, нарушениями метаболической функции печени и рисками лекарственных взаимодействий.

Литература

1. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., Гончарук А.И. Синдром эректильной дисфункции в практике терапевта. Клин. медицина. 2005; 3: 16–23.

2. Верткин А.Л. Эректильная дисфункция в практике врача-кардиолога. РМЖ. 2003; 19: 1107–13.

3. Верткин А.Л., Лоран О.Б., Тополянский А.В. и др. Эректильная дисфункция у кардиологических и терапевтических пациентов. РМЖ. 2001; 25: 1308–17.

4. Рафальский В.В., Багликов А.Н. Подходы к рациональному выбору ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Проблемы эндокринологии. 2010; 6: 63–72.

5. Balon R, Yeragani VK, Pohl R, Ramesh C. Sexual dysfunction during antidepressant treatment. J Clin Psychiatry 1993; 54: 209–12.

6. Billups KL, Edina MN, Kaiser D et al. Erectile dysfunction as an early indicator of systemic oxidative stress and endothelial cell dysfunction. J Urol 2003; 169: 323.

7. Carson CC, Rajfer J, Eardley I et al. The efficacy and safety of tadalafil: an update. Br J Urol Int 2004: 93: 1276–81.

8. Ferrario CM, Levy P. Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy. J Clin Hypertens 2002; 4 (6): 424–32.

9. Fink HA, Mac Donald R, Rutks IR et al. Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2002: 162: 1349–60.

10. Fogari R, Zoppi A. Effects of antihypertensive therapy on sexual activity in hypertensive men. Curr Hypertens Rep 2002; 4 (3): 202–10.

11. Fogari R, Corradi I, Poletti L et al. Sexual activity in hypertensive males treated with valsartan or carvedilol. A cross-over study. J Hypertens 1999; 17 (Suppl. 3): S65.

12. Guay AT. Erectile dysfunction – are you prepared to discuss it? Postgrad Med 1995; 97: 127–43.

13. Herrmann HC, Chang G, Klugherz BD, Mahoney PD. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. N Engl J Med 2000; 342: 1622.

14. Jackson G. Simvastatin and impotence [letter]. BMJ 1997; p.315-31.

15. James CW, Wu TS, McNelis KC. Sexual Dysfunction Secondary to Gemfibrozil. Pharmacotherapy 2002; 22 (2): 123–5.

16. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. Urol 2000; 163: 460–3.

17. Khan MA, Thompson CS, Sullivan ME et al. The role of prostaglandins in the aetiology and treatment of erectile dysfunction. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1999; 60: 169–74.

18. Khan MA, Calvert RC, Sullivan ME et al. Normal and pathological erectile function: the potential clinical role of endothelin-1 antagonists. Curr Drug Targets 2000; 1: 247–260.

19. Khan MA, Morgan RJ, Mikhailidis DP. The choice of antihypertensive drugs in patients with erectile dysfunction. Curr Med Res Opin 2002; 18 (2): 103–7.

20. Kleinman KP, Feldman HA, Johannes CB et al. A new surrogate variable for erectile dysfunction status in the Massachusetts Male Aging Study. J Clin Epidemiol 2000; 53: 71–8.

21. Kloner RA. Cardiovascular risk and sildenafil. Am J Cardiol 2000; 86: 57F.

22. Kloner RA, Mitchell MI, Bedding A, Emmick J. Pharmacodynamic interactions between tadalafil and nitrates compared with sildenafil. J Urol 2002; 167 (4): 176–7.

23. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. JAMA 2002; 288 (3): 351–7.

24. Llisterri JL, Lozano Vidal JV, Aznar Vicente J et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. Am J Med Sci 2001; 321 (5): 336–41.

25. Markou S, Perimenis P, Gyftopoulos K et al. Vardenafil (Levitra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of clinical trial reports. Int J Impot Res 2004; 16 (6): 470–8.

26. Mickley H. Incidence and treatment of sexual dysfunction in heart disease. Ugeskr Laeger 2002; 164 (41): 4760–4.

27. Nicolosi A, Laumann EO, Glasser DB et al. Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors Investigators' Group. Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: the global study of sexual attitudes and behaviors. J Urol 2004; 64: 991–7.
28. NIH Consensus Conference on Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993; 270: 83–90.
29. O'Keefe M, Hunt DK. Assessment and treatment of impotence. Med Clin North Am 1995; 79: 415–34.
30. Olsson AM, Speakman MJ, Dinsmore WW et al. Sildenafil citrate (Viagra) is effective and well tolerated for treating erectile dysfunction of psychogenic or mixed aetiology. Int J Clin Pract 2000; 54 (9): 561–6.
31. Prisant LM. Fixed low-dose combination in first-line treatment of hypertension. J Hypertens 2002; 20 (Suppl. 1): S11–9.
32. Ralph D, McNicholas T. UK management guidelines for erectile dysfunction. BMJ 2000; 321 (19): 499–503.
33. Slag MF, Morley JE, Elson MK et al. Impotence in medical clinic outpatients. JAMA 1983; 249: 1736–40.
34. Solomon H, Han JW, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patients: endothelial dysfunction is the common denominator. Heart 2003; 89: 251–3.
35. Stewart C, Hogan S. Evidence based review of medicines for sexual dysfunction in men: A report commissioned by the New Zealand Accident Compensation Corporation (ACC). NZHTA Report 2004; 7 (4).
36. Webb DJ, Muirhead GJ, Wulff M et al. Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angin. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 25.

Рентгенэндоваскулярная окклюзия вен простатического сплетения – новая альтернативная технология в лечении веногенной эректильной дисфункции

Д.Г.Курбатов, А.Е.Лепетухин, С.А.Дубский, И.И.Ситкин
Отделение андрологии и урологии ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение

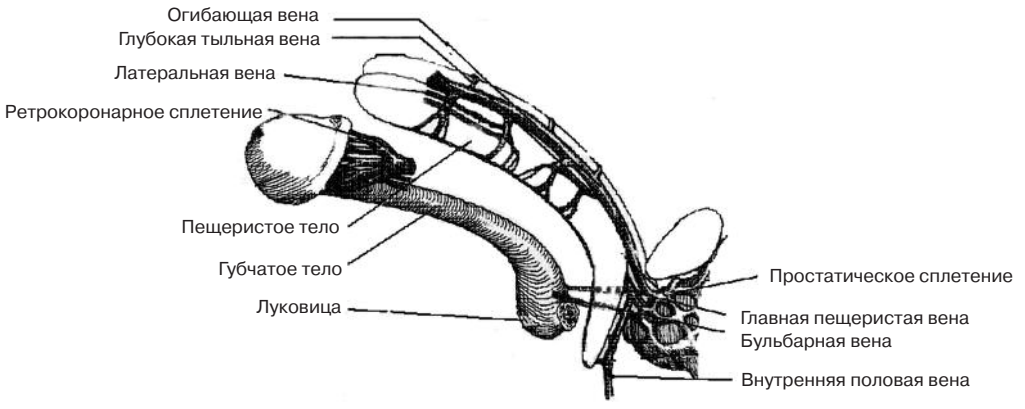
Веногенная эректильная дисфункция и/или патологический венозный дренаж (ПВД) составляет 20–40% в структуре всех причин эректильной дисфункции (ЭД). Как правило, данная патология чаще развивается у молодых пациентов [1–4]. При умеренно выраженной венозной недостаточности (ВН) возможны консервативные мероприятия: медикаментозное лечение (ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа – ИФДЭ-5, по показаниям – андрогенная терапия), а также разные констрикторы, направленные на механическое сдавление основания полового члена для удержания и пролонгации эрекции. При невозможности коррекции ВН консервативными способами рекомендуется оперативное лечение [5–8].

Известно, что венозный отток крови от полового члена осуществляется по трем коллекторам:
1) системе поверхностной дорсальной вены;
2) системе глубокой дорсальной вены (ГДВ);
3) системе глубоких круральных/кавернозных вен (рис. 1).

Поверхностная дорсальная вена дренирует кожу полового члена и фасции, проходя по дорсальной поверхности органа. ГДВ дренирует головку, спонгиозное тело уретры и дистальные 2/3 кавернозных тел. Эмиссарные вены в проксимальных отделах полового члена объединяются в глубокие пенильные и кавернозные вены, дренируя бульбозный отдел спонгиозного тела уретры, и впадают далее во внутреннюю половую вену и простатическое сплетение.

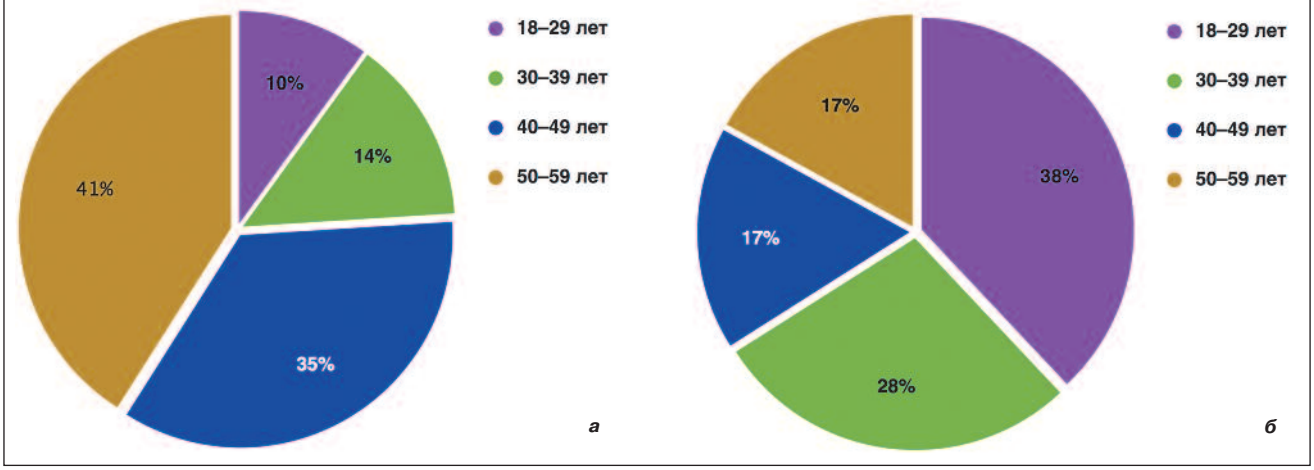
ПВД разделяют на 3 типа: дистальный, проксимальный и смешанный. Именно в зависимости от типа ПВД и выбирают разные методики хирургического вмешательства. Наиболее результативны операции при дистальном ПВД. Принцип операций в этом случае заключается в ограничении венозного оттока от кавернозных тел за счет максимально возможной перевязки всех выявленных интраоперационно дренирующих вен – лигирование дорсальной, эмиссарных вен, спонгиолизис. При проксимальном типе иногда применяются гофрирующие/пликирующие операции, когда промежностным доступом в области ножек кавернозных

Рис. 1. Анатомия венозной системы полового члена.



Хинман Ф. Оперативная урология. Атлас. ГЭОТАР-МЕД, 2001

Рис. 2. Распределение мужчин по возрасту: *а* – с ЭД, общая группа (n=1053); *б* – с ПВД, группа РЭВОПС (n=117).



ных тел на белочную оболочку накладываются нерассасывающиеся лигатуры, увеличивая тем самым компрессию кавернозных тел. К сожалению, при этом типе ПВД эффективность операции в течение первого года не превышает 40–50% [2, 9], не говоря уже о травматичности самого вмешательства. Именно поэтому при выраженной ВН многие авторы сразу же рекомендуют прибегать к радикальному способу лечения – фаллоэндопротезированию. Однако данная операция далеко не всегда оправданна для выполнения у молодых пациентов [4, 5, 10–12].

Все это заставляет искать новые пути решения проблемы веногенной ЭД, особенно у молодых пациентов при проксимальном и смешанном типе ПВД. Мы считаем, что для коррекции ПВД проксимального типа оперативное пособие должно выполняться в первую очередь не на ножках полового члена, а на венах простатического сплетения как на основном дренажном коллекторе, куда оттекает кровь практически от всех отделов пениса. В связи с этим ранее предпринималась попытка лигирования вен данной области позадилонным лапароскопическим доступом, но результаты ожидаемо были неудовлетворительны в силу невозможности лигирования всех глубокорасположенных вен простатического сплетения.

Именно поэтому нами предложен принципиально иной метод лечения веногенной ЭД путем окклюзии венозных коммуникантов не снаружи, а изнутри – интралюминально. Предлагаемая технология основывается на принципах эндоваскулярной хирургии.

С 2009 г. в клиническую практику отделения андрологии и урологии ФГБУ ЭНЦ Минздрава России запатентована и внедрена безопасная и высокоэффективная методика рентгенэндоваскулярной окклюзии вен простатического сплетения (РЭВОПС) в лечении веногенной ЭД (патент Российской Федерации на изобретение №2438595).

Материалы и методы

Работа выполнена на базе ФГБУ ЭНЦ Минздрава России (директор – академик РАН и РАМН И.И.Дедов) в отделении андрологии и урологии (зав. отд-нием – проф. Д.Г.Курбатов). В процессе работы обследованы 1649 пациентов, обратившихся с жалобами на ЭД за период с 2009 по 2013 г. Из них у 1053 (63%) пациентов в возрасте 18–59 лет выявили ЭД сосудистого генеза. С учетом критериев включения/исключения основную группу исследования составили 117 (11,1%) мужчин с изолированной веногенной ЭД проксимального и/или смешанного типа ПВД, проявлявшейся нестабильной эрекцией и быстрой детумесценцией. В данной группе была выполнена РЭВОПС. Все пациенты до операции получали препараты ИФДЭ-5 в максимальных дозах не менее 3 мес, но без существенного эффекта. Распределение мужчин с ПВД по возрасту представлено на рис. 2.

Критерии включения:

- ЭД в результате ПВД проксимального и смешанного типа, не корригирующаяся консервативной терапией.

Критерия исключения:

- артериогенная ЭД;
- андрогенный дефицит, гиперпролактинемия, гипо-/гипертиреоз;
- курение;
- декомпенсация сахарного диабета.

После сбора анамнеза и физикального осмотра все больные заполняли опросник МИЭФ-5, международный стандартизированный опросник AMS (Aging Male Symptom), после чего проходили комплексную диагностику, включавшую общеклинические тесты, исследование уровней гормонов крови и лучевое обследование.

Общеклиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем пациентам проводилось андрологическое обследование, включающее оценку полового статуса с определением объема и консистенции тестикул, пальцевое ректальное и ультразвуковое исследование предстательной железы. Дефицит андрогенов не имеет строго специфичных симптомов, поэтому объективным критерием данного синдрома является сниженный уровень циркулирующего в крови общего тестостерона – менее 12 нмоль/л [15–17].

Перед началом исследования всем пациентам проведен тест на выявление у них возможного андрогенного дефицита при помощи опросника AMS. Для определения андрогенного дефицита в нашей работе мы боль-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, M±SD (min–max)

Показатель	Группа РЭВОПС (n=117)
Возраст, лет	37,0±13,1 (22–59)
Длительность ЭД, годы	5,1±2,4 (1–9)
ИМТ, кг/м^2	24,1±4,8 (17–32)
Индекс AMS	23,1±8,0 (17–43)
Уровень общего тестостерона, нмоль/л	15,1±7,8 (11,4–34,6)
МИЭФ-5	12,2±2,8 (8–18)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2. Зависимость выраженности симптоматики по опроснику AMS от исследуемых параметров в группе РЭВОПС

Показатель	R	*p*
Возраст	0,2	0,3
Длительность ЭД	0,1	0,6
Общий тестостерон	0,1	0,4

ше ориентировались на лабораторные показатели уровня тестостерона в крови, так как влияние ЭД, как тяжелой фрустрирующей составляющей хронической патологии, может значимо влиять на результаты любых психологических опросников [20–23]. В группе РЭВОПС зависимости количества баллов по опроснику AMS от уровня тестостерона в крови, длительности ЭД и возраста получено не было (табл. 2).

Первым обязательным тестом лучевой диагностики у всех пациентов являлась ультразвуковая фармакодопплерография пенильного кровотока [18]. Фармакологическую инициацию эрекции проводили с помощью препарата простагландина E_2 (алпростадил 10–20 мг). В группу РЭВОПС вошли только пациенты, у которых по результатам теста не было нарушений артериального компонента эректильной функции (пиковая систолическая скорость кровотока – Vmaxs>25 см/с). Но были выявлены косвенные признаки ВН: конечная диастолическая скорость кровотока в кавернозных артериях больше 6 см/с, линейная скорость кровотока в ГДВ больше 5 см/с, увеличение диаметра ГДВ более чем на 30% после инъекции вазоактивного препарата, а также положительная проба Вальсальвы (табл. 3).

Для объективной визуализации путей венозной утечки из кавернозных тел самым доступным методом является фармакокавернозография (ФКГ) [19]. Нами трансформирована методика выполнения стандартной ФКГ, что позволило повысить ее диагностическую эффективность. Исследование проводили в ангиографическом кабинете в позиции пациента лежа на спине. Возможность перемещения лучевой трубки вокруг плоскости больного при динамическом мониторинге распределения контрастного вещества по пещеристым телам члена, визуализации путей венозной утечки в разных режимах ангиографии позволяет получить высокоинформативные трехмерные кавернозограммы. При этом исключается необходимость передвижений самого пациента на столе, что обычно рекомендуется при статических рентгенограммах.

В случае выраженного венозного сброса инъекция вазоактивного препарата может не вызвать полной ри-

Таблица 3. Допплерография сосудов полового члена, M±SD (min–max)

Показатель	Группа РЭВОПС (n=117)
Время наступления тумесценции, мин	16,6±6,9 (2–30)
A. cavernosum Vmaxs после введения каверджекта, см/с	30,6±2,3 (25–32)
A. cavernosum Vendd, см/с	8,1±2,8 (4–16)
Индекс резистентности на фоне максимальной эрекции	0,71±0,03 (0,62–0,91)
Диаметр ГДВ до введения каверджекта, мм	2,8±1,4 (1,2–6,7)
Прирост диаметра ГДВ при проведении пробы Вальсальвы до введения каверджекта, %	32±4,6 (17–41)
Линейная скорость кровотока в ГДВ после введения каверджекта, см/с	8,1±2,3 (4,1–12,1)
Прирост линейной скорости кровотока в ГДВ при проведении пробы Вальсальвы после введения каверджекта, %	47±21,8 (11–72)

Рис. 3. Выделение ГДВ.

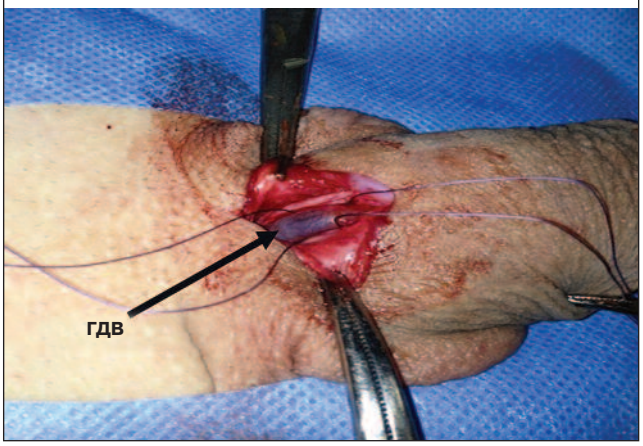
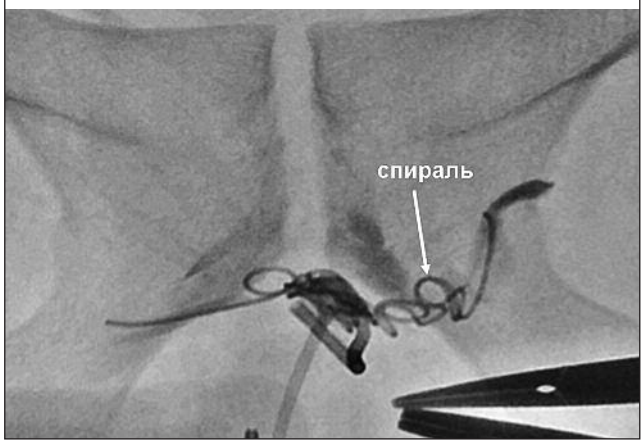


Рис. 4. Пункция ГДВ.

Рис. 5. Флебография до РЭВОПС.

Рис. 6. Флебография после РЭВОПС.



гидности пениса и рентгеновское исследование может быть ложноположительным, поэтому мы в обязательном порядке проводим также модифицированную нами динамическую перфузию кавернозных тел физиологическим раствором до достижения полной (максимальной) ригидности. И только на высоте эрекции вводим необходимое количество низкоосмолярного контрастного вещества. После полного заполнения кавернозных тел контрастным веществом определяются пути ПВД.

В случае подтверждения диагноза устанавливаем показания и в дальнейшем выполняем РЭВОПС, которая проводится в стандартной ангиографической операционной. В положении больного на спине под местной анестезией производятся выделение (рис. 3) и пункция ГДВ полового члена (рис. 4). Далее вводится рентгенэндоваскулярный интродьюсер интралюминально до венозного простатического сплетения. После визуализации путей венозного дренирования при обязательном контроле получаемой лучевой картины с ранее выполненной динамической перфузионной кавернозограммой проводится окклюзия индивидуально выбранных участков простатического сплетения окклюзирующими спиралями (рис. 5, 6).

Если при контрольной флебографии окклюзия простатического сплетения недостаточная либо имеется дополнительный сброс крови по глубоким круральным венам, проводится дополнительное вмешательство – ретроградная трансфеморальная окклюзия дренирующих вен (рис. 7). Трансфеморальная РЭВОПС может выполняться при невозможности выполнения антеградной (классической) РЭВОПС, а также после предшествующих лигирующих операций по поводу ПВД.

Эффект операции оценивается по отсутствию или значимому уменьшению оттока венозной крови в сравнении с исходными флебограммами (см. рис. 5, 6).

После ушивания раны и наложения компрессирующей повязки пациент может быть отпущен домой с необходимыми рекомендациями.

Рис. 8. Выраженность веногенной ЭД (по МИЭФ-5) у мужчин в зависимости от длительности заболевания (n=117).

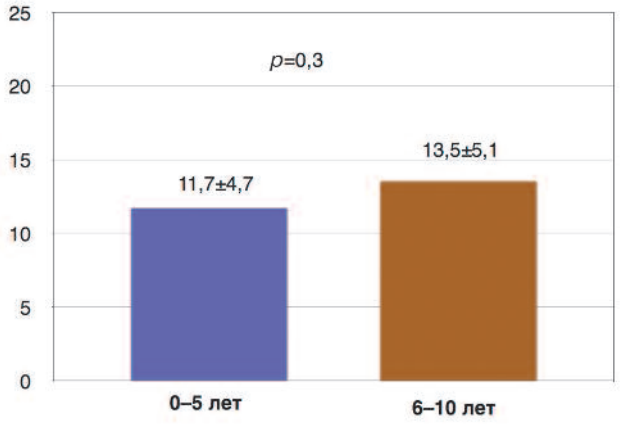


Рис. 9. Степень выраженности проявлений сексуальной дисфункции (по опроснику AMS) до и после РЭВОПС (n=117), M±SD (min–max).

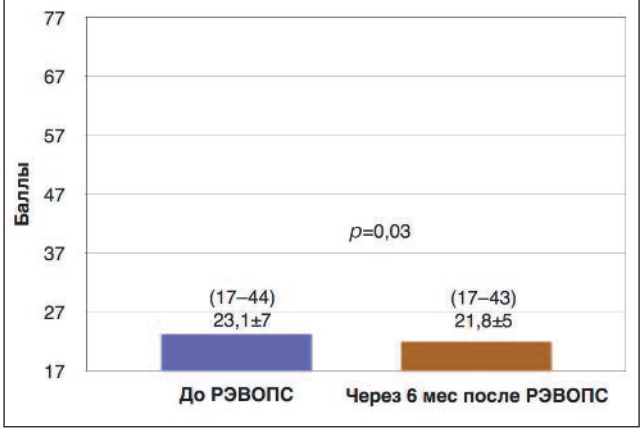


Рис. 7. Ретроградная трансфеморальная РЭВОПС через v. iliaca int.

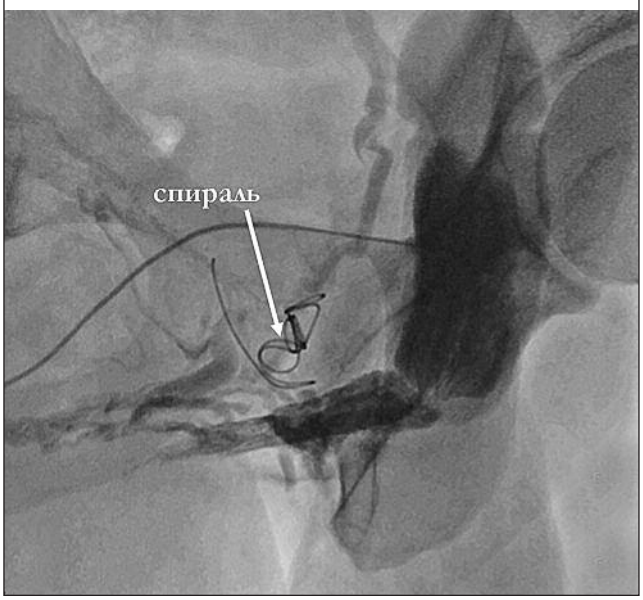


Рис. 10. Отсутствие ПВД после установки окклюзирующей спирали (динамическая ФКГ).

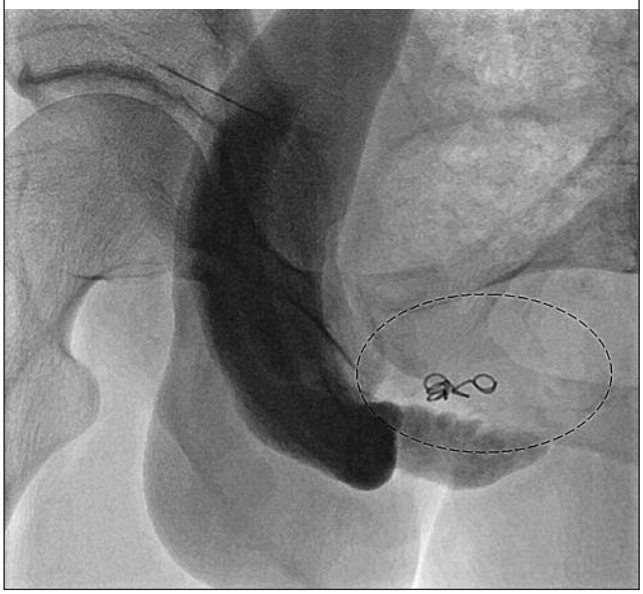


Таблица 4. Динамика клинических проявлений эректильной функции по опроснику МИЭФ-5, M±SD (min–max)

Показатель	МИЭФ-5 до РЭВОПС, баллы	МИЭФ-5 через 6 мес после РЭВОПС, баллы	*p*
Группа РЭВОПС (n=117)	12,2±2,8 (8–18)	21,6±3,6 (15–25)	0,0001
Группа прием ИФДЭ-5 после РЭВОПС (n=9)	12,5±1,8 (8–18)	22,7±3,3 (16–25)	0,0001
p	0,5	0,5	

Результаты

Все оперированные больные находятся под динамическим наблюдением в отделении андрологии и урологии ФГБУ ЭНЦ. Длительность ЭД, субъективно оцениваемой пациентом (первые клинические признаки заболевания), в нашем исследовании была от 1 года до 9 лет. Достоверных данных ухудшения эректильной функции (по опроснику МИЭФ-5) в зависимости от длительности фиксации пациентом клинических проявлений ЭД получено не было (рис. 8).

Через 6 мес после проведения РЭВОПС получено достоверное уменьшение выраженности жалоб по критериям AMS (рис. 9).

При сравнении показателей МИЭФ-5 до и после проведения РЭВОПС получено достоверное увеличение количества баллов (табл. 4).

Контрольную перфузионную ФКГ выполнили 36 больным в срок от 3 мес до 1 года после операции. Основными причинами отказа других пациентов от проведения контрольного обследования были хорошее качество эрекции и отсутствие желания проводить дискомфортную процедуру. Из 36 пациентов, которым была проведена контрольная ФКГ, у 17 не было жалоб на ЭД, и венозного сброса также выявлено не было (рис. 10).

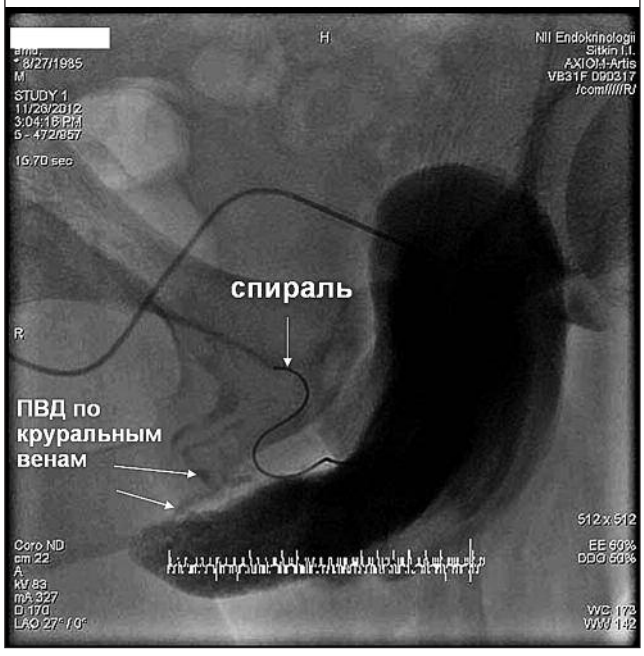
Жалобы на резидуальную ЭД имели 19 пациентов. В 12 случаях выявлен изолированный ПВД разной степени выраженности по круральным венам (рис. 11), при этом ПВД в области простатического сплетения не определялся. Необходимо отметить, что в данной группе пациентов при ФКГ до РЭВОПС ПВД по круральным венам не выявлялся.

У 7 оставшихся пациентов, имевших жалобы на ЭД, ПВД не определялся, но выявлена психогенная ЭД. Психогенная ЭД в данной группе развилась после выполнения РЭВОПС как стрессовый фактор синдрома ожидания неудачи, сложности в поиске и налаживания контакта с половыми партнерами после длительной половой абстиненции. Так как коррекция органической ЭД в данной группе была выполнена, то все пациенты направлены к специалистам-психологам, также им был рекомендован прием ИФДЭ-5.

Из 12 пациентов, у которых выявлен ПВД при контрольных ФКГ после РЭВОПС, у трех выполнено фалоэндопротезирование функциональными протезами, так как больные по-прежнему не отвечали на прием ИФДЭ-5. У данных пациентов выявлен диффузный кавернозный фиброз, подтвержденный гистологическим исследованием, причиной которого являлась длительно существовавшая патологическая венозная утечка. У остальных 9 пациентов (группа приема ИФДЭ-5 после РЭВОПС) с ПВД после РЭВОПС резидуальная ЭД успешно корректировалась ИФДЭ-5, при этом показатель по опроснику МИЭФ стал достоверно больше, чем до РЭВОПС (см. табл. 4). Данное обстоятельство исключило необходимость проведения дополнительной коррекции ПВД ретроградной трансфеморальной окклюзией или иным хирургическим вмешательством.

Среди осложнений после РЭВОПС наблюдали у 1 пациента умеренное кровотечение из раны в первые сутки после операции вследствие недостаточного гемостаза, у 5 мужчин сохранялся лимфостаз пениса в течение 2–3 нед после операции. Лимфостаз развился у пациентов с поливазальным типом ГДВ и/или травматичным ее выделением.

Рис. 11. ПВД по круральным венам после установки окклюзирующей спирали (динамическая ФКГ).



Обсуждение полученных результатов

Известно, что при ВН прежде всего имеется дисфункция веноокклюзивного механизма – недостаточная компрессия субтуникальных вен белочной оболочкой пениса. Данное состояние развивается вследствие патологии экстра- и интракавернозных вен, снижения эластичности белочной оболочки, склероза и дегенерации кавернозной ткани, недостатка нейромедиаторов. ПВД может быть также самостоятельным фактором риска развития веногенной ЭД [24–26]. При этом многие авторы подчеркивают, что для получения успешных результатов лечения во всех случаях необходима качественная предоперационная диагностика состояния с достоверной визуализацией путей венозной утечки.

В 2002 г. нами инициировано и успешно внедрено применение новейших лучевых методов мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии для диагностики веногенной ЭД в нашей стране и за рубежом [27–29]. Но дальнейший наш опыт показал, что кавернозография с помощью данных видов исследования предусматривает продолжительное статическое положение больного без перфузии кавернозных тел, что может приводить к детумесценции пениса и, как следствие – ложноположительному результату исследования. В результате мы предпочитаем использовать динамическую перфузионную ФКГ в ангиографической операционной. Этот метод позволяет с первой минуты введения достоверно оценивать равномерность распространения контрастного вещества по пещеристой ткани и выявлять все венозные сосуды, шунты и патологические пути сброса венозной крови. Данный вид исследования следует классифицировать как фармакокавернозофлебографию, так как целью визуализации являются именно дренирующие венозные сосуды, исходящие от пещеристых тел. Качественная лучевая визулизация наличия путей венозной утечки или их отсутствия является обязательной в установлении показаний для РЭВОПС.

Мы считаем, что данная технология высокоэффективна и безопасна, является патогенетически обоснованным методом выбора в лечении ПВД проксимального и смешанного типа. Кроме того, применение РЭВОПС может быть целесообразно при смешанном генезе ЭД (артериальный + венозный). Это дает возможность артериальному притоку крови компенсаторно обеспечить необходимую ригидность полового члена.

Заключение

РЭВОПС – новая безопасная малоинвазивная и патогенетически обоснованная технология лечения вено-

генной ЭД. Выполнение РЭВОПС возможно амбулаторно или по принципу стационара одного дня.

Необходимым условием для успешного применения РЭВОПС является командность специалистов: уролога, имеющего опыт лучевой диагностики, и рентгенэндоваскулярного хирурга. Умение видеть зону операции в трехмерном лучевом изображении, понимание принципов имплантационной чрескатетерной хирургии, знание свойств самих имплантируемых материалов и способность прогнозировать направления перераспределенных потоков крови обеспечат правильное и безопасное расположение окклюзирующих материалов в необходимом месте и нужном количестве, что и будет являться залогом успешности хирургического вмешательства. Современные мировые тенденции, направленные на персонализацию медицины, и все большее пересечение медицинских специальностей для решения конкретных задач представляют РЭВОПС не просто модернизацией возможностей урологов, а способствуют формированию нового кластера врачей – ангиоурологов.

Литература

1. Вагнер Г., Грин Р. Импотенция. Физиология, психология, хирургия, диагностика, лечение. М.: Медицина, 1985.

2. Padma-Nathan H, Kelly L, Boyd SD. Ultrastructural evidence, in a population of potent men, for corporal smooth muscle myopathy as an inherent process of aging. J Urol 1993; 286 A: 149.

3. Monga M. The aging penis: Erectile dysfunction. Geriatr Nephrol Urol 1999; 9: 27–37.

4. Porst H. Penile disorders. Springer 1997; p. 1–11, 103–23, 225–41.

5. Кротовский Г.С., Учкин И.Г., Трапезов С.В. и др. Патогенез, диагностика и хирургическое лечение патологического венозного дренажа. Андрология и генитальная хирургия. 2000; 2: 21–5.

6. Kurbatov D, Kuznetsky Y, Traish A. Testosterone restores erectile function in hypogonadal patients with suspected venous leakage. J Androl 2008; 60: 630–7.

7. Михайличенко В.В., Фесенко В.Н., Кореньков Д.Г. и др. Диагностика соматогенных сексуальных дисфункций. СПб.: СПбМАПО, 1995.

8. Guidelines on Erectile Dysfunction. European Association of Urology. 2011.

9. Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология. СПб.: Медиа Пресс, 1999; с. 260.

10. Hsu GL, Chen HS, Hsieh CH et al. Insufficient response to venous stripping surgery: is the penile vein recurrent or residual? J Androl 2006; 27 (5): 700–6.

11 Chen SC, Hsieh CH, Hsu GL et al. The progression of the penile vein: could it be recurrent? J Androl 2005; 26 (1): 53–60.

12. Meuleman EJ. Colour Doppler ultrasonography in the work-up of erectile dysfunction/Second ESUI Meeting. Video Imagin in Uro-Andrology, Madrid, 2003.

13. Malossini G, Ficarra V, Cavalleri S et al. Long-term results of the veno-occlusive percutaneous treatment of erectile disorders of venous origin. Arch Ital Urol Androl 1998; 70 (4): 203–9.

14. Peşkircioşlu L, Tekin I, Boyvat F et al. Embolization of the deep dorsal vein for the treatment of erectile impotence due to veno-occlusive dysfunction. J Urol 2000; 472: 163.

15. Гончаров Н.П., Хербст В. и др. Диагностическая значимость определения общего тестостерона в сыворотке и свободного биологически активного тестостерона в слюне у мужчин. Проблемы эндокринологии. 2007; 53 (3).

16. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. М.: Литтерра, 2006; 12.

17. Vermeulen A. Andropause. Maturitas 2000; 34: 5–10.

18. Мазо Е.Б., Зубарев А.Р., Жуков О.Б. Ультразвуковая диагностика васкулогенной эректильной дисфункции. М.: Медицина, 2003.

19. Virag R, Bouilly D, Frydman D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. Lancet 1978; 1: 18130.

20. Соколова Е.Т., Николаева В.В. Особенности личности при пограничных расстройствах и соматических заболеваниях. М., 1995.

21. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей. М., 2001.

22. Васильченко Г.С. Сексопатология. М., 1990.

23. Доморацкий В.А. Медицинская сексология и психотерапия сексуальных расстройств. М., 2009.

24. Mulhall JP, Anderson M, Parker M. Congruence between veno-occlusive parameters during dynamic infusion cavernosometry: assessing the need for cavernosography. Int J Impot Res 2004; 16 (2): 146–9.

25. Shamloul R. Peak systolic velocities may be falsely low in young patients with erectile dysfunction. J Sex Med 2006; 3: 138–43.

26. Aversa A, Bruzziches R, Spera G. Diagnosing erectile dysfunction: the penile dynamic colour duplex ultrasound revisited. Int J Androl 2005; 28 (Suppl. 2): 61–3.

27. Курбатов Д.Г., Щетинин В.В., Цэдиш С.Ц. Применение спиральной мультислайсовой компьютерной томографии в комплексной диагностике васкулогенной эректильной дисфункции. Мед. радиология и радиац. безопасность. 2003; 6: 58–63.

28. Курбатов Д.Г., Щетинин В.В., Китаев С.В. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике и лечении васкулогенной эректильной дисфункции. Мед. визуализация. 2005; 4: 120–7.

29. Kurbatov DG, Kuznetsky YY, Kitaev SV, Brusensky VA. Magnetic resonance imaging as a potential tool for objective visualization of venous leakage in patients with veno-occlusive erectile dysfunction. Int J Impot Res 2008; 20 (6): 23–9.

Гиперактивный мочевой пузырь: эффективное лечение

В.В.Борисов
ИПО ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) – симптомокомплекс, характеризующийся неудержимыми (императивными) позывами к мочеиспусканию: ургентностью, учащенным мочеиспусканием (поллакиурией), ночным мочеиспусканием (ноктурией) и ургентным недержанием мочи. Проблема ГАМП в настоящее время является одной из самых широко обсуждаемых среди урологов, гинекологов, неврологов, врачей общей практики. Сегодня, по сводным данным, симптомы ГАМП наблюдают примерно у 100 млн человек в мире. В странах Европы у 17% населения старше 40 лет отмечаются симптомы ГАМП (56% – женщины и 44% – мужчины). Наибольшую часть в возрастной группе до 60 лет (среди активного работающего населения) составляют женщины. В России распространенность симптомов ГАМП у женщин составляет около 16%, городских женщин – 38%. Общая распространенность ГАМП в России ~10,5 млн человек, из них 36% (~3,7 млн человек) с императивным недержанием мочи [1].

ГАМП – широко распространенная, но одновременно и скрытая проблема, поскольку лишь 1,5–2% пациентов обращаются за помощью. Большинство пациентов пытаются самостоятельно справиться с неприятными симптомами, не обращаясь к врачу из-за ложного стыда, считая этот симптомокомплекс естественным признаком старения, не зная, что существует эффективное лечение. Врачи, в свою очередь, не всегда назначают пациентам с ГАМП адекватную терапию из-за недостаточных знаний в диагностике и лечении этого страдания.

«Гиперактивный мочевой пузырь не убивает вас, он лишь крадет вашу жизнь», – писала Жанет Браун, профессор Калифорнийского университета и медицинской школы Сан-Франциско [2]. Нельзя с этим не согласиться, поскольку нарушения столь интимного акта, какими являются накопление мочи в мочевом пузыре и его опорожнение, не могут не оказывать негативного влияния на большинство сфер жизнедеятельности современного человека. Так, в социальной сфере это снижение социальной активности, усиление социальной изоляции, вынужденное планирование поездок, исходя из местоположения туалетов. В физической сфере – ограничение физической активности. В семье – вынужденное применение прокладок, пеленок, специального непромокаемого постельного белья и прочего, вынужденное использование темной одежды, скрывающей следы недержания мочи, проблемы в семейных отношениях. В профессиональной сфере – снижение продуктивности, нередко – полный отказ от работы. В сексуальной сфере – вынужденное ограничение сексуальных контактов. В психологической сфере – постоянное чувство вины, депрессия, утрата самоуважения и чувства собственного достоинства, апатия, замкнутость, страх перед бременем данного страдания, боязнь полной потери контроля над мочеиспусканием, опасения пятен на одежде и запаха мочи, заметных для окружающих.

ГАМП является симптомокомплексом, именно симптомокомплексом, а не синдромом, как пишут многие за рубежом и в нашей стране. Синдром по определению – устойчивое сочетание симптомов, характерных для поражения минимум двух онтофилогенетически разных систем. ГАМП является признаком поражения части системы мочевыводящих путей, а именно ее дистального отдела: мочевого пузыря, пузырно-уретрального сегмента и мочеиспускательного канала, – поэтому синдромом не считается.

Диагностика

Клинические признаки ГАМП в разной степени выраженности чаще всего могут наблюдаться при воспалительных заболеваниях и быть проявлением бактериального цистита, простатита и уретрита (как банального, так и обусловленного возбудителями заболеваний, передаваемых половым путем), язвы, туберкулеза мочевого пузыря и простаты, абактериального простатита, следствием гипоксии и венозного застоя детрузора, шейки, уретры и простаты. В основе патогенеза расстройств функции нижних мочевых путей при этом лежат изменения защитного глюкозаминогликанового слоя уротелия, воздействия токсинов бактерий, прямые электролитные влияния на оголенные нервные окончания, воздействия резко кислой мочи на слизистую. Подобные симптомы могут быть следствием прорастания детрузора инвазивным раком мочевого пузыря.

Симптомы ГАМП во многом эквивалентны ирритативным проявлениям инфравезикальной обструкции при гиперплазии и раке простаты, склеротических изменениях простаты и шейки пузыря, конкрементах в его просвете. Факторами патогенеза при этом становятся гипоксия таза на фоне артериоспазма и венозной конгестии, изменение стереометрической конфигурации пузырно-уретрального сегмента с увеличением уретрального сопротивления, стремление детрузора работать при минимальном объеме с наименьшими энергозатратами, частое, нередко императивное опорожнение мочевого пузыря при значительном количестве остаточной мочи, рефлекторное раздражение слизистой камнями. Наконец, подобный симптомокомплекс может наблюдаться при экстравезикальных заболеваниях (опухоли матки, яичников и сигмовидной кишки, хроническое воспаление придатков и пр.), когда рефлекторные проявления ГАМП бывают обусловлены раздражением мочевого пузыря, а точнее детрузора извне, явлениями пери- и парацистита, вторичным вовлечением детрузора в опухолевый рост.

Разные по характеру, но близкие к ГАМП по симптоматике приобретенные изменения анатомических взаимоотношений мочевого пузыря, его шейки и мочеиспускательного канала также могут быть следствием опущения стенок влагалища с развитием цистоцеле, скользящих паховых грыж с вовлечением стенки мочевого пузыря, приобретенной эктопии наружного отверстия уретры к входу во влагалище с развитием рецидивирующего уретрита и цистита. Патогенетическими механизмами при этом являются изменения конфигурации уретры при цистоцеле, гипермобильность, сдавление дна, шейки пузыря и уретры при выпадении гениталий, деформация детрузора при скользящей грыже.

ГАМП диагностируют путем исключения заболеваний нижних мочевых путей и окружающих органов,

способных вызвать поллакиурию (более 8 раз в сутки), императивные позывы, ноктурию (2 раза и более за ночь) и ургентное недержание мочи. Поэтому обследование больного должно быть направлено прежде всего на дифференцированное выявление их возможной причины для ее целенаправленной этиотропной и патогенетической коррекции. При обследовании порой не выявляют признаков воспаления или обструкции нижних мочевых путей. Некоторые тщетно проводят курсы антибиотикотерапии, иногда после обследования, а чаще без него – ex juvantibus или просто так – на всякий случай. У женщин нередко причиной этих симптомов считают опущение половых органов, прибегают к оперативному лечению. Данная тактика при отсутствии показаний либо не дает положительного эффекта, либо ухудшает течение ГАМП.

Среди нейрогенных причин симптомокомплекса ГАМП проявления нейрогенной детрузорной гиперактивности могут наблюдаться при надсегментарных (рассеянный склероз, паркинсонизм, болезнь Альцгеймера, повреждения спинного мозга, последствия инсульта) и сегментарных (денервация мочевого пузыря в результате операций) иннервационных расстройствах. При этом следует не забывать закон парадоксальной реакции денервированных структур, сформулированный Кенноном и Розенблютом в 1939–1945 гг., согласно которому дистальнее уровня денервации чувствительность нервных структур к медиатору парадоксально повышается [3]. Эта реакция более выражена в структурах, наиболее близких к месту повреждения. Лишь при отсутствии каких-либо из перечисленных заболеваний можно говорить о диагнозе ГАМП, а точнее «идиопатический ГАМП» (ИГАМП) [2].

К настоящему времени благодаря методам функциональной нейровизуализации удалось выявить участие в нормальных механизмах регуляции мочеиспускания надсегментарных вегетативных образований и их вовлечение в патологический процесс. К этим образованиям относятся таламус и островок (ответственные за ощущение позыва на мочеиспускание), передняя поясная извилина (ее роль заключается в контроле и координации акта мочеиспускания) и периорбитальная кора (контролирует произвольное удержание мочи) [4, 5]. Однако известно значение данных структур не только в контроле мочеиспускания, но и реализации эмоциональных и поведенческих реакций. Установлено, что септо-гиппокампальные области играют роль в психофизиологии тревожности, орбитофронтальная и передняя цингулярная кора определены в качестве тормозных для эмоционального и моторного поведения. Дисфункция данных надсегментарных церебральных образований у пациентов с тревожными и тревожно-депрессивными расстройствами ведет к формированию психовегетативного синдрома, а ирритативные симптомы ИГАМП могут быть проявлениями в рамках полисистемных вегетативных нарушений [6–9]. Такой анатомо-функциональный подход в сочетании с данными о высокой распространенности эмоционально-аффективных расстройств при ИГАМП [7–10] позволяют совершенствовать лечение этих больных.

Результаты исследования

Для исследования расстройств вегетативной нервной системы (ВНС) при ГАМП совместно с неврологами [11] мы обследовали 47 женщин с заболеваниями нижних мочевых путей. Основную группу составили 32 женщины с ИГАМП (средний возраст 43,8±9,7 года), группа сравнения включила 15 женщин со стрессовым недержанием мочи – СНМ (средний возраст 41,2±10,9). Контрольная группа была представлена 16 здоровыми женщинами, сопоставимыми по возрасту с основной группой и группой сравнения.

Все пациентки с заболеваниями нижних мочевых путей соответствовали критериям диагностики Международного общества по удержанию мочи (International Continence Society – ICS) для ГАМП (в основной группе) и СНМ (в группе сравнения). За 3 мес до начала исследования они не получали препараты, которые могли бы повлиять на состояние вегетативной нервной системы. На этапе до включения в исследование всем пациенткам с ГАМП провели урологическое, гинекологическое, неврологическое обследования для исключения соматических заболеваний, способных послужить причиной этого симптомокомплекса.

Все пациентки с ГАМП предъявляли жалобы на интенсивные позывы к мочеиспусканию (ургентность), что подтверждало диагноз ГАМП. Частота ургентности в среднем составляла 2±1,5 раза в сутки. Ургентное недержание мочи обнаруживали у 56% женщин с ГАМП, 84% женщин беспокоило учащенное мочеиспускание (в среднем 11,4±1,96 раза в сутки). Ноктурия с частотой 2,5±1,5 за ночь была выявлена в 59% наблюдений. Дискомфорт в мочеиспускательном канале, который пациентки характеризовали как постоянное желание помочиться с необходимостью периодического надавливания на область промежности или опорожнения мочевого пузыря при отсутствии его наполнения (ложный позыв), отметили в 59,3% наблюдений. Это ощущение у женщин возникало периодически и обычно сопровождалось состоянием тревоги. Ургентность во время полового акта испытывали 31% пациенток, при этом у 50% из них императивный позыв оканчивался недержанием мочи. Средний балл по шкале IPSS в основной группе составил 12,9±3,4, что указывает на умеренную выраженность симптомов заболевания. Балл по шкале оценки качества жизни – QoL – составил 4,84±1,35б. У всех пациенток со СНМ наблюдалось недержание мочи в ситуациях, связанных с повышением внутрибрюшного давления. Ирритативных симптомов нарушений функции нижних мочевых путей выявлено не было. В ходе комплексных уродинамических исследований в основной группе детрузорная гиперактивность была обнаружена в 28,6% наблюдений, повышенная чувствительность мочевого пузыря – в 21,4%, не выявлено никаких изменений в 50% исследований. У пациенток со СНМ недержание мочи в связи с повышением внутрибрюшного давления было подтверждено результатами профилометрии уретры и пробой Вальсальвы.

При расспросе с применением схемы выявления вегетативной дисфункции [6] женщины с ГАМП предъявляли жалобы на периодически возникающие ощущения сердцебиения, «остановки сердца», затруднений дыхания, нехватки воздуха, потребность учащенного дыхания при волнении. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта (запоры, поносы, метеоризм, боль) без признаков органических заболеваний выявлены в 50% в группе ГАМП, склонность к обморокам в душном помещении, при длительном пребывании в вертикальном положении отметили 38% пациенток. Некоторые признаки дисфункции ВНС наблюдали как в основной, так и в группе сравнения. Среди них в основной группе отмечали склонность к повышенному потоотделению, головной боли, нарушениям сна. Если у пациенток с ГАМП балл по опроснику для выявления вегетативных нарушений превышал нормальный показатель, то в группе со СНМ количественный показатель симптомов вегетативной дисфункции не обнаруживал выраженных вегетативных расстройств.

При анализе данных анамнеза выяснилось, что в 44% в группе с ГАМП дебют заболевания совпал по времени с проявлениями вегетативной дисфункции (головная боль, субфебрилитет, астенические симптомы), потребовавшими активного лечения. Также удалось

установить, что у 57% пациенток задолго до появления симптомов ИГАМП имел место депрессивный эпизод на фоне стрессовой ситуации, потребовавший лечения. В группе со СНМ подобных проявлений не отмечали.

Среди особенностей течения ИГАМП отмечен ремиттирующий характер симптоматики в 46,9% наблюдений. При этом обострение заболевания в 56,3% было связано с эмоциональным стрессом; 34,4% пациенток отмечали отсутствие учащенного мочеиспускания или ургентных позывов в определенных социальных условиях: дома, на отдыхе, при выполнении интересной или срочной работы. У пациенток со СНМ симптомы заболевания наблюдали лишь в ситуациях, сопровождавшихся повышением внутрибрюшного давления, течение заболевания не зависело от влияния других факторов.

Особый интерес представило острое психотравмирующее событие в дебюте ГАМП (в течение 12 мес до появления первых симптомов), имевшее место у 72% женщин основной группы. Среди причин такого эмоционального стресса были неудержание мочи в общественном месте (6,2%), длительное сдерживание мочеиспускания в связи с чувством стыда (15,6%), болезнь родственников в связи с заболеванием органов малого таза, неверная диагностика заболеваний мочеполовой сферы (18,7%), смерть близких (54%), развод, длительные неприятности на службе (37,5%). Пациентки со СНМ также переживали эмоциональный стресс незадолго до начала заболевания (в 33% наблюдений), причиной которого были роды, беременность, смена жилищных условий, неприятности на работе. Однако в группе ГАМП психотравмирующее событие в дебюте наблюдали достоверно чаще, статистически была подтверждена зависимость наличия эмоционального стресса до начала заболевания от нозологической формы. При анализе результатов психометрии [12] были обнаружены повышение уровня личностной (39±7,7) и ситуационной (40±6,6) тревоги, наличие депрессии в группе ГАМП (10,6±5,4). В группе СНМ симптомов этих расстройств выявлено не было. Средний общий балл по шкале жизненных событий Холмса и Рея [13] в основной группе составил 124,3±66, в группе сравнения – 39±23,3.

При объективной оценке признаков вегетативной дисфункции в группе ИГАМП нами были отмечены перманентные и пароксизмальные нарушения терморегуляции у 19 и 13% обследуемых соответственно, лабильность артериального давления – 33%, пульса – 22,2%, гипервентиляционный синдром – 38%, нарушение функции желудочно-кишечного тракта – 50%, склонность к обморокам – 38%. Среди признаков, выявленных в обеих группах, наблюдались изменение окраски кожных покровов в виде пятнистой гиперемии, изменение окраски кистей стоп, стойкий дермографизм, дистальный гипергидроз и генерализованная потливость, метеозависимость, тревожность, повышенная нервно-мышечная возбудимость. Общий балл по схеме для выявления признаков вегетативных изменений в группе ИГАМП составил 37±14,6, что превышало показатель нормы и достоверно отличалось от группы сравнения, где тот же результат составил 8,3±7,6 (p<0,001).

Проведенный нами анализ клинических проявлений ГАМП показал, что у женщин на фоне острого или хронического эмоционального стресса, зачастую связанного с психотравмирующим событием, которое имеет отношение к мочеполовой сфере, формируется психовегетативный синдром, проявляющийся тревогой с разными соматическими эквивалентами вегетативной дисфункции. Среди них ирритативные симптомы дисфункции нижних мочевыводящих путей приобретают ведущую роль в связи со значимостью «мочевого» события и выраженным влиянием нарушения мочеиспускания на качество жизни, что способствует «урогенитальному» направлению в диагностике. Выявление признаков дисфункции ВНС требует целенаправленного подхода в комплексной терапии.

Патогенез

Ключевым симптомом ГАМП является ургентность – императивные (ургентные, неудержимые) позывы к мочеиспусканию. Ургентность отражает детрузорную гиперактивность – повышенную возбудимость и непроизвольные сокращения гладкой мускулатуры мочевого пузыря (детрузора) в фазу наполнения. Детрузорная гиперактивность может быть нейрогенной, когда эти болезненные проявления обусловлены органическим поражением регулирующих структур нервной системы (например, при рассеянном склерозе, паркинсонизме); и идиопатической, при которой причина страдания неизвестна. Патогенез нейрогенного ГАМП включает перерыв миелинизированных А-волокон, соединяющих варолиев мост с сакральным отделом спинного мозга, что приводит к активизации немиелинизированных С-волокон, имеющих высокий порог механического раздражения. Это, в свою очередь, под воздействием ацетилхолина способствует рефлекторным сокращениям детрузора при малом наполнении мочевого пузыря.

Патогенез ИГАМП более сложен и многогранен. Так, в условиях атрофии уротелия, что у женщин бывает обусловлено дефицитом эстрогенов в постменопаузе, при нарушении его защитного глюкозаминогликанового слоя барьерные функции уротелия нарушаются, наступает его повреждение. При этом чувствительность субуротелиальных рецепторов значительно повышается, что является одним из компонентов усиления внутриорганной нервной проводимости. В этой патогенетической цепи существенное значение имеет резко кислая реакция мочи, что наблюдается при избыточном употреблении продуктов, содержащих кофеин, животные белки, при нарушениях пуринового обмена, уратном нефролитиазе, а также туберкулезе почек и мочевых путей. Снижение pH мочи служит основой усиленного выделения тахикинина, что служит вторым компонентом усиления внутриорганной нервной проводимости.

Все это неизбежно приводит к непроизвольным и неадекватным сокращениям детрузора при малом наполнении мочевого пузыря и симптомам детрузорной гиперактивности (ГАМП), которые способны вести к увеличению мышечной массы детрузора – его «концентрической» гипертрофии, уменьшающей эффективную емкость мочевого пузыря. К этому могут приводить и проявления инфравезикальной обструкции, что вызывает симптомы ГАМП у мужчин, страдающих аденомой, раком простаты и хроническим простатитом. Увеличивающаяся масса детрузора обусловливает значительный рост межклеточных контактов его гладкомышечного синцития, что наблюдается у 87% больных ГАМП. Этому способствуют и атеросклероз тазовых артерий, и ангиоспазм, чаще всего обусловленный курением. Данный патогенетический комплекс также ведет к детрузорной гиперактивности, обусловливающей клиническую картину ГАМП. Усиление внутриорганной нервной проводимости способно повышать сосудистую проницаемость, что служит основой развития очагового асептического интерстициального цистита, также приводящего к симптомам ГАМП.

Все это позволило школе Е.Л.Вишневского [12] высказать предположение о так называемой ишемической болезни таза, когда выраженные нарушения микроциркуляции в виде спазма артериальных микрососудов и снижения гемоперфузии вызывают расстройства энергетического метаболизма гладкомышечных

клеток детрузора. Именно они служат основой «спастичности» детрузора, уменьшения эффективной емкости мочевого пузыря и симптомов ГАМП. Подтверждением этой концепции является позитивный эффект лечения этих больных α_1-адреноблокаторами (АБ), существенно улучшающими кровообращение детрузора и органов таза в целом.

Определенное значение в патогенезе ГАМП имеют и процессы старения, включающие снижение способностей тканей к репарации, уменьшение их эластичности, усиление процессов апоптоза и клеточной атрофии, дегенерацию нервных окончаний, изменение гладкомышечного тонуса, ухудшение кровообращения, истончение уротелия и его защитного глюкозаминогликанового слоя.

Большой интерес представляют неврологические аспекты патогенеза ГАМП. Так, тревога и депрессия, вызывающие недостаточность серотонинергических и норадреналинергических структур центральной нервной системы (ЦНС), уменьшают количество серотонина в сегментарных центрах мочеиспускания. Именно это способно снижать симпатический рефлекс наполнения и удержания мочи в пузыре и вызывать расторможенность парасимпатического рефлекса опорожнения мочевого пузыря. Таким образом, возникают дисбаланс вегетативных регуляторных механизмов при пустом и наполненном мочевом пузыре и клинические проявления ГАМП. Такая дисфункция имеет четкое подтверждение результатами исследования кардиоритма. Ей могут способствовать и дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, и нарушения сна (храп и сонное апноэ), и дисфункция стволовых структур ЦНС, что подтверждают данные электроэнцефалографии. Появление клинической картины ГАМП при этом вполне понятно, остаются невыясненными причины волнообразного течения его проявлений с периодами самопроизвольной регрессии и рецидива симптомов.

Принципы терапии

Медикаментозная терапия ГАМП сегодня – это стремление изменить нейромедиаторные влияния на нижние мочевые пути. Для этого применяют:

- М-холиноблокаторы;
- α_1-АБ;
- комбинации М-холиноблокаторов и α_1-АБ;
- β-АБ, β-адреномиметики;
- α-адреномиметики;
- ингибиторы синтеза простагландинов;
- аналоги вазопрессина;
- донаторы оксида азота (ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа);
- спазмолитики;
- блокаторы кальциевых каналов;
- ингибиторы обратного захвата серотонина;
- агонисты γ-аминомасляной кислоты;
- ингибиторы ванилоидных рецепторов;
- блокаторы опиоидных рецепторов;
- блокаторы пуринергических рецепторов;
- эстрогены.

Приведенный широкий диапазон медикаментозных средств терапии ГАМП прежде всего свидетельствует об их недостаточной эффективности, с одной стороны, и необходимости комплексного подхода к выработке индивидуального лекарственного лечения – с другой. Методологической основой перспектив такого комплексного подхода к терапии могут стать дальнейшие исследования сложных патогенетических механизмов развития ГАМП.

Гормональным факторам развития ГАМП уделяли недостаточно внимания. Исследования школы Ю.А.Пытеля [14] показали, что для реализации избыточных воздействий гормонов на адренорецепторный аппарат мочевых путей необходимо не столько абсолютное повышение их уровня, сколько преобладание одного из них и/или изменение порога чувствительности адренорецепторов. Когда диапазон между действующими минимальным и максимальным порогами гормона широк, даже значительные колебания его уровня не приведут к патологическим изменениям. При малом диапазоне порой незначительный выход его за нормальные пределы может вести к срыву гуморальных регуляторных механизмов и формированию патологического процесса. Известно, что у девочек в раннем детском возрасте в развивающихся яичниках имеется значительное количество фолликулов, содержащих эстрогены. Наиболее частое расстройство функции нижних мочевых путей в этот период становления произвольных регуляторных механизмов деятельности нижних мочевых путей – проявления ГАМП. Незрелость эндокринной системы в период становления, как следствие этого – непостоянные и неадекватные α-адреномиметические воздействия эстрогенов на шейку, проксимальный отдел уретры и уретральный сфинктер обусловливают ответную гиперактивность холинергических структур и появление гиперактивности, детрузор-сфинк-

терной, детрузор-уретральной диссинергии, активного пузырно-мочеточникового рефлюкса, восходящего пиелонефрита. Косвенное подтверждение этому – исчезновение активных клинических проявлений ГАМП к половому созреванию. Они по мере взросления заменяются гипорефлексией, гипотонией, снижением сократительной способности детрузора, которые могут быть следствием запредельного торможения гормональных и вегетативных влияний при избыточной «борьбе» с гиперактивностью пузыря в детстве. Не менее вероятна и сенсибилизация α-адренореактивных структур к гестагенам на фоне уменьшения их чувствительности к α-адреномиметическому действию эстрогенов. Гормональные изменения – малоизученное звено патогенеза уродинамических расстройств, их диагностика и коррекция – один из путей к совершенствованию терапии.

М-холиноблокаторы в терапии ГАМП

Два известных звена патогенеза ГАМП – патологическое повышение чувствительности гладкомышечных элементов детрузора к ацетилхолину и ишемическое расстройство кровообращения таза с развитием энергодефицита детрузора – полностью подтверждают положительные результаты симптоматической медикаментозной терапии М-холиноблокаторами, α_1-АБ и их сочетанием. Многочисленные физиологические, фармакологические и клинические исследования, проведенные в научно-исследовательских и клинических учреждениях нашей страны, вернулись к исследователям наилучшими результатами терапии М-холиноблокаторами, а при их недостаточной эффективности – сочетанием с α_1-АБ. По эффективности, переносимости и безопасности они позволяют путем симптоматической терапии значительно улучшать качество жизни больных.

Однако, не отрицая важности симптоматической помощи больным, мы считаем, что диагноз ИГАМП требует всестороннего комплексного обследования каждого больного. В качестве рекомендаций обследования отечественными и европейскими специалистами предлагаются обязательные методы: анамнез, дневник мочеиспускания, общий осмотр, ректальное и вагинальное исследования, а также общий анализ мочи. Как дополнительные, необязательные методы включены ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря с определением остаточной мочи, урофлоуметрия и комплексное уродинамическое исследование. Даже беглый взгляд на подобный алгоритм позволяет считать его явно недостаточным для диагностики всего возможного диапазона опасных заболеваний, которые могут проявляться общими, сходными симптомами детрузорной гиперактивности (ГАМП). Поэтому мы хотим еще раз подчеркнуть, что введение понятия «гиперактивный мочевой пузырь» ни в коей мере не должно изменять разработанную и общепринятую тактику всестороннего обследования урологического больного, помня о множестве опасных заболеваний, имеющих симптоматику, сходную с ГАМП. Цель обследования – выявление причины симптомов для целенаправленной этиотропной и патогенетической терапии больного. Не следует рассматривать симптоматическую терапию ГАМП как этап в лечении, она является лишь средством облегчения страданий больного, не исключающим его последовательное комплексное и всестороннее обследование.

ГАМП, как мы уже писали, является одной из актуальных проблем для широкого круга врачей: урологов, гинекологов, неврологов, врачей общей практики. Значительный интерес представляют неврологические аспекты патогенеза ГАМП, которые далеко не всегда учитывают урологи и интернисты. Так, тревога и депрессия, вызывающие недостаточность серотонинергических и норадреналинергических структур ЦНС, уменьшают количество серотонина в сегментарных центрах мочеиспускания. Именно это способно снижать симпатический рефлекс наполнения и удержания мочи в мочевом пузыре и вызывать расторможенность парасимпатического рефлекса его опорожнения с дисбалансом вегетативных регуляторных механизмов при пустом и наполненном пузыре. Ей могут способствовать и дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, и нарушения сна (храп и апноэ), и дисфункция стволовых структур ЦНС, что подтверждают данные электроэнцефалографии [4].

Для уточнения некоторых сторон патогенеза ИГАМП совместно с неврологами мы обследовали женщин, которые в течение 3 мес до исследования не получали препараты, влияющие на ВНС. Всем провели урологическое, гинекологическое и неврологическое обследования, а также изучили функции ВНС с применением схемы выявления признаков вегетативной дисфункции [15, 16] и методов спектрального анализа вариабельности ритма сердца (СА ВРС) в ходе ретроградной цистометрии исходно и на фоне функциональных проб, позволяющих объективизировать адаптационные возможности при ретроградном заполнении мочевого пузыря [11]. Мы применили традиционный подход отечественных нейрофизиологов с оценкой вегетативного тонуса по силе коррелятивного влияния абсолютной мощности каждого из пиков частот на показатель общей ВРС, сегментарного и надсегментарного звена. СА ВРС в ходе ретроградной цистометрии осуществляли на 5-минутных участках записи интервалов *R-R* в периоды расслабленного бодрствования перед исследованием с опорожненным мочевым пузырем, при постепенном наполнении мочевого пузыря и в момент интенсивного позыва к мочеиспусканию. СА ВРС на фоне функциональных проб проводили у пациенток с ГАМП и в группе здоровых. На первом этапе регистрировали показатели ВРС в покое, в состоянии расслабленного бодрствования, с опорожненным мочевым пузырем в течение 5 мин. Затем предлагали стандартную ортостатическую нагрузку, в ходе которой также оценивали показатели СА ВРС. Разработанные нами пробы с пероральной водной нагрузкой и прессорным воздействием на область мочевого пузыря позволили выявить закономерности изменения деятельности ВНС в условиях формирования позыва к мочеиспусканию, при его стимуляции внешним давлением и созданием условий эмоционального стресса.

Исследования СА ВРС в ходе ретроградной цистометрии до и на фоне функциональных проб в группе ГАМП показали снижение активности сегментарных механизмов регуляции тонуса с компенсаторным напряжением надсегментарных, что соответствует психовегетативному синдрому. Обеспечение адаптации к нагрузке при наполнении мочевого пузыря происходило путем активации симпатического сегментарного звена при сохраняющемся повышении надсегментарных симпатических влияний. При ГАМП повышение симпатической активации возникало уже при незначительном наполнении мочевого пузыря в сравнении с группой СНМ, где наблюдалось преобладание сегментарных парасимпатических влияний. При ГАМП на фоне психовегетативного синдрома, при котором исходные механизмы обеспечения тонуса реализуются за счет напряжения центральных симпатических влияний, даже незначительная водная нагрузка на мочевой пузырь воспринимается как значимый физиологический стресс, сопровождающийся увеличением симпатических влияний.

Симптомы ГАМП (поллакиурия, ночное мочеиспускание, императивные позывы, ургентное недержание мочи) могут быть ирритативными клиническими проявлениями инфравезикальной обструкции, чаще всего

обусловленной аденомой и раком простаты. В их основе ишемия тазовых органов вследствие артериоспазма и венозной конгестии, увеличение уретрального сопротивления вследствие деформации пузырно-уретрального сегмента, стремление детрузора работать с наименьшими энергозатратами при минимальном объеме, учащенное, нередко императивное опорожнение мочевого пузыря при наличии остаточной мочи, рефлекторное раздражение слизистой пузыря вторичными камнями [17]. Повышенная активность парасимпатических холинергических структур, ответственных за учащенное опорожнение пузыря на фоне повышенной возбудимости, тонуса и сократительной способности, хоть и реализует клинические проявления, но является патогенетическим звеном, которое на фоне выраженной инфравезикальной обструкции на пределе обеспечивает пассаж мочи из мочевого пузыря и преодоление обструктивного препятствия. Именно поэтому заманчивое стремление подавить клинические симптомы с помощью М-холиноблокаторов у этих больных должно быть осторожным. Их эффективное применение возможно при минимальной инфравезикальной обструкции и под постоянным контролем данных частоты спонтанного мочеиспускания, урофлоуметрического мониторинга и объема остаточной мочи. В условиях выраженной инфравезикальной обструкции без ее предварительной ликвидации снижение возбудимости, тонуса и сократительной активности пузыря приведет не к оптимизации опорожнения, а наоборот, к его ухудшению, появлению и/или прогрессирующему увеличению объема остаточной мочи со всеми возможными неблагоприятными последствиями в виде ретенционных изменений верхних мочевых путей, хронического воспаления и почечной недостаточности. Именно такой подход мы считаем обоснованным.

У больных рассеянным склерозом нарушения функции нижних мочевых путей наблюдаются в 60–96% случаев и могут проявляться симптомами ГАМП (учащенным, ночным мочеиспусканием, императивными позывами, ургентным недержанием мочи), что обусловлено надсегментарными демиелинизирующими поражениями проводящих путей ЦНС [18]. Клинические проявления тягостны для больных, препятствуют их нормальной жизни, являются одной из причин утраты трудоспособности, лежат в основе развития осложнений. Многие больные становятся узниками своей квартиры и ее туалета, боятся выходить из дома, не будучи уверенными в досягаемости туалета. На основе наблюдений 181 больного рассеянным склерозом с уродинамическими расстройствами и проявлениями ГАМП мы рекомендуем для обследования анализ клинических проявлений, результатов анкетирования IPSS и QoL, а также сведений дневника спонтанного мочеиспускания. Сопоставления повышенной частоты опорожнения пузыря и выделенного объема, эпизодов ургентного недержания мочи отражают повышенные возбудимость, тонус и сократительную способность детрузора. Сведения об объеме и продолжительности мочеиспускания позволяют вычислять среднюю объемную скорость мочеиспускания, осуществлять ее мониторинг на протяжении суток и более, построить профиль мочеиспускания по средней скорости, выделив признаки или отсутствие инфравезикальной обструкции. Обструктивные расстройства подтверждает остаточная моча при ультразвуковом исследовании. На основе данного алгоритма мы выделили 76 (42%) больных детрузорной гиперактивностью, 91 (50,3%) пациента с проявлениями детрузор-сфинктерной диссинергии, остальные имели обструктивные нарушения. При детрузорной гиперактивности в 96% мы наблюдали положительный результат терапии М-холиноблокаторами, при наличии диссинергии он имел место в 44% случаев на фоне монотерапии α_1-АБ, в 24% – при его сочетании с М-холиноблокатором [19].

При оценке современного арсенала М-холиноблокаторов следует учитывать их химическую структуру (третичные, четвертичные амины), их гидрофильность и липофильность (способность проникать через гематоэнцефалический барьер), а также сродство к M_3-холинорецепторам. Четвертичным амином в отличие от оксибутинина, толтеродина и солифенацина является троспия хлорид (Спазмекс). Он обладает максимальной водорастворимостью (500 мг/мл); оксибутинин, толтеродин и солифенацин – соответственно 0,8, 12 и 6,03 мг/мл. Жирорастворимость, прямо пропорциональная степени проникновения через гематоэнцефалический барьер, по степени липофильности – показателю коэффициента распределения n-Octanol/puffer – имеет отрицательное значение, тогда как названные препараты, особенно оксибутинин, положительные. Липофильность тесно связана с нежелательными побочными эффектами, обусловленными воздействием на ЦНС (спутанность сознания, головокружение, сонливость, головная боль, повышенная возбудимость, парестезии, галлюцинации), в той или иной степени присущими этим препаратам. У Спазмекса они отсутствуют.

Спазмекс (троспия хлорид) имеет существенно лучший профиль безопасности относительно всех третичных аминов (оксибутинин, толтеродин, солифенацин). Он гидрофилен – не проникает через гематоэнцефалический барьер, обладает самым высоким сродством к M_3- и M_2-рецепторам по сравнению с другими М-холинолитиками, не метаболизируется в печени, обладает двойным действием, реализуемым при циркуляции препарата в крови и накоплении его в мочевом пузыре, обладает наилучшим соотношением цена–качество. Его терапевтическая наиболее распространенная суточная доза составляет 45 мг/сут (15 мг 3 раза) с быстрым (3–7 дней) наступлением эффекта, высокой эффективностью, хорошей переносимостью, уникальными особенностями, позволяющими считать его препаратом выбора у детей от 14 лет и больных пожилого возраста, поскольку дозу можно увеличивать без ущерба его безопасности при недостаточной эффективности как более низких доз самого Спазмекса, так и других М-холинолитиков. Таблетка, содержащая 30 мг препарата, позволяет рационально уменьшить кратность приема и существенно улучшить качество жизни. Благодаря лучшему относительно третичных аминов профилю безопасности Спазмекс – препарат, находящий все большее применение как у детей, так и у взрослых. Динамика его плазматической концентрации при пероральном приеме не требует создания специальной медленно освобождающейся формы. Сегодня при обследовании и в процессе лечения вполне реально подобрать эффективную и безопасную индивидуальную суточную дозу в диапазоне 30–90 мг для адекватной терапии. Ее совершенствование требует дальнейших клинических исследований у больных идиопатическим, нейрогенным ГАМП и у пациентов с проявлениями детрузорной гиперактивности при аденоме простаты. Это позволит более эффективно оказывать помощь нашим больным.

Литература

1. Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2003.

2. Борисов В.В., Шварков С.Б., Акарачкова Е.С., Григорашвили И.И. Симптомы дисфункции вегетативной нервной системы у больных ГАМП. IX Межрегиональная научно-практическая конференция урологов Сибири с международным участием «Современные аспекты урологии, онкоурологии». Красноярск, 2010.

3. Данилов В.В., Данилова Т.И., Данилов В.В. Клинико-уродинамическое подтверждение нейрофизиологической

модели гиперактивного мочевого пузыря. Урология. 2010; 4: 15–20.
4. Griffiths D et al. Brain control of normal and overactive bladder. J Urol 2005; 174: 1862–7.
5. Zhang H, Reitz A, Kollias S et al. An fMRI study of the role of suprapontine brain structures in the voluntary voiding control induced by pelvic floor contraction. Neuroimage 2005; 24: 174–80.
6. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2003.
7. Melville JT, Walker E, Katon W et al. Prevalence of comorbid psychiatric illness ans its impact on symptom perception, quality of life, and functional status in women with urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 2002; 187 (1): 80–7.
8. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь. М.: Вече, 2003.
9. Nazareth I, King MB. The urethral syndrome: a controlled evaluation. J Psychosom Res 1993; 37 (7): 737–43.
10. Bodden-Heidrich R. Psychosomatic aspects of urogynaecology: model considerations on the pathogenesis, diagnosis and therapy. Zentralbl Gynakol 2004; 126 (4): 237–43.
11. Борисов В.В., Акарачкова Е.С., Шварков С.Б. и др. Значение дисфункции вегетативной нервной системы при идиопатическом гиперактивном мочевом пузыре у женщин. Урология. 2012; 1.
12. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. М.: Терра, 2001.
13. Лихтерман Л.Б. Время и пациенты. Записки невропатолога. Горький, 1985.
14. Пытель Ю.А., Борисов В.В., Найчук В.Г. Изменение функции мочевого пузыря при гормональных нарушениях. В кн.: Эндокринология и эндокринопатии. Ульяновск, 1984.
15. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. 2-е изд., перераб. и доп. Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002.
16. Task Force of European of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standarts of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use. Circulation 1996; 93: 1043–65.
17. Борисов В.В. Заболевания, скрывающиеся за термином гиперактивный мочевой пузырь у взрослых. Пленум Российского общества урологов. Тюмень, 2005.
18. Борисов В.В., Демина Т.Л., Станкович Е.Ю., Гаджиева З.К. Диагностика нарушений функции нижних мочевых путей и симптоматическое лечение гиперрефлексии мочевого пузыря у больных рассеянным склерозом. VIII Всероссийский съезд неврологов. Казань, 2001; с. 57.
19. Борисов В.В., Гаджиева З.К., Станкович Е.Ю., Аляев Ю.Г. Функциональное состояние нижних мочевых путей (НМП) у больных с рассеянным склерозом. В кн.: Пленум Российского общества урологов. Материалы. Кисловодск 7–9 сентября 2011.
20. Milsom I, Abrams P, Cardozo L et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int 2001; 87: 760–6.

Антимикробная терапия неосложненных инфекций мочевых путей

Л.А.Синякова, И.В.Косова
ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва;
ГБУЗ Городская клиническая больница №68 Департамента здравоохранения г. Москвы

Неосложненные инфекции мочевых путей (НИМП) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний как в амбулаторной, так и в госпитальной практике, и являются одними из самых частых заболеваний женщин репродуктивного возраста [1–3]. Они занимают 2-е место после инфекций респираторного тракта как причина обращения пациентов в амбулаторные лечебные учреждения [4]. В течение года у 25–35% женщин в возрасте 20–40 лет имеет место по крайней мере один эпизод инфекции [5]. Заболеваемость острым циститом составляет 0,5–0,7 эпизода заболевания на одну женщину в год [6]. В исследовании СОНАР (2005–2006 гг.) проанализированы данные о распространенности НИМП в Российской Федерации, Республике Беларусь, Казахстане и Кыргызстане. Полученные результаты свидетельствовали о том, что в возрасте 18–20 лет около 20% женщин имели в анамнезе по крайней мере один эпизод инфекции мочевыводящих путей (ИМП), а в более старших возрастных группах отмечен рост заболеваемости [7]. Также подтверждена широкая распространенность рецидивирующих форм ИМП, прежде всего цистита. В России, по расчетным данным, имеет место 26–36 млн случаев острого цистита в год [8].

Согласно последним данным National Hospital Ambulatory Medical Care Survey в США ежегодно выявляется более 7 млн случаев ИМП в амбулаторной практике, из них более 2 млн обусловлены циститом, а 100 тыс. пациентов в год госпитализируются, преимущественно по поводу пиелонефрита [9]. ИМП в амбулаторной практике чаще встречается у женщин, при этом у 50% взрослых пациенток имеется риск развития ИМП в течение жизни. В Великобритании в течение года около 2,5 млн женщин отмечают эпизоды расстройств мочеиспускания, из них у 100 тыс. диагностируется рецидивирующая ИМП [10]. ИМП нередко наблюдается у молодых женщин в возрасте от 18 до 29 лет. В течение последующих 6–12 мес после первого эпизода ИМП у 25–40% из них развивается рецидивирующая НИМП. Около 15% всех назначений антибиотиков в амбулаторной практике в США связаны с ИМП [9].

Таким образом, НИМП являются важной медико-социальной проблемой, затрагивающей прежде всего физическое здоровье женщины и ее эмоциональную сферу – боли, диспареунию, отказ от половой жизни [11], а также и экономическую составляющую – колоссальные затраты на лечение.

Таблица 1. Структура возбудителей внебольничных ИМП

Возбудитель		%
НИМП (n=294)		
Acinetobacter spp.		1,02
Candida spp.		1,02
Enterobacter spp.		1,70
Enterococcus spp.		6,46
Escherichia	*coli*	64,63
	spp.	0,34
Klebsiella	*oxytoca*	1,02
	pneumoniae	8,50
Leclercia adecarboxylata		0,34
Morganella morganii		1,02
P. mirabilis		4,08
P. aeruginosa		2,72
Serratia marcescens		0,68
Staphylococcus spp.		5,10
Streptococcus agalactiae		1,36

Возбудители НИМП

Во многих случаях затраты на лечение возрастают за счет неправильного первоначального выбора антибактериального препарата. В России рациональный выбор антибиотика при лечении НИМП имеет место лишь в 49,2% случаев [12]. К числу наиболее частых ошибок относится назначение препаратов с неустановленной эффективностью и/или низкой микробиологической активностью.

Более 95% НИМП вызываются одним микроорганизмом. Наиболее частые возбудители – грамотрицательные энтеробактерии, главным образом *Escherichia coli* – 70–95%. Вторым по частоте обнаружения является *Staphylococcus saprophyticus* (5–20% случаев НИМП), который несколько чаще выделяется у молодых женщин. Значительно реже НИМП вызывают *Klebsiella* spp. или *Proteus mirabilis*. В 1–2% случаев возбудителями становятся такие грамположительные микроорганизмы, как стрептококки группы B и D [13, 14]. Возбудителями циститов могут быть микобактерии туберкулеза и редко бледная трепонема. Однако в 0,4–30% случаев в моче больных не обнаруживается какая-либо патогенная микрофлора [15].

По данным международного исследования антибиотикорезистентности штаммов возбудителей НИМП – ARESC (2006 г.), ведущим возбудителем НИМП является *E. coli* в 76,3% случаев, *S. saprophyticus* – в 3,6%, *Klebsiella pneumoniae* – 3,5%, *P. mirabilis* – в 3,1%, *Enterococcus faecalis* – в 3% [16]. Однако, по данным Т.С.Перепановой, с годами этиологическая значимость разных микроорганизмов в генезе НИМП варьирует, в частности, в настоящее время все чаще встречается *E. faecalis* [17]. Данные, полученные в ходе последнего отечественного многоцентрового исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП в разных субпопуляциях пациентов – ДАРМИС (2011 г.), свидетельствовали о несколько меньшей удельной массе *E. coli* в этиологической структуре внебольничных ИМП. Доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* составила 83,5%. При этом *E. coli* являлась возбудителем ИМП у 63,5% пациентов, ее частота существенно не различалась у пациентов с неосложненными (64,6%) и осложненными (62,1%) инфекциями во внебольничной среде [18] (табл. 1).

Определенную роль в этиологии уретритов с последующим развитием инфекций нижних мочевых путей играют урогенитальные инфекции (*Chlamidia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma hominis, Trichomonas vaginalis*). Имеются научные данные о том, что, например, *U. urealyticum*, как правило, реализует свои свойства при ассоциации с дру-

гими патогенными/условно-патогенными микроорганизмами, и развитие воспалительного процесса зависит от массивности диссеминации. Уреаплазменная инфекция является своеобразным проводником, способствующим колонизации мочеполовых органов условно-патогенными микроорганизмами (эндогенными и экзогенными) и реализации свойств последних [19].

Причиной возникновения геморрагического цистита являются вирусные возбудители. При поражении генитальным герпесом наружных половых органов, влагалища, шейки матки воспалительный процесс может распространяться на мочевой пузырь и уретру [20]. Процесс интеграции вирусного генома в хромосомы может сопровождаться трансформацией клетки вплоть до неопластической. Представитель γ-герпесвирусов – вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) – является представителем онкогенных ДНК-содержащих вирусов, и диапазон онкологических заболеваний, ассоциированных с ним, постоянно увеличивается: доказано участие ВЭБ в развитии лимфомы Беркитта, назофарингеальной карциномы, волосатой лейкоплакии и т.д. В настоящее время исследуется роль вирусов, в частности вируса папилломы человека, в генезе и прогрессии рака мочевого пузыря [21].

Высокая частота рецидивирования ИМП объясняется следующими факторами:

- анатомо-физиологические особенности женского организма (короткая и широкая уретра, близость к естественным резервуарам инфекции – анус, влагалище);
- способность грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс в уретре и мочевом пузыре, к адгезии к клеткам эпителия вследствие наличия фимбрий и ворсин;
- частые сопутствующие гинекологические заболевания – воспалительные процессы во влагалище, гормональные нарушения, приводящие к дисбиозу влагалища и размножению в нем патогенной микрофлоры;
- генетическая предрасположенность;
- аномалии расположения наружного отдела уретры;
- наличие инфекций, передаваемых половым путем;
- частота половых актов и характер применяемых контрацептивов [6];
- постоянно меняющийся спектр возбудителей и возрастающая резистентность к антимикробным препаратам;
- формирование биопленок.

Необоснованность и нерациональность антибактериальной терапии являются факторами, приводящими к хронизации процесса и нарушениям иммунорегуляторных механизмов. Повторное назначение антибиотиков одной группы ведет к возникновению резистентных штаммов. Довольно часты циститы, возникновение которых связано с катетеризацией мочевого пузыря после хирургических вмешательств.

Терапия и профилактика НИМП

Рост резистентности основных уропатогенов ко многим антимикробным препаратам и изменение спектра возбудителей требуют постоянного поиска наиболее эффективных антимикробных препаратов для лечения НИМП. Согласно существующим сегодня рекомендациям по терапии инфекционных заболеваний возбудитель должен быть идентифицирован, профиль его чувствительности к антибиотикам определен до начала терапии. При лечении больных с острыми клиническими проявлениями ИМП в большинстве случаев получение своевременных данных о профиле чувствительности уропатогенов не всегда возможно, и первоочередной задачей специалистов в этой области являются создание и постоянное обновление терапевтических рекомендаций [22].

Очевидно, что антимикробный спектр антибактериальных препаратов, которые могут использоваться в эмпирической терапии и профилактике ИМП, должен быть адаптирован к перечню основных возбудителей ИМП. По данным последнего международного эпидемиологического исследования ARESC, при неосложненном цистите у женщин наиболее низкий уровень резистентности уропатогенов наблюдается в странах Северной Европы и Австрии, а наиболее высокий – в Португалии и Испании [16].

Что касается антибиотикорезистентности в России, то, как видно из результатов исследования ДАРМИС (2011 г.), наиболее активными пероральными препаратами в отношении *E. coli* были фосфомицин (98,4%), фуразидин (95,7%), нитрофурантоин (94,1%) и пероральные цефалоспорины III поколения (цефтибутен и цефиксим). В отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* активностью более 90% среди пероральных препаратов обладал только фосфомицин (91,5%). Активность фуразидина и нитрофурантоина составила 86,3 и 76,8% соответственно.

Из парентеральных препаратов наибольшей активностью в отношении *E. coli* обладали карбапенемы (эртапенем, меропенем, имипенем), штаммов, устойчивых к которым выделено не было. Также высокой in vitro активностью обладали цефоперазон/сульбактам (97,4%), пиперациллин/тазобактам (95,7%), цефалоспорины III–IV поколения и амикацин (98,9%). В отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* также наиболее активны были карбапенемы. Чувствительность к цефоперазону/сульбактаму, пиперациллину/тазобактаму и амикацину составила 95,9; 93,6 и 97,3% соответственно. Обращает на себя внимание высокая частота выделения штаммов *E. coli*, резистентных к ампициллину (42,4%) и ко-тримоксазолу (24,2%) как в случае неосложненных, так и осложненных ИМП. Для всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* суммарная частота нечувствительных штаммов к этим препаратам была еще выше (53,9 и 25,3% соответственно) [18, 23].

Определенную озабоченность вызывает и резистентность к фторхинолонам. Так, чувствительность E. coli составила 80,5% к налидиксовой кислоте, 84,1% – к ципрофлоксацину и 84,7% – к левофлоксацину. Чувствительность к хинолонам суммарно у всех представителей семейства Enterobacteriaceae была еще ниже и составила 79,0; 82,5 и 83,4% к налидиксовой кислоте, ципрофлоксацину и левофлоксацину соответственно [18, 23]. Именно поэтому старые нефторированные хинолоны: пипемидовая, оксолиновая, налидиксовая кислоты, не рекомендованы к применению не только из-за низкой микробиологической активности, но и потому что они индуцируют резистентность к фторхинолонам [24]. По данным Российских национальных рекомендаций по антимикробной терапии и профилактике НИМП, альтернативными препаратами являются: левофлоксацин внутрь по 500 мг 1 раз в сутки 3 дня; норфлоксацин внутрь по 400 мг 2 раза в сутки 3 дня; офлоксацин внутрь 200 мг 2 раза в сутки 3 дня; ципрофлоксацин внутрь по 500 мг 2 раза в сутки 3 дня [23]. Из фторхинолонов для терапии НИМП целесообразнее применять норфлоксацин, так как он создает высокие концентрации в моче, а препараты с хорошим проникновением в ткани использовать для лечения более серьезных инфекций паренхиматозных органов [25]. Однако в настоящее время ряд авторов указывают на ведущее значение уропатогенной кишечной палочки, локализующейся в межклеточном пространстве слизистой оболочки мочевого пузыря и (не исключено) внутри уроэпителия [26–28]. В связи с этим становится целесообразным применение препаратов, способных накапливаться в слизистой оболочке мочевыводящих путей: норфлоксацина и левофлоксацина, которые после приема разовой дозы создают кон-

Таблица 2. Резистентность уропатогенной *E. coli* к цефиксиму (сводные данные)

Страна	Нозология	Год	Количество резистентных микроорганизмов, %
Испания	НИМП	2005	4,2
Испания	Амбулаторные ИМП	2008	3,4
Россия	НИМП	2006	⩽5
		2008	0
Германия	НИМП и осложненные ИМП	2005	2,6

центрации в уроэпителии 1,8 и 5,7 мкг/мл соответственно [29–33].

Современные рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины и результатах региональных исследований резистентности возбудителей, в качестве эмпирической терапии предлагают применять у взрослых пациентов с острым циститом фосфомицина трометамол в дозе 3 г однократно или фуразидина калиевую соль с карбонатом магния (фурамаг) по 100 мг 3 раза в день 5 дней [23].

Применение коротких курсов лечения (3 дня), особенно монодозная терапия фосфомицином трометамолом, является достаточным и имеет преимущество перед более длительным лечением. При невозможности использования рекомендуемых препаратов целесообразно использование β-лактамных антибиотиков цефалоспоринов II–III поколения или ингибиторзащищенных аминопенициллинов как альтернативных средств. Длительность терапии должна составлять не менее 5 сут [34]. При наличии чувствительности уропатогенов цефалоспорины II–III поколения могут применяться и при лечении рецидивирующих ИМП. Однако при активном их использовании не следует забывать об увеличении продукции β-лактамаз расширенного спектра действия: 13,3% среди всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* и 9,6% среди штаммов *E. coli*, что во многих случаях диктует необходимость пересмотра существующих алгоритмов эмпирической терапии ИМП особенно в отношении цефалоспоринов.

К альтернативным средствам лечения НИМП, согласно данным Российского национального руководства, относят: амоксициллин/клавуланат внутрь по 500/125мг 3 раза в сутки 5 дней; цефиксим внутрь 400 мг 1 раз в сутки 5 дней; цефуроксим внутрь по 250 мг 2 раза в сутки 5 дней; цефтибутен внутрь 400 мг 1 раз в сутки 5 дней [23].

В условиях роста резистентности уропатогенов к фторхинолонам и ко-тримоксазолу возрастает роль цефалоспоринов III поколения в лечении НИМП у амбулаторных больных. В отличие от таких антибиотиков, как фторхинолоны и ко-тримоксазол, цефалоспорины можно применять у детей и беременных женщин. Согласно данным исследования, проведенного в 2008 г. Европейской ассоциацией урологов, в антимикробном лечении больных нозокомиальной ИМП 32,5% урологов отдают предпочтение фторхинолонам; **32,3% – цефалоспоринам (19,2% применяют цефалоспорины III поколения)**; 12,3% – аминогликозидам и 9,5% специалистов применяют карбапенемы [35]. Отличительной чертой цефалоспоринов III поколения являются высокая активность в отношении микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, длительный период полувыведения и высокая комплаентность (прием препарата 1–2 раза в сутки) [4].

Один из наиболее изученных цефалоспоринов III поколения для перорального приема – цефиксим (Супракс® Солютаб®, 400мг). Цефиксим является полусинтетическим цефалоспорином III поколения для перорального применения, который имеет замещающую гидроксиимино-аминотиазоловую боковую цепь в 7-й позиции. По сравнению с представителями I–II поколений это обеспечивает высокую стабильность к β-лактамазам широкого спектра действия. Дополнительно введенная метоксииминогруппа еще более повышает устойчивость к β-лактамазам грамотрицательных бактерий.

Цефиксим проявляет высокую активность в отношении: *E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca, P. mirabilis, Proteus vulgaris, Citrobacter diversus, Providencia rettgeri, N. gonorrhoeae*. Не действует на *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa*. Препарат обладает высокой биодоступностью, которая составляет 40–52%. При этом следует отметить, что прием пищи не оказывает существенного влияния на его биодоступность и фармакокинетику [36, 37]. Также было выявлено, что одновременный прием цефиксима с антацидами не оказывает значимого влияния на фармакокинетические параметры [38, 39].

Показано, что после приема препарата в дозе 400 мг время достижения максимальной концентрации цефиксима в сыворотке достигается между 3 и 5-м часом, медиана времени достижения пиковой концентрации (T_{max}) составляет 4 ч. Пиковые концентрации в тканях достигаются позднее, чем в сыворотке, T_{max} для тканей составляет 6 ч [40]. В среднем 12–20% цефиксима выводится в неизмененном виде почками в течение 24 ч при пероральном приеме препарата в дозе 200 мг, при внутривенном введении 200 мг цефиксима в течение 24 ч с мочой выводится в неизмененном виде 40,8% препарата. Аналогичный показатель при приеме внутрь составляет 21% для препарата, принимаемого в виде суспензии; 18% при приеме препарата в капсулах [40]. В моче цефиксим создает концентрации, во много раз превышающие минимальную подавляющую концентрацию большинства микроорганизмов, вызывающих ИМП. Изучено содержание цефиксима в моче при приеме препарата по 200 мг 2 раза в сутки и 400 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней. На 15-й день через 2–4 ч после приема последней дозы препарата концентрация цефиксима в моче составила 29 мг/л при приеме в дозе 200 мг 2 раза в сутки и 43 мг/л при приеме в дозе 400 мг 1 раз в сутки [41]. Наряду с другими представителями β-лактамов цефиксим обладает бактерицидным действием, нарушая синтез клеточной стенки бактерий, каркас которой составляют пептидогликаны. Активность препарата обусловлена высоким сродством к пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ)-3, 1a и 1b. Сродство в отношении ПСБ-1b объясняет высокую антимикробную активность цефиксима, сходную с другими пероральными цефалоспоринами – цефаклором и цефалексином. Отсутствие активности цефиксима в отношении *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков может быть объяснено низким сродством цефиксима к ПСБ-2 [42–44].

Результаты исследований

Проведено большое количество клинических исследований цефиксима при НИМП. Российские исследователи [4] в своей работе сравнивали чувствительность *E. coli* при НИМП к цефиксиму и ципрофлоксацину. У пациентов с НИМП не выделено ни одного штамма, резистентного к цефиксиму, выделен один умеренно резистентный штамм. В качестве препарата сравнения был использован ципрофлоксацин – один из наиболее часто используемых антибиотиков для терапии ИМП в России. Полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой частоте выделения резистентных и умеренно резистентных штаммов *E. coli* к ципрофлоксацину – 10 и 1,1% соответственно.

Интерес представляют данные сравнительных рандомизированных исследований. Так, в Германии было

проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности однократного приема цефиксима, офлоксацина, ко-тримоксазола или плацебо в лечении НИМП. В исследовании участвовали 80 женщин в возрасте от 18 до 35 лет с НИМП. Пациентки случайным образом были распределены в одну из групп: принимавшие однократно цефиксим в дозе 400 мг, офлоксацин 200 мг, ко-тримоксазол 160/800 мг или плацебо. Эффективность проводимой терапии оценивали через 14–17 дней. В данном исследовании было показано, что терапия цефиксимом эффективна в 89,4% случаев, офлоксацином – в 89,4%, котримоксазолом – в 84,2% и плацебо – в 26,3% [45].

Эффективность терапии НИМП цефиксимом и котримоксазолом изучали в двойном слепом исследовании, в которое были включены 528 пациентов, случайным образом разделенные на три группы: принимавшие цефиксим по 400 мг 1 раз в сутки, по 200 мг 2 раза в сутки и ко-тримоксазол (триметоприм 160 мг + сульфаметоксазол 800 мг) по 1 таблетке 2 раза в сутки. Через 5–9 нед проводилась клиническая и микробиологическая оценка терапии. Исследование продемонстрировало равноценную микробиологическую эффективность препаратов во всех группах: прием цефиксима по 400 мг был эффективен в 100% случаев, по 200 мг – в 97%, а ко-тримоксазола – у 98% пациентов [46].

Американскими учеными было проведено многоцентровое исследование по сравнению эффективности цефиксима и амоксициллина с участием 565 взрослых пациентов с НИМП. Случайным образом они были разделены на две группы: пациенты 1-й группы (n=279) принимали цефиксим по 400 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней, а пациенты 2-й группы (n=286) принимали амоксициллин в дозе 250 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Эффективность терапии оценивали через 7 дней после окончания лечения. Клиническая эффективность цефиксима составила 90%, амоксициллина – 83%, эрадикация уропатогенов наблюдалась у 92% пациентов, лечившихся цефиксимом, и у 84% пациентов, принимавших амоксициллин [47]. Сводные данные представлены в табл. 2 [22].

Однако указанные исследования проводились в 1980–90-е годы.

Нельзя не упомянуть и возможность использования цефиксима для перорального применения при проведении ступенчатой антибактериальной терапии ИМП как у взрослых, так и у детей [48–51]. Кроме того, цефиксим рекомендован в качестве препарата выбора для лечения бессимптомной бактериурии у беременных [23].

Сводные данные представлены в табл. 3 по изучению резистентности уропатогенов к цефиксиму [4, 52–55].

Таким образом, в России наблюдается минимальная устойчивость возбудителей к цефиксиму, что позволяет рекомендовать его применение для лечения пациентов, страдающих преимущественно внебольничными формами ИМП. **В условиях растущей резистентности возбудителей ИМП к традиционно используемым антибактериальным препаратам цефиксим (Супракс® Солютаб®) становится одним из антибиотиков выбора для лечения ИМП при выявлении возбудителей, чувствительных к указанному препарату, особенно у пациенток, имеющих такие факторы риска, как наличие острого или хронического пиелонефрита в анамнезе, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и возможность развития восходящего пиелонефрита, беременность.**

Литература`

1. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Неосложненные и осложненные инфекции мочеполовых путей. Принципы антибактериальной терапии. РМЖ. 1997; 24: 1579–88.

2. Страчунский Л.С., Рафальский В.В., Сехин С.В., Абрарова Э.Р. Практические подходы к выбору антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей. Урология. 2002; 2: 8–14.

3. Моисеев С.В Практические рекомендации по антибактериальной терапии и профилактике инфекций мочевыводящих путей с позиций доказательной медицины. Инфекции и антимикробная терапия. 2003; 5 (3): 89–92.

4. Рафальский В.В. Чувствительность возбудителей инфекций мочевыводящих путей к цефиксиму. Лечащий врач. 2008; 8: 89–91.

5. Naber KG. Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections. Adv Clin Exp Med 1998; 7: 41–6.

6. Hooton TM, Scholes D, Hughes J et al. Prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med 1996; 335: 468–74.

7. Rafalskiy V, Khodnevich L. Prevalence and risk factors of uncomplicated UTI: multicentre study sonar. Eur Urol 2008; 3 (Suppl.): 267.

8. Лоран О.Б. Инфекции мочевыводящих путей амбулаторных больных. Материалы симпозиума. М.,1999; с. 5–9.

9. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med 2002; 113 (Suppl. 1A): 5S–13S.

10. Brufitt W, Hamilton-Miller JM. Prophylactic antibiotics for recurrent urinary tract infections. J Antimicrob Chemother 1990; 25 (4): 505–12.

11. Синякова Л.А., Косова И.В. Качество жизни пациенток с рецидивирующими инфекциями мочевых путей – проблема национального здоровья. Тезисы второй Всероссийской научно-практической конференции с международным участием – «Рациональная фармакотерапия в урологии 2008».

12. Рафальский В.В. Обоснование выбора антимикробных препаратов при амбулаторных инфекциях мочевыводящих путей. Дис. ... д-р мед. наук. Смоленск, 2004.

13. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997; 11: 551–81.

14. Baily RR. Quinolones in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 1992; 2: 19–21.

15. Durier JL. Anti-anaerobic antibiotic use in chronic inflammation, urgency, frequency, urge-incontinence and in interstitial cystitis. Interstitial Cystitis symposium, National Institutes of Health, Bethesda 1995; p. 112.

16. Naber KG et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. Eur Urol 2008; 54 (5): 1164–75.

17. Перепанова Т.С. Место цефалоспоринов в лечении нижних отделов мочевых путей. Cons. Med. 2009; 11 (6): 24–8.

18. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Дехнич А.В. и др. Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложненной инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности «ДАРМИС». Эксперим. и клин. урология. М.: UroMedia, 2012; 2.

19. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Некоторые аспекты патогенеза рецидивирующих инфекций мочевых путей на фоне урогенитальных инфекций. Успехи теоретической медицины. 2005; 6: 192–8.

20. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2006.

21. Андреева Ю.Ю. Морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза рака мочевого пузыря. Дис. ... д-р мед. наук. М., 2009.

22. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В. Современный взгляд на применение цефиксима в лечении инфекций мочевых путей. Рус. мед. журн. 2010; 29: 1809.

23. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. 2012.

24. Gilbert DN, Moellering RC et al. The Sanford Guide to Antimicrobal Therapy. 41st ed. USA Antimicrobal Therapy Inc 2011.

25. Naber KG et al. Clinician's manual on Urinary Tract Infections and Fluoroquinolones. Science Press Ltd 2000.

26. Justice SS, Hunstad DA, Seed PC, Hultgren SJ. Filamentation by Escherichia coli subverts innate defenses during urinary tract infection. Proc Nation Acad Sci 2006; 103: 19884–9.

27. Piatti G, Mannini A, Balistreri M, Schito AM. Virulence Factors in Urinary Escherichia coli Strains: Phylogenetic Background and Quinolone and Fluoroquinolone Resistance. J Clin Microbiol 2008; 46: 480–7.

28. Garofalo CK, Hooton TM, Martin SM et al. Escherichia coli from Urine of Female Patients with Urinary Tract Infections Is Competent for Intracellular Bacterial Community Formation. Infect Immun 2007; 75: 52–60.

29. Blango MG, Mulvey MA. Persistence of uropathogenic Escherichia coli in the face of multiple antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 2006; 54: 1855–63.

30. Moreau JL, Royer-Morrot MJ, Lozniewski A et al. Penetration of pefloxacin and its desmethyl metabolite into the uroepithelium after a 800 mg single oral dose in human patients. Eur J Clin Pharmacol 1996; 49: 401–5.

31. Hattori T, Kimura G, Kondo Y et al. Urothelial mucosal concentration of levofloxacin administered before transurethral resection: Is the mucosal concentration predictable? Int J Urol 2001; 8: 171–6.

32. Рафальский В.В., Ходневич Л.В. Влияние резистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей на исходы антибактериальной терапии. Урология. 2008; 3–9.

33. Рафальский В.В., Ходневич Л.В. Острый цистит: подходы к выбору антимикробной терапии. Cons. Med. 2010; 12 (4): 48–53.
34. Рациональная фармакотерапия в урологии: Руководство для практикующих врачей. Под ред. НАЛопаткина, Т.С.Перепановой. М.: Литтера, 2012.
35. Bjerklund Johansen TE. NAUTI: An update, 24 Annual EAU Congress 2009.
36. Faulkner RD, Yocobi LA, Barone JS et al. Pharmacokinetic profile of cefixime in man. Pediatr Infect Dis 1987; 6: 963–70.
37. Faulkner RD, Fernandez P, Lawrence G et al. Absolute bioavailability of cefixime in men. J Clin Pharmacol 1988; 28: 700–6.
38. Healy D, Sabai J, Sterling L et al. Influence of ar/mg-containing antacids (a) on the pharmacokinethics (pk) of cefuxime (c). Clin Pharmacol Therap 1989; 45: 164.
39. Cephalosporins and Related Antibiotics. Drug Facts and Comparison. St. Luis, 2007.
40. Brogden RN, Campoli-Richards DM. Cefixime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs 1989; 38: 524–50.
41. Faulkner RD, Bohaychuk W, Desjardings RE et al. Pharmacokinetics of cefixime after once-a-day and twice-a-day dosing to steady state. J Clin Pharmacol 1987; 27: 807–12.
42. Matsumoto Y, Kojo H, Kamimura T et al. The mechanism of action of cefixime, a new oral cephalosporin. Chemotherapy 1985; 33: 123–33.
43. Neu HC. In vitro activity of a new broad spectrum b-lactamase-stable oral cephalosporin, cefixime. Pediatr Infect Dis 1987; 6: 958–62.
44. O'Grady FW, Cowlishaw WA, Eley AR et al. Turbidometric studies of the effect of fk027 on the growth of aerobic and anaerobic bacteria. 14th International Congress of Chemotherapy, Kyoto, 23–28 June, 1985 Japan Convention Services, INC 1985.
45. Asbach HW: Single dose oral administration of cefixime 400 mg in the treatment of acute uncomplicated cystitis and gonorrhoea. Drugs 1991; 42: 10–3.
46. Levenstein J, Summerfield PJ, Fourie S et al. Comparison of cefixime and co-trimoxazole in acute uncomplicated urinary tract infection. A double-blind general practice study. South Afr Med J 1986; 70: 455–60.
47. Iravani A, Richard G, Johnson D, Bryant A. A double-blinding, multicenter comparative study of the safety and efficacy of cefixime versus amoxicillin in the treatment of acute urinary tract infections in adult patient. Am J Med 1988; 85: 17–25.
48. Mensa J, Morenzo-Martinez A, Martinez J et al. Treatment of acute uncomplicated pyelonephritis (aup): A randomized trial comparing 7- vs. 14-day therapy. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1999; 39: 26–9.
49. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. Pediatrics 1999; 104: 79–86.
50. Рафальский В.В., Чилова Р.А., Остроумова М.В. Место современных бета-лактамных антибиотиков в терапии инфекций мочевых путей у беременных. Урология. 2009; 5: 14–7.
51. Рафальский В.В. и др. Современные подходы к антимикробной терапии инфекций мочевыводящих путей у беременных. Акушерство и гинекология. 2009; 4: 55–9.
52. Andreu A, Alos J, Gobernado M et al. Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: A nationwide surveillance study. Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica 2005; 1: 1–3.
53. Sanchez Merino JM, Guillan Maquieira C, Fuster Foz C et al. Evolution of Escherichia coli antibiotic resistances in urine samples from the community. Arch Esp Urol 2008; 61: 776–80.
54. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия внебольничных неосложненных инфекций мочевыводящих путей с позиций современного состояния антибиотикорезистентности. Рос. мед. журн. 2006; 27: 1998–2005.
55. Hummers-Pradier E, Koch M, Obse AM et al. Antibiotic resistance of urinary pathogens in female general practice patients. Scand J Infect Dis 2005; 37: 256–61.

Тадалафил в лечении симптомов со стороны нижних мочевых путей: обзор литературы и существующей клинической практики в России

А.В.Говоров, Г.Р.Касян, А.О.Васильев, Д.Ю.Пушкарь
Кафедра урологии ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Введение

В целом и эректильная дисфункция (ЭД), и симптомы нижних мочевых путей (СНМП), обусловленные доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), часто встречаются у мужчин, при этом частота обоих заболеваний с возрастом увеличивается [1–6]. Результаты популяционных исследований указывают на то, что СНМП возникают по крайней мере иногда почти у 72% мужчин среднего возраста [1–3], в то время как частота ЭД варьирует от 2% у мужчин в возрасте моложе 40 лет до 86% у мужчин от 80 лет и старше [4]. Несмотря на то что отличия в методиках проведения осложняют сравнение, недавнее исследование мужчин в возрасте 20–75 лет (n=1225) в обществе и условиях медицинских учреждений (без выявленных урологических заболеваний) в Российской Федерации показало, что симптомы ЭД присутствуют примерно у 90% респондентов. Причины такой высокой частоты ЭД неоднозначны, но возможные факторы могут включать в себя выборку (мужчины в России) с высокими показателями факторов риска ЭД (например, сердечно-сосудистыми заболеваниями) и неэффективность традиционного лечения ЭД в России. Частота СНМП (в соответствии с Международной системой суммарной оценки заболеваний ПЖ, International Prostate Symptom Scores – IPSS) в исследовании превышала 60%, при этом симптомы умеренной или выраженной тяжести были отмечены примерно у 29% респондентов [5]. Высокая частота СНМП/ДГПЖ в российской выборке может быть следствием, отчасти, субъективного восприятия вопросов респондентами. Или же действительно повышенная частота СНМП/ДГПЖ может иметь место с учетом относительно низкой продолжительности жизни мужчин в России по сравнению с западными странами и более ранними проявлениями разных заболеваний.

Веские эпидемиологические доказательства указывают на корреляцию между СНМП и ЭД [7, 8]. Кельнское исследование мужчин (Cologne Male Survey), включавшее примерно 4500 пациентов в Германии в возрасте от 30 до 80 лет, показало, что частота СНМП у мужчин, страдающих ЭД, составляет примерно 72% по сравнению с 38% у мужчин с нормальной эрекцией [9]. СНМП является независимым фактором риска развития ЭД [9]. При проведении Международного исследования стареющих мужчин (Multinational Survey of the Aging Male – MSAM-7) – крупного исследования, включавшего более 12 тыс. респондентов из 6 европейских стран

и США, – сексуальные расстройства и связанное с ними беспокойство в значительной степени коррелировали с возрастом и степенью тяжести СНМП [10]. Наличие и степень тяжести СНМП являлись независимыми факторами риска сексуальной дисфункции. В России эпидемиологические факты также указывают на то, что СНМП/ДГПЖ и ЭД сопутствуют друг другу. Метаанализ данных исследования по подгруппе мужчин с дисфункцией, связанной с опорожнением (n=767), показал сильную корреляцию с симптомами ЭД примерно в 18% и умеренную корреляцию в 10% случаев. Примерно в 2/3 случаев корреляция между СНМП и симптомами ЭД была слабой. Истинная корреляция между СНМП и ЭД может быть еще более выраженной, чем отмечено в данном исследовании, так как пациенты в России обычно указывают только основные жалобы и пропускают сопутствующие симптомы как менее важные или незначимые.

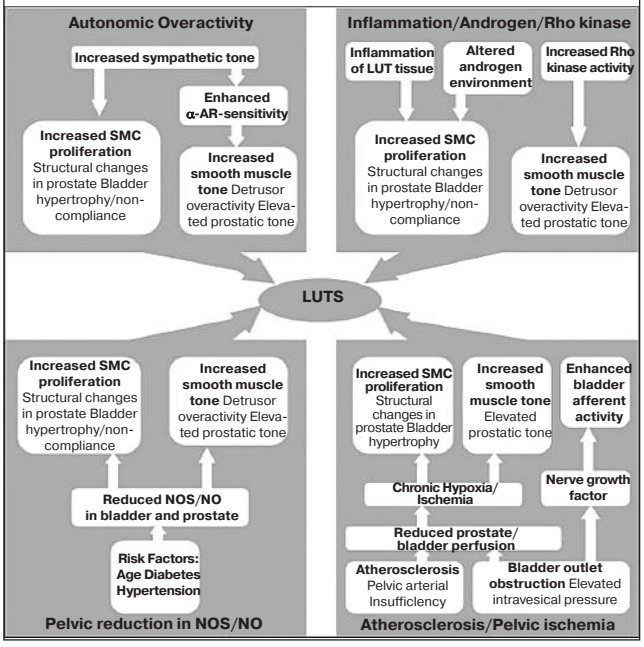
Текущая ситуация в клинической практике лечения ДГПЖ

При наличии умеренных или тяжелых СНМП, вызванных ДГПЖ, лекарственная терапия является стандартом в лечении пациентов, не соответствующих критериям для хирургического вмешательства [11, 12]. Тем не менее в разных странах Европы существуют отличия, касающиеся назначений препаратов, связанных с ДГПЖ [13]. Ретроспективный анализ данных, полученных в 19 странах Европы, показал, что назначение препаратов для лечения СНМП/ДГПЖ увеличилось, хотя в разных странах Европы назначение препаратов, связанных с ДГПЖ, сильно различалось. В период между 2004 и 2008 гг. количество назначений, связанных с ДГПЖ, возросло: от 22% – во Франции и до 145% – в Венгрии, при этом градиент назначений увеличивался от северных к южным странам. Антагонисты α_1-адренорецепторов (α-адреноблокаторы – α-АБ) являлись наиболее широко назначаемыми препаратами, в то время как применение ингибиторов 5α-редуктазы осталось на прежнем уровне или лишь немного возросло в течение периода проведения исследования. Несмотря на отсутствие научных доказательств, фитотерапия составляла до 40% всех назначений и являлась специфичной для определенных стран.

Сведения по текущей ситуации с лечением СНМП/ДГПЖ в России весьма скудные, при этом разные регионы в очень большой степени отличаются друг от друга. Имеющиеся данные по назначениям из 5 российских городов за апрель 2007 г. указывают на то, что α-АБ являются важным компонентом в лекарственной терапии, а ингибиторы 5α-редуктазы – 5% или комбинированная терапия (α-АБ + ингибиторы 5α-редуктазы) – 10% составляют лишь малую часть всех назначений [14]. Фитотерапия представляет собой основной элемент лечения и составляет примерно 50% всех назначений. В настоящий момент ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), или антимускариновые средства, составляют лишь небольшой процент от всех назначаемых препаратов для лечения СНМП/ДГПЖ в России.

В руководстве 2013 г. по лечению СНМП у мужчин (включая доброкачественную обструкцию ПЖ), опубликованном Европейской ассоциацией урологов (EAU), а также руководстве, подготовленном Американской урологической ассоциацией (AUA), рекомендуется применение нескольких разных вариантов фармакотерапии для лечения СНМП в зависимости от клинической ситуации [11, 12]. Препаратами 1-й линии в лекарственной терапии мужчин с СНМП от умеренной до выраженной тяжести считаются α-АБ и ингибиторы 5а-редуктазы. Новейший класс лекарственных препаратов – ингибиторы ФДЭ-5 – также упомянут в руководстве (Guidelines) EAU 2013 г. В соответствии с данным руководством ингибиторы ФДЭ-5 применяются только у мужчин с СНМП, принимающих участие в клинических исследованиях. Впервые тадалафил был зарегистрирован для лечения СНМП/ДГПЖ в октябре 2011 г. в США Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA), впоследствии он был зарегистрирован в Европейском союзе, России, Канаде, Израиле и нескольких странах Центральной и Южной Америки и Азии [15]. В России тадалафил, назначаемый 1 раз в день для лечения СНМП/ДГПЖ, был зарегистрирован в январе 2012 г.

Рис. 1. Частичное совпадение патофизиологических процессов при СНМП и ЭД может включать изменение биодоступности NO, повышение сократимости гладкой мускулатуры, атеросклероз и изменения уровня половых гормонов в крови [19].



Частичное совпадение патофизиологических процессов

Было предложено несколько механизмов, объясняющих взаимосвязь между СНМП и ЭД (рис. 1), включая снижение повышенной активности синтазы оксида азота/оксида азота (NO) [16–20] и вегетативной нервной системы [16, 19–21]. Аномальная повышающая регуляция сигнального пути RhoA/Rho-киназы (ROCK), опосредующего сокращение гладкой мускулатуры, также может вносить свой вклад в отсутствие расслабления гладкой мускулатуры в ПЖ, уретре, шейке мочевого пузыря и половом члене [17–20]. Повышающая регуляция сигнального пути ROCK была связана с ишемией органов таза и/или атеросклерозом кровеносных сосудов, снабжающих органы таза [19], что связано с ЭД и является патофизиологическим фактором риска развития СНМП [16, 19, 20]. Изменение уровня андрогенов и воспаление также представляют собой дополнительные патофизиологические факторы риска развития СНМП и ЭД [16, 19].

Так как ФДЭ-5 в больших количествах экспрессируется в мочевом пузыре, ПЖ и уретре, гладкие мышцы и сосудистая сеть в данных органах представляют собой потенциальные цели для ингибиторов ФДЭ-5. Было показано, что ингибиторы ФДЭ-5 способствуют расслаблению гладкой мускулатуры простаты, мочевого пузыря и уретры за счет повышения активности NO/циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) [22, 23]. Кроме того, блокировка ФДЭ-5 снижает активность

Таблица 1. Краткий обзор клинических исследований тадалафила, назначаемого 1 раз в день для лечения СНМП/ДГПЖ

Автор	Популяция	Число пациентов	Дизайн исследования/лечение	Результаты	Комментарии
Плацебо-контролируемые исследования					
C.Roehrborn и соавт. 2008 [33]	СНМП/ДГПЖ	1058	• Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, диапазон доз (12 нед) • Тадалафил 2,5, 5, 10 или 20 мг • Плацебо	• Тадалафил 2,5 мг (-3,9; p=0,015*) • Тадалафил 5 мг (-4,9; p<0,001*) • Тадалафил 10 мг (-5,2; p<0,001*) • Тадалафил 20 мг (-5,2; p<0,001*) • Плацебо (-2,3)	• Улучшение IPSS на 4, 8 и 12 нед при применении тадалафила во всех дозах • Клинически значимое улучшение IPSS
G.Broderick и соавт., 2010 [35]	СНМП/ДГПЖ с/без ЭД	716 (ЭД) 340 (без ЭД)	Ретроспективный анализ: • рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, диапазон доз (12 нед) • Тадалафил 2,5, 5, 10 или 20 мг (ЕД) • Плацебо	Среднее значение IPSS (осн. – КТ) С ЭД • Тадалафил 2,5 мг (-4,3) • Тадалафил 5 мг (-4,8) • Тадалафил 10 мг (-5,3) • Тадалафил 20 мг (-5,6) • Плацебо (-2,4) Без ЭД • Тадалафил 2,5 мг (-3,2) • Тадалафил 5 мг (-5,3) • Тадалафил 10 мг (-5,1) • Тадалафил 20 мг (-4,5) • Плацебо (-2,4)	• Улучшения IPSS существенно не отличались (подгруппа p=0,352/подгруппа p=0,644) • Аналогичные эффекты наблюдались для IPSS, качества жизни, ДГПЖ
C.Donatucci и соавт., 2011 [36]	СНМП/ДГПЖ	427	• Открытое исследование (52 нед) • Тадалафил 5 мг (ЕД) – доза оценена в фазу открытого исследования • Плацебо	Среднее значение IPSS • Предварительно тадалафил 2,5 мг (-5,7) • Предварительно тадалафил 5 мг (-5,0) • Предварительно тадалафил 10 мг (-5,7) • Предварительно тадалафил 20 мг (-4,6) • Все (-5,0) • Предварительно плацебо (-4,1) Среднее значение IPSS • Предварительно тадалафил 2,5 мг (-2,5) • Предварительно тадалафил 5 мг (0,2) • Предварительно тадалафил 10 мг (-0,2) • Предварительно тадалафил 20 мг (0,8) • Все (-0,9) • Предварительно плацебо (-2,2)	• После 1 мес лечения мужчины, которые поменяли плацебо или тадалафил 2,5 мг на 5 мг, показали значительное снижение (p<0,01) IPSS • Мужчины, которые остались на терапии тадалафилом 5 мг или уменьшили дозу до 5 мг (с 10 или 20 мг), поддерживали улучшение IPSS • Изменения в IPSS ирритативной и обструктивной оценки, IPSS, качества жизни и индекса ДГПЖ сохранялись после 1 года
H.Porst и соавт., 2011 [37]	СНМП/ДГПЖ (IPSS ⩾13, Q_{max} от ⩾4 до ⩽15 мл/с)	325	• Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование • Тадалафил 5 мг (ежедневно) • Плацебо	Среднее значение IPSS • Тадалафил 5 мг (-5,6, p=0,004*) • Плацебо (-3,6)	• Клинически значимое улучшение IPSS • Очевидное снижение IPSS после 1 нед и значимое после 4 нед (p=0,003*) • Нет существенного различия между исходной тяжестью СНМП или тяжести ЭД и изменений в общем IPSS
R.Egerdie и соавт., 2012 [38]	СНМП/ДГПЖ с ЭД	606	• Рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование (12 нед, КТ) • Тадалафил 2,5, 5 мг (ежедневно) • Плацебо	Среднее значение IPSS Тадалафил 2,5 мг (-4,6; p=NS*) • Тадалафил 5 мг (-6,1; p<0,001*) • Плацебо (-3,8)	• Тадалафил 5 мг значительно улучшает IPSS (накопление и опорожнение) и индекс влияния ДГПЖ (все p<0,001*) против плацебо к 12 нед • Увеличение Q_{max} было небольшим в обеих группах, хотя незначительно значимым при применении тадалафила 2,5 мг (p=0,027*)
Совместные исследования					
H.Porst и соавт., 2013 [39]	СНМП/ДГПЖ с/без ЭД	1500	• Объединенные данные 4 международных, рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований (12 нед) • Тадалафил 5 мг (ежедневно) • Плацебо	Среднее значение IPSS • Тадалафил 5 мг (-5,0; p<0,001*) • Плацебо (-2,7)	• Значительное улучшение IPSS (накопление и опорожнение), индекса влияния ДГПЖ и IPSS качества жизни (все p<0,001*) • Значительное улучшение IPSS независимо от тяжести СНМП (IPSS <20/⩾20), возраст (⩽65/>65 лет), предыдущее использование α-АБ, или ингибиторов ФДЭ-5, уровень общего тестостерона (<300/⩾300 нг/дл), или ПСА (⩽40/>40 нг/мл)
H.Porst и соавт., 2013 [40]	СНМП/ДГПЖ с ЭД	1026	• Объединенные данные 4 международных, рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (12 нед); анализ ограничился мужчинами с ЭД • Тадалафил 5 мг (ежедневно) • Плацебо	Среднее значение IPSS • Тадалафил (-6,0; p<0,001*) • Плацебо (-3,6)	• Значительное улучшение IPSS (накопление и опорожнение), индекса влияния ДГПЖ и IPSS, качество жизни (все p<0,001*) • Нет значительного воздействия тяжести ЭД на IPSS (p=0,463) • Улучшение МИЭФ-ЭФ не оказали существенного влияния на СНПМ/ДГПЖ (p=0,926) • Улучшение IPSS и МИЭФ-ЭФ слабо коррелирует (r=-0,229)

Автор	Популяция	Число пациентов	Дизайн исследования/лечение	Результаты	Комментарии
G.Brock и соавт., 2013 [41]	СНМП/ДГПЖ с/без ЭД	1089 51 (ЭД) 338 (без ЭД)	• Объединенные данные 3 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (12 нед) • Тадалафил 5 мг (ежедневно) • Плацебо	Среднее значение IPSS С ЭД • Тадалафил 5 мг (-5,7; p<0,001*) • Плацебо (-3,3) Без ЭД • Тадалафил 5 мг (-5,4; p<0,05*) • Плацебо (-3,3)	• Улучшение СНМП/ДГПЖ у мужчин с/без ЭД (p=0,73), IPSS, опорожнение (p=0,69), IPSS, накопление (p=0,78), индекс влияния ДГПЖ (p=0,81) и IPSS, качество жизни (p=0,89)
Тадалафил и α-АБ Comparator					
M.Oelke и соавт., 2012 [42]	СНМП/ДГПЖ (IPSS⩾13, Q_{max} от ⩾4 до ⩽15 мл/с)	511	• Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (12 нед) • Тадалафил 5 мг (ежедневно) • Тамсулозин 0,4 мг • Плацебо	Среднее значение IPSS • Тадалафил 5 мг (-6,3; p=0,001*) • Тамсулозин (-5,7; p=0,023*) • Плацебо (-4,2)	• Индекс влияния ДГПЖ значительно увеличивался через 12 нед при приеме тадалафила (p=0,003*) и тамсулозина (p=0,026*) • IPSS, качество жизни и удовлетворенность лечением значительно увеличивались при приеме тадалафила (оба p<0,05*), но не при приеме тамсулозина (оба p>0,1*) • Q_{max} значительно увеличилась при приеме тадалафила (p=0,009*) и тамсулозина (p=0,014*)
Комбинированное лечение (тадалафил + ингибиторы 5α-редуктазы)					
A.Casabé и соавт., 2014 [53]	СНМП/ДГПЖ (IPSS⩾13, объем простаты ⩾ 30 см^3)	695	• Рандомизированное двойное слепое параллельное исследование (4, 12, 26 нед) • Финастерид 5 мг/плацебо • Финастерид 5 мг/тадалафил 5 мг	Среднее значение IPSS • Финастерид 5 мг/тадалафил 5 мг (4 нед: -4,0; p<0,001**; 12 нед: -5,2; p=0,001**; 26 нед: -5,5; p=0,022**) • Финастерид 5 мг/плацебо (4 нед: -2,3; 12 нед: -3,8; 26 нед: -4,5)	• Финастерид/тадалафил значительно улучшают IPSS (хранение, опорожнение) на 4 нед (p=0,007** и p<0,001**) и 12 нед (p=0,040** и p<0,001**), IPSS, опорожнение – на 26 нед (p=0,015**) • IPSS, качество жизни улучшается при приеме финастерида/тадалафила и достигает статистической значимости на 4 нед лечения (p<0,001**)

Примечание. ПСА – простат-специфический антиген, Q_{max} – максимальная скорость мочеиспускания;
*по сравнению с плацебо; **по сравнению с финастеридом 5 мг/плацебо.

ROCK и обладает антипролиферативным действием в культуре клеток мочевого пузыря человека [24]. Было показано, что ингибиторы ФДЭ-5 повышают оксигенизацию ткани ПЖ в модели урогенитальной ишемии/гипоксии у крыс [25] и увеличивают высвобождение цГМФ в тканях НМП при ишемии у кроликов [26]. При проведении небольшого исследования с участием 12 пациентов с ДГПЖ, ожидающих хирургической операции, было выявлено улучшение кровоснабжения простаты после назначения тадалафила [27]. Возможный эффект данного феномена на последующую кровопотерю во время трансуретральной резекции ПЖ отдельно не изучался. Тем не менее изменения в кровоснабжении органа представляют собой нормализацию кровотока для поддержания нормальной функции; следовательно, возможность повышенного риска кровотечения маловероятна. Никаких сообщений о повышенной частоте кровотечений во время хирургических операций на простате у мужчин, принимавших ингибиторы ФДЭ-5, не поступало.

Активность афферентных нервов представляет собой еще одну возможную цель для ингибиторов ФДЭ-5 [16]. При помощи животных моделей было показано снижение активности афферентных нервов в мочевом пузыре после ингибирования ФДЭ-5 [28, 29], недавно было отмечено специфическое действие тадалафила на хроническое воспаление в ПЖ [30]. Таким образом, механизмы, посредством которых ингибиторы ФДЭ-5 способствуют улучшениям СНМП/ДГПЖ, имеют, скорее всего, многофакторную природу: цГМФ-опосредованное расслабление сосудов; расслабление гладкой мускулатуры ПЖ и мочевого пузыря, а также снижение активности афферентных нервов, что может дополнять сосудистый эффект.

Клиническая эффективность тадалафила при СНМП/ДГПЖ

Клинические исследования ингибиторов ФДЭ-5 с участием мужчин, страдающих СНМП/ДГПЖ, показали сокращение симптоматики (согласно изменениям баллов в опроснике IPSS) [31, 32] (табл. 1). При проведении крупного рандомизированного исследования (n=1058) тадалафила, назначаемого 1 раз в день, по сравнению с плацебо у пациентов с СНМП/ДГПЖ были показаны статистически значимые и клинически значимые (3 балла и более) улучшения общего балла по шкале IPSS по сравнению с исходными показателями (тадалафил 2,5 мг, p=0,015; 5–20 мг, все значения p<0,001) по прошествии 12 нед [33, 34]. При применении суточных дозировок тадалафила 5, 10 и 20 мг были показаны очень схожие улучшения по шкале IPSS с минимальными дополнительными улучшениями в группах, получавших препарат в дозировках 10 и 20 мг. Суточная дозировка 2,5 мг не оказывала никакого существенного воздействия на СНМП/ДГПЖ и не рекомендована для лечения данного заболевания. При проведении апостериорного анализа (post hoc) изменения по шкале IPSS у мужчин, страдающих и не страдающих ЭД (на основании Международного индекса эректильной функции – ЭФ – домен ЭФ – МИЭФ-ЭФ), существенно не отличались друг от друга (подгрупповое значение p=0,352, для взаимосвязи вида лечения и подгруппы значение p=0,644) [35], это говорит о том, что тадалафил способствует улучшению СНМП независимо от улучшения ЭФ.

Оценку долгосрочной эффективности тадалафила проводили во время фазы продолжения исследования (n=427) тадалафила в дозировке 5 мг, назначаемого 1 раз в день у мужчин, страдающих СНМП/ДГПЖ [36].

Согласно оценке общего балла по шкале IPSS [36] улучшения, отмечаемые во время плацебо-контролируемого периода или в течение первых месяцев фазы продолжения, сохранялись в течение 1 года терапии. По прошествии 1 мес терапии во время открытой продленной фазы исследования у мужчин, ранее получавших плацебо или тадалафил в дозировке 2,5 мг, переведенных на терапию тадалафилом в дозировке 5 мг, было показано статистически значимое (p<0,01) снижение балла по шкале IPSS, в то время как у мужчин, продолжавших принимать тадалафил в дозировке 5 мг, и у мужчин, у которых дозировка была снижена до 5 мг (после 10 или 20 мг), улучшения сохранились. Данные по эффективности тадалафила, назначаемого 1 раз в день для лечения СНМП/ДГПЖ, за период дальнейших наблюдений продолжительностью более 1 года отсутствуют.

Оценку эффективности и безопасности тадалафила при СНМП/ДГПЖ проводили во время базового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продолжительностью 12 нед (n=325) с применением дозировки 5 мг, назначаемой 1 раз в день [37]. Было показано, что тадалафил способствует статистически значимым улучшениям общего исходного балла по шкале IPSS на момент окончания терапии по сравнению с плацебо (p=0,004), при этом сокращение общего балла по шкале IPSS было клинически значимым [37]. Следует отметить, что улучшения общего балла по шкале IPSS не зависели от исходной тяжести ЭД. При проведении еще одного двойного слепого исследования продолжительностью 12 нед оценивали действие тадалафила в дозировке 2,5 или 5 мг, назначаемого 1 раз в день, на СНМП и ЭД у мужчин, страдающих обоими заболеваниями (n=606) [38]. Данное исследование показало клинически значимые и статистически значимые улучшения общего балла по шкале IPSS на фоне терапии тадалафилом 5 мг по сравнению с плацебо через 2 нед после начала терапии и до конца исследования (p<0,001). Дозировка 5 мг также способствовала существенным улучшениям баллов при оценке по подшкалам опорожнения (p<0,001) и накопления (p<0,001) шкалы IPSS по сравнению с плацебо по прошествии 12 нед.

В нескольких интегрированных анализах международных клинических исследований проводилась дальнейшая оценка тадалафила в дозировке 5 мг, назначаемого 1 раз в день, по сравнению с плацебо при СНМП/ДГПЖ, в разных субпопуляциях, включая выборки пациентов, страдающих и не страдающих ЭД. Сводный анализ четырех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (n=1500) тадалафила в дозировке 5 мг, назначаемого 1 раз в день для лечения СНМП/ДГПЖ, подтвердил статистически значимые улучшения по шкале IPSS по сравнению с исходной оценкой, так же как и индекса влияния ДГПЖ (BPH impact index) и индекса оценки качества жизни шкалы IPSS – IPSS-QoL index (для всех сравнений значения p<0,001) по сравнению с плацебо [39]. Анализ подгрупп показал, что улучшения по шкале IPSS были существенными и значимыми независимо от исходной степени тяжести СНМП. Отдельный интегрированный анализ данных, ограниченных сексуально активными мужчинами, которые страдают ЭД (n=1026), подтвердил, что облегчение СНМП на фоне терапии тадалафилом по сравнению с плацебо (p<0,001) происходит независимо от улучшений ЭД [40]. Было показано отсутствие какого-либо значимого влияния исходной степени тяжести ЭД на изменение IPSS (для взаимного влияния значение p=0,463), а на улучшение балла по шкале МИЭФ-ЭФ не оказывала никакого существенного воздействия исходная степень тяжести СНМП/ДГПЖ (для взаимного влияния значение p=0,926). Корреляция между улучшением баллов по шкалам IPSS и МИЭФ-ЭФ во время терапии была ми-

нимальной (r=-0,229), что соответствует отсутствию прямой взаимосвязи между степенью улучшений ЭД и СНМП/ДГПЖ. Некоторая степень корреляции предполагается, когда сопутствующие заболевания лечат одним и тем же препаратом.

Еще один сводный анализ трех международных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований также подтвердил независимую пользу тадалафила при СНМП/ДГПЖ и ЭД [41]. При проведении данных трех исследований с одинаковым дизайном всего 1089 мужчин (с примерно одинаковой исходной степенью тяжести ДГПЖ), страдающих ЭД (n=751) и не страдающих ЭД (n=338), были рандомизированы в группы терапии плацебо или тадалафилом в дозировке 5 мг в день на протяжении 12 нед. Независимо от наличия или отсутствия ЭД терапия тадалафилом в дозировке 5 мг способствовала существенным улучшениям при оценке изменений общего исходного балла по шкале IPSS по сравнению с плацебо, так же как и существенным улучшениям по подшкалам IPSS (опорожнения и накопления) и качества жизни. Примечательно, что улучшения СНМП/ДГПЖ были схожими у мужчин, страдающих и не страдающих ЭД, а значение *p* для взаимодействия между лечением и ЭД при оценке общего балла по шкале IPSS не достигло значимости (p=0,73).

Тадалафил, назначаемый в комбинации с α-АБ или в виде монотерапии

С учетом того, что α-АБ часто используются в качестве терапии 1-й линии для лечения СНМП/ДГПЖ, тамсулозин в дозировке 0,4 мг, назначаемый 1 раз в день, был включен в качестве активного контроля при проведении двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (n=511) тадалафила в дозировке 5 мг с продолжительностью 12 нед [42]. Несмотря на то что дизайн исследования не предусматривал статистического сравнения для выявления превосходства, данное исследование показало, что изменения общего исходного балла по шкале IPSS по прошествии 12 нед были статистически значимыми при терапии и тадалафилом, и тамсулозином по сравнению с плацебо (p=0,001 и p=0,023 соответственно). Степень улучшений общего балла по шкале IPSS по прошествии 12 нед терапии тадалафилом была сравнима со степенью улучшений, отмечаемой во время терапии тамсулозином, и соответствовала другим отчетам [33, 37, 38]. Согласно оценке по шкале МИЭФ-ЭФ тадалафил способствовал существенным улучшениям ЭФ (p<0,001) по сравнению с плацебо у сексуально активных мужчин, страдающих ЭД (примерно 60% участников исследования), в то время как тамсулозин не показал аналогичных результатов (p=0,699) [42, 43]. В целом доказательства, полученные при проведении данного исследования, указывают на то, что тадалафил в дозировке 5 мг или тамсулозин в дозировке 0,4 мг в день способствуют примерно одинаковым улучшениям симптоматики СНМП/ДГПЖ по прошествии 12 нед.

Строго контролируемые клинические исследования, в которых проводилась бы тщательная оценка потенциального действия комбинированной терапии тадалафилом и α-АБ, отсутствуют. Предварительный отчет о применении алфузозина в дозировке 1 мг 1 раз в день, тадалафила в дозировке 20 мг через день или комбинации обоих препаратов у мужчин с СНМП/ДГПЖ указывает на то, что комбинированная терапия способствует улучшению симптомов и показателей урофлоуметрии [44]. Небольшое плацебо-контролируемое исследование (n=40) тамсулозина в дозировке 0,4 мг/тадалафила в дозировке 5 мг по сравнению с тамсулозином в дозировке 0,4 мг/плацебо, назначаемых 1 раз в день при СНМП/ДГПЖ, показало существенное сокращение общего балла по шкале IPSS (p=0,01) по сравнению с началом терапии по прошествии 4 нед в группе терапии тамсулозином/тадалафилом [45]. При проведении небольшого перекрестного исследования (n=30) тамсулозина в дозировке 0,4 мг/тадалафила в дозировке 20 мг или тамсулозина в дозировке 0,4 мг/плацебо, назначаемых 1 раз в день при СНМП/ДГПЖ, были показаны существенные улучшения по шкале IPSS в обеих группах терапии [46]. Результаты, полученные при проведении данных нерегистрационных исследований, говорят об аддитивном эффекте при проведении комбинированной терапии. Тем не менее база данных по сопутствующей терапии ограничена, и необходимы дальнейшие исследования. Производитель тадалафила не проводил строго контролируемых прямых сравнительных исследований или исследований комбинированной терапии с α-АБ, кроме исследований безопасности. На настоящий момент в инструкции по применению отмечено, что не рекомендовано применение тадалафила в комбинации с α-АБ при лечении СНМП/ДГПЖ, так как эффективность данной комбинации не была изучена в должной мере, а также по причине риска снижения артериального давления [47].

Тадалафил в комбинации с ингибиторами 5α-редуктазы

С учетом разных механизмов действия добавление ингибитора ФДЭ-5 к ингибитору 5α-редуктазы может привести к более раннему облегчению СНМП. Кроме того, применение тадалафила может способствовать сокращению побочных эффектов, связанных с ЭД, наблюдаемых при применении ингибиторов 5α-редуктазы [48]. Для изучения данной комбинации во время двойного слепого параллельно-группового исследования пациенты, ранее не получавшие лечения ингибиторами 5α-редуктазы, страдающие СНМП (n=696), вызванными ДГПЖ, были рандомизированы в группы терапии финастеридом в дозировке 5 мг/плацебо или финастеридом в дозировке 5 мг/тадалафилом в дозировке 5 мг после окончания водного периода, во время которого пациенты получали плацебо [49]. Тадалафил в дозировке 5 мг, назначаемый 1 раз в день, при назначении в комбинации с финастеридом 5 мг на протяжении 12 нед способствовал улучшению общего балла по шкале IPSS, который был существенно лучше, чем в группе терапии финастеридом/плацебо (p=0,001) [49]. Существенно более выраженные улучшения СНМП также наблюдались на фоне терапии финастеридом/тадалафилом как по прошествии 4 нед (p<0,001), так и 26 нед (p=0,022) после начала терапии. Данные также указывают на то, что терапия финастеридом/тадалафилом способствовала улучшению качества жизни. Оценка с использованием индекса качества жизни IPSS-QoL количественно улучшилась на фоне терапии финастеридом/тадалафилом при проведении всех трех оценок после начала терапии и достигла статистической значимости по прошествии 4 нед (p<0,001) [49]. Улучшения качества жизни достигли значимости по прошествии 12 нед (p=0,051). Среди сексуально активных пациентов, страдавших ЭД на момент начала терапии, финастерид/тадалафил способствовали существенным улучшениям баллов по шкале МИЭФ-ЭФ при проведении всех 3 оценок после начала терапии по сравнению с финастеридом/плацебо (для всех сравнений значение p<0,001).

Профиль безопасности тадалафила при лечении СНМП/ДГПЖ

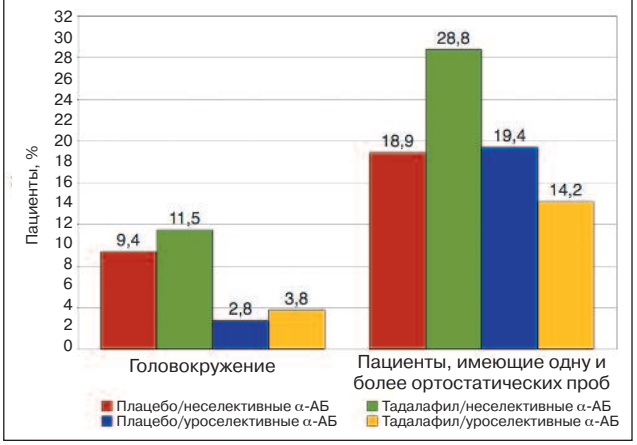
Частота нежелательных явлений от легкой степени тяжести до умеренной, отмечаемых на фоне применения тадалафила при СНМП/ДГПЖ, была схожей с частотой, отмечаемой на фоне применения плацебо, в исследованиях, охватывающих широкий демографический спектр и тяжесть заболевания [33, 37, 38, 50].

Таблица 2. Наиболее часто отмечаемые (⩾2%) нежелательные явления, возникающие на фоне терапии, при проведении открытых фаз продолжения международного и японского исследований с подбором дозы [36, 50]

	Многонациональное исследование по подбору дозы. Тадалафил 5 мг (n=427)	Японское исследование по подбору дозы (открытая фаза). Тадалафил 5 мг (n=394)
Одно или более нежелательных явлений, возникающих на фоне терапии, n (%)	246 (57,5)	232 (58,9)
	Диспепсия 17 (4,0)	Назофарингиты 42 (10,7)
	ГЭРБ 17 (4,0)	Диарея 24 (6,1)
	Боль в спине 16 (3,7)	Боль в спине 17 (4,3)
	Головная боль 13 (3,0)	Головная боль 12 (3,0)
	Синуситы 12 (2,8)	Диспепсия 10 (2,5)
	Головная боль 11 (2,6)	Экзема 9 (2,3)
	Кашель 9 (2,1)	Бессонница 8 (2,0)
Прекращено в связи с нежелательными явления, n (%)	22 (5,2)	36 (9,1)
Одно или более тяжелых нежелательных явлений, n (%)	20 (4,7)	11 (2,8)

Примечание. ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Рис. 2. Одна или более положительных ортостатических проб у мужчин с СНМП/ДГПЖ, получающих α-АБ и тадалафил в дозировке 5 мг ежедневно [52].



Никакой четкой зависимости между дозировкой и безопасностью при проведении исследований с подбором дозы установлено не было [33, 50], так же как и при проведении уродинамического исследования безопасности, в котором высокую дозировку тадалафила (20 мг) назначали в течение 12 нед [51]. В исследованиях с длительным периодом продолжения терапии нежелательные явления, отмечаемые на фоне применения тадалафила в дозировке 5 мг, были схожими с явлениями, отмечаемыми при проведении двойной слепой фазы [36, 50] (табл. 2). Все эти результаты свидетельствуют о том, что тадалафил в дозировке 5 мг, назначаемый 1 раз в день для лечения СНМП/ДГПЖ, обладает наилучшим профилем пользы–риска.

Безопасность и переносимость комбинированного назначения ингибиторов ФДЭ-5 и ингибиторов 5α-редуктазы или α-АБ требует тщательного изучения. В единственном исследовании финастерида/тадалафила профиль безопасности в целом не отличался от ранее установленных профилей для монотерапии тадалафилом и финастеридом. Большинство нежелательных явлений, возникавших на фоне терапии (TEAE), характеризовались легкой или умеренной тяжестью, а частота возникновения серьезных нежелательных явлений и случаев досрочной отмены препарата вследствие нежелательных явлений была низкой и существенно не отличалась при сравнении групп лечения [49]. У пациентов, получавших комбинацию финастерид/тадалафил, было отмечено меньшее количество явлений, связанных со снижением либидо или ЭД, по сравнению с группой, получавшей финастерид/плацебо.

Так как α-АБ обладают сосудорасширяющим действием, а ингибиторы ФДЭ-5 – легкие вазодилататоры, аддитивное снижение артериального давления, которое может привести к симптоматической гипотензии, представляет собой потенциальный побочный эффект комбинированной терапии. Тем не менее результаты рандомизированного двойного слепого исследования продолжительностью 12 нед (n=318) показали схожие изменения при оценке гемодинамических признаков и симптомов у мужчин, получающих тадалафил в дозировке 5 мг или плацебо в комбинации с терапией стабильными дозировками α-АБ [52]. Доли пациентов, отметивших головокружение, возникшее в ходе терапии, существенно не отличались (тадалафил/α-АБ – 7,0%; плацебо/α-АБ – 5,7%; p=0,403). При проведении вторичного анализа TEAE, возможно связанных с гипотензией, никаких отличий между группами лечения в отношении пациентов, соответствовавших критериям положительной ортостатической пробы, отмечено не было (p=1,00). Однако при стратификации по типу α-АБ у большей доли пациентов в группе терапии тадалафилом, получавших неуроселективный α-АБ (например, доксазозин), была отмечена одна или более положительных ортостатических проб по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (рис. 2). Тем не менее никакой явной зависимости от дозировки при исследовании пациентов, получавших доксазозин в дозировке 4 мг и менее по сравнению с дозировкой более 4 мг, отмечено не было, так же как и никакой временной взаимосвязи между симптомами и изменениями артериального давления и частоты сердечных сокращений. Для выявления возможности возникновения гипотензивных явлений при проведении терапии комбинацией тадалафила и α-АБ необходимы дополнительные исследования, в особенности при применении неселективных препаратов.

Возможность применения препарата для проведения терапии СНМП/ДГПЖ в клинической практике в России

Клиническая практика, связанная с терапией СНМП/ДГПЖ в России, отражает применение традиционной лекарственной терапии, представленной в руководстве EAU и других руководствах, а также видов лечения, специфических для российских условий. Несмотря на отсутствие научно обоснованных доказательств, фитотерапия и пищевые добавки представляют собой часто рекомендуемый вид лечения среди врачей и фармацевтов в России. Причина данного явления сложная и включает в себя воздействие агрессивной рекламы со стороны производителей и недостаточную финансовую поддержку со стороны госу-

дарства для отдельных категорий пациентов с низким уровнем дохода. С учетом имеющейся на сегодняшний день распространенности СНМП, вызванных ДГПЖ, у мужчин среднего и пожилого возраста в России явно существуют нереализованные потребности в лечении, которые не могут быть удовлетворены применяющимися в настоящий момент видами терапии. В качестве единственного ингибитора ФДЭ-5, в настоящее время зарегистрированного для лечения СНМП у мужчин с ДГПЖ, тадалафил представляет собой средство, которое можно применять либо в виде монотерапии, либо в комбинации с традиционными препаратами в основном у мужчин, страдающих и СНМП/ДГПЖ, и ЭД. В настоящее время постоянно увеличивается количество доказательств того, что тадалафил способствует независимым клиническим улучшениям при СНМП и ЭД.

Заключение

Тадалафил не является прямым конкурентом традиционным видам лекарственной терапии СНМП. Необходимы дальнейшие исследования применения комбинации тадалафила и α-АБ или ингибиторов 5α-редуктазы. В случае если данные виды лечения будут подтверждены в качестве целесообразного варианта терапии при проведении тщательно спланированных и обладающих достаточной мощностью клинических исследований, режим дозирования тадалафила – 1 раз в день, – совпадающий с режимами обычно применяемых средств, может облегчить сопутствующую терапию у пациентов, которым необходимо более агрессивное лечение и/или испытывающих побочные эффекты традиционной лекарственной терапии, связанные с сексуальными расстройствами. В заключение следует отметить, что тадалафил способствует улучшению симптоматики у мужчин с СНМП/ДГПЖ и представляет собой новый вариант лечения для мужчин в России, которым требуется лекарственная терапия.

Литература

1. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. BJU Int 2009; 104: 352–60.

2. Coyne KS, Sexton CC, Bell JA et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder (OAB) by racial/ethnic group and age: Results from OAB-POLL. Neurourol Urodyn 2013; 32: 230–7.

3. Platz EA, Joshu CE, Mondul AM et al. Incidence and progression of lower urinary tract symptoms in a large prospective cohort of United States men. J Urol 2012; 188: 496–501.

4. Prins J, Blanker MH, Bohnen AM et al. Prevalence of erectile dysfunction: a systematic review of population-based studies. Int J Impot Res 2002; 14: 422–32.

5. Pushkar DY, Kamalov AA, Al-Shukri SH et al. An epidemiological study of the prevalence of erectile dysfunction in the Russian Federation. Russ Med J 2012; p. 112.

6. Kubin M, Wagner G, Fugl-Meyer AR. Epidemiology of erectile dysfunction. Int J Impot Res 2003; 15: 63–71.

7. Seftel AD, De la Rosette J, Birt J Porter V et al. Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. Int J Clin Pract 2013; 67: 32–45.

8. Ponholzer A, Temml C, Obermayr R, Madersbacher S. Association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Urology 2004; 64: 772–6.

9. Braun MH, Sommer F, Haupt G et al. Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: comorbidity or typical «aging male» symptoms? Results of the «Cologne Male Survey». Eur Urol 2003; 44: 588–94.

10. 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; 44: 637–49.

11. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A et al. M. Guidelines on the management of male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). European Association of Urology 2013. Available from http://www.uroweb.org/gls/pdf/13_Male_LUTS_LR.pdf

12. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol 2011; 185: 1793–803.

13. Cornu JN, Cussenot O, Haab F, Lukacs B. A widespread population study of actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia across Europe and beyond official clinical guidelines. Eur Urol 2010; 58: 450–6.

14. Govorov AV, Pushkar DY. The improvement of continence recovery by tadalafil after bilateral nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy: a randomized study with 1 year follow-up. Eur Urol Suppl 2012; 11: e564.

15. PRNewswire (Oct. 30, 2012). European Commission approves Cialis® (tadalafil) tablets for the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. Available from http://newsroom.lilly.com/releasedetail.cfm?releaseid=717071. Accessed April 4, 2013

16. Giuliano F, Ückert S, Maggi M et al. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2013; 63: 506–16.

17. McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. Eur Urol 2005; 47: 838–45.

18. Gacci M, Eardley I, Giuliano F et al. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2011; 60: 809–25.

19. Andersson KE, De Groat WC, McVary KT et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: Pathophysiology and mechanism(s) of action. Neurourol Urodym 2011; 30: 292–301.

20. Kim SD, Park JW. Role of phosphodiesterase type 5 inhibitor on benignprostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms. Korean J Androl 2011; 29: 91–100.

21. Yassin A, Saad F, Hoesl CE et al. Alpha-adrenoceptors are a common denominator in the pathophysiology of erectile function and BPH/LUTS-implications for clinical practice. Andrologia 2006; 38: 1–12.

22. Uckert S, Sormes M, Kedia G et al. Effects of phosphodiesterase inhibitors on tension induced by norepinephrine and accumulation of cyclic nucleotides in isolated human prostatic tissue. Urology 2008; 71: 526–30.

23. Kedia GT, Sonnenberg JE, Kuczyk MA, Uckert S. In vitro functional responses of isolated human urethral tissue to phosphodiesterase (PDE) inhibitors (Abstract 931). Eur Urol Suppl 2011; 10: 291–2.

24. Filippi S, Morelli A, Sandner P et al. Characterization and functional role of androgen-dependent PDE5 activity in the bladder. Endocrinology 2007; 148: 1019–29.

25. Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P et al. Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. J Sex Med 2011; 8: 2746–60.

26. Azadzoi KM, Babayan RK, Kozlowski R, Siroky MB. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit. J Urol 2003; 170: 659–63.

27. Bertolotto M, Trincia E, Zappetti R et al. Effect of tadalafil on prostate haemodynamics: preliminary evaluation with contrast-enhanced US. Radiol Med 2009; 114: 1106–14.

28. Behr-Roussel D, Oger S, Caisey S et al. Vardenafil decreases bladder afferent nerve activity in unanesthetized, decerebrate, spinal cordinjured rats. Eur Urol 2011; 59: 272–9.

29. Minagawa T, Aizawa N, Igawa Y, Wyndaele JJ. Inhibitory effects of phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil, on mechanosensitive bladder afferent nerve activities of the rat, and on acrolein-induced hyperactivity of these nerves. BJU Int 2012; 110: E259–66.

30. Gacci M, Salvi M, Sebastianelli A et al. The use of a single daily dose of tadalafil to treat signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. Res Rep Urol 2013; 5: 99–111.

31. Gacci M, Corona G, Salvi M et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2012; 61: 994–1003.

32. Martínez-Salamanca JI, Carballido J et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms: critical analysis of current evidence. Eur Urol 2011; 60: 527–35.

33. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. J Urol 2008; 180: 1228–4.

34. American Urological Association (AUA). Guideline on the management of benign prostatic hyperplasia (BPH). AUA Web site. http://www. auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/ main-reports/bph-management/chap_1_Guideline

Management of (BPH).pdf. Updated 2010. Accessed July 20, 2011
35. Broderick GA, Brock GB, Roehrborn CG et al. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia in men with or without erectile dysfunction. Urology 2010;75:1452-8.
36. Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1 year open-label extension study. BJU Int 2011; 107: 1110–6.
37. Porst H, Kim ED, Casabé AR et al. LVHJ study team. Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of a multinational randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Urol 2011; 60: 1105–13.
38. Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn et al. Tadalafil 2,5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. J Sex Med 2012; 9: 271–81.
39. Porst H, Oelke M, Goldfischer ER et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. Urology 2013; 82 (3): 667–73.
40. Porst H, Roehrborn CG, Secrest RJ et al. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia and on erectile dysfunction in sexually active men with both conditions: analyses of pooled data from four randomized, placebo-controlled tadalafil clinical studies. J Sex Med 2013; doi: 10.1111/jsm.12212.
41. Brock G, Broderick G, Roehrborn CG et al. Tadalafil once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) in men without erectile dysfunction. BJU Int 2013; doi: 10.1111/bju.12251.
42. Oelke M, Giuliano F, Mirone V et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. Eur Urol 2012; 61: 917–25.
43. Giuliano F, Oelke M, Jungwirth A et al. Tadalafil once daily improves ejaculatory function, erectile function, and sexual satisfaction in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: results from a randomized, placebo- and tamsulosin-controlled, 12-week double-blind study. J Sex Med 2013; 10: 857–65.
44. Kumar S, Kondareddy C, Ganesamoni R et al. Randomized controlled trial to assess the efficacy of the combination therapy of alfuzosin and tadalafil in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. LUTS: Lower urinary tract symptoms. 2013; doi: 10.1111/luts.12016.
45. Regadas RP, Reges R, Cerqueira JB et al. Urodynamic effects of the combination of tamsulosin and daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Int Urol Nephrol 2013; 45: 39–43.
46. Bechara A, Romano S, Casabé A et al. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. J Sex Med 2008; 5 (9): 2170–8.
47. CIALISR (tadalafil) Prescribing Information. Eli Lilly and Company. Revised October 2011.
48. Miller MS. Role of phosphodiesterase type 5 inhibitors for lower urinary tract symptoms. Ann Pharmacother 2013; 47: 278–83.
49. Roehrborn CG, Casabe AR, Da Pozzo LF et al. Effects of the once-daily coadministration of tadalafil with finasteride for 6 months: A randomized, placebo-controlled study in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. 28th Annual European Association of Urology (EAU) Congress; Milan, Italy; Mar 15–19, 2013. Poster 1096.
50. Takeda M, Nishizawa O, Imaoka T et al. LVIA: Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms in Japanese men with benign prostatic hyperplasia; results from a 12-week placebo-controlled dose-finding study and a 42-week open-label extension. LUTS 2012; 3: 110–9.
51. Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S et al. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. J Urol 2010; 183: 1092–7.
52. Goldfischer E, Kowalczyk JJ, Clark WR et al. Hemodynamic effects of once-daily tadalafil in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia on concomitant α1-adrenergic antagonist therapy: results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Urology 2012; 79: 875–82.
53. Casabé A, Roehrborn CG, Da Pozzo LF et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. J Urol 2014; 191 (3): 727–33.

Антиоксидативная терапия мужских сексуальных и репродуктивных расстройств (клиническая лекция)

В.В.Борисов
Институт профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Формат клинической лекции позволяет мне начать с небольшого философского вступления, касающегося репродуктивной функции человека и неразрывно связанной с ней сексуальной функции. Если бы наше тело не было продуктивным, для вселенной оно было бы бесполезно. Чтобы жизнь продолжалась, люди должны воспроизводиться. Главная цель секса – не дать человеку исчезнуть. Вслед за ней – другая: продолжение эволюции за счет обмена генетической информацией и видового улучшения вследствие естественного отбора. Каждый из нас – по сути, источник сперматозоидов и яйцеклеток, несущих генетические сведения, «почтовый ящик, передающий генетические письма» в будущее, а сексуальные отношения, как ни парадоксально, двигают нашу цивилизацию вперед. За то, что жизнь получает от нас ребенка, природа дарит нам возможность секса, завершающуюся оргазмом, оплодотворением, беременностью, развитием плода, родами и – новым человеком. Именно благодаря сексуальным отношениям жизнь на Земле никогда не прекратится. Как результат секса в человеке просыпается желание создавать семью. Люди строят дома, украшают их, заботятся о детях, пока те взрослеют, дабы в дальнейшем вновь выполнить свою репродуктивную миссию. Сексуальные отношения – первоисточник бессмертия: создаваемые материальные ценности не вечны. Все, что создает человек (строения, объекты производства, произведения искусства, литературы и многое другое), в любой момент жизни может разрушиться, исчезнуть. Однако наши дети, появившиеся в результате нашего секса, останутся, наши внуки, являющиеся порождением секса наших детей, будут помнить о нас. Для наших наследников, которые придут на землю через тысячи лет, мы бу-

дем частью истории мироздания. Мы будем, мы останемся в вечности!

Секс является своеобразной матрицей для взаимодействий, из которых складывается наша жизнь: объятия, ссоры, соблазнение, отступления, беды и многое другое... Секс – это источник нашего счастья, многим он способен заменять даже лекарства. Секс связывает нас друг с другом. И конечно же, секс дарит нам детей. Таким образом, жизнь и любовь всегда имеют свое продолжение. Именно благодаря сексу жизнь на Земле никогда не остановится...

Демографическая ситуация в России

Анализ возможностей репродукции и ее улучшения невозможен без предварительного рассмотрения демографической ситуации, складывающейся в нашей стране. За последние 20 лет демографические потери России составили 17,4 млн человек, к сожалению, наша страна занимает 1-е место в мире по абсолютной убыли населения. К середине века коренное население России может сократиться до 80 млн человек. К началу 2012 г. наша страна занимала 2-е место в мире по показателям смертности на 1 тыс. человек. Средняя смертность по России примерно на 50% выше, чем в странах, недавно вступивших в Евросоюз. Для обеспечения даже простого воспроизводства населения рождаемость в нашей стране должна составлять не менее 2,14. Однако в 2006 г. она составляла 1,3. Радует, что за последние 3 года численность населения России выросла почти на 2 млн человек, что за последние 10–12 лет наблюдается устойчивая тенденция к постепенному повышению рождаемости при постепенном снижении смертности. Однако, к сожалению, естественный прирост населения по-прежнему выражается отрицательным числом, которое гораздо меньше, чем в предыдущие два десятилетия. В последние годы наметилась тенденция снижения смертности. Пик ее пришелся на 2003–2005 гг. Затем она начала снижаться, довольно заметно – в 2006–2007 гг., в 2010 г. она вновь выросла (вероятнее всего, из-за жары), а с 2011 г. продолжила уменьшаться. По данным Росстата, в 2011–2012 гг. число умерших примерно на 40 тыс. человек превышает число родившихся [1].

В России в трудоспособном возрасте смертность мужчин в 4 раза выше, чем женщин. Разность в ожидаемой продолжительности жизни мужчин почти на 12 лет меньше, чем женщин. В подавляющем большинстве других стран она составляет всего 4–6 лет. От болезней и несчастных случаев в России мужчины, к сожалению, умирают на 16 лет раньше, чем на Западе, а женщины – на 12. Главная причина такого катастрофического положения – в пренебрежительном отношении к своему здоровью большинства соотечественников, в том числе и состоятельных слоев населения.

К сожалению, в России ежегодно умирают более 550 тыс. (28% от общего числа умерших) трудоспособных лиц. В Европе в трудоспособном возрасте умирают около 10%, даже в развивающихся странах не более 20%. Если бы наша страна имела европейские показатели, население ежегодно увеличивалось бы более чем на 400 тыс. трудоспособных лиц, а в расчете на показатели развивающихся стран – дополнительно на 200 тыс. человек. И вопросы демографии, и проблемы с мигрантами не стояли бы так остро, потому что никакая миграция населения из соседних государств нашей стране была бы просто не нужна. По средней продолжительности жизни Россия пока еще остается на 100-х местах в мире. В абсолютных цифрах мы, можно сказать, вернулись на уровень середины 1960-х и 1987 г., когда показатель достигал 70 лет. Только в 1964 г. мы были вровень с развитыми странами, в 1987 г. уступали им 5 лет, а сейчас – около 10 лет. В Западной Европе средняя ожидаемая продолжительность жизни достигла 80 лет, а во Франции, Испании и Италии – 82. Российские мужчины, к сожалению, сегодня умирают на 12 лет раньше, а женщины – на 7. Наша страна существенно отстает, тогда как весь мир неуклонно двигается вперед.

За последние 6 лет в России обнадеживает постепенное увеличение средней продолжительности жизни. На 2012 г. она составляет 70,3 года (средняя продолжительность жизни женщин – 76,1 года, мужчин – 64,3 года) по сравнению с данными шестилетней давности, когда этот показатель не превышал 66 лет (женщины – 73,9 года, мужчины – 61,4 года). То, что сегодня мужчина в России живет в среднем 64,3 года, на 11,8 года меньше женщин, реально угрожает физическому выживанию нации (Росстат 2012 г.).

Около 25% созданных семейных пар не достигают беременности в течение 1 года, среди них 15% лечатся по поводу бесплодия, но все же менее 5% так и остаются бесплодными. Примерно в 40% случаев бесплодие в основе мужское, в 40% – женское, в 20% – смешанное. В 2011 г. среди причин расторжения браков бесплодие составляло около 7,5%. Статистика показывает, что на 2–4-м году брака уровень разводов среди бездетных пар в 2–4 раза выше, чем среди имеющих детей. Примерно 2/3 бесплодных браков расторгаются, тогда как в семьях с детьми число разводов составляет всего 8%. Именно поэтому бесплодие в браке следует рассматривать не только как медико-демографическую, но и как важную социальную проблему.

Проблемы бесплодия

В мире бесплодием страдают в среднем 60–80 млн пар, среди которых от 2 до 10% не могут зачать ребенка естественным путем, но 10–25%, может быть, и хотели, но не имеют возможности иметь больше одного ребенка. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 г. [2] среди пар, обращающихся за специализированной медицинской помощью, бесплодие вызвано, как мы уже отмечали, исключительно женским фактором в 40% случаев, мужским – в 30–40%, в остальных случаях оно является следствием проблем каждого из партнеров или причина его неизвестна. Частота бесплодных браков в России, по разным данным, в среднем составляет 17–30%, в 30–75% случаев причины мужского бесплодия, к сожалению, остаются невыясненными (идиопатическими).

В нашей стране только официально зарегистрировано около 6 млн бесплодных пар, т.е. каждая седьмая супружеская пара на протяжении жизни сталкивается с проблемами планирования семьи и деторождения вследствие нарушений фертильности – бесплодия. Такая распространенность бесплодия – проблема многих индустриальных государств и одна из приоритетных задач создаваемых национальных программ. Бесплодие – одна из наиболее частых причин потери интереса к жизни, работе, тяжелых психосексуальных и эмоциональных расстройств. Уменьшение процента бездетных пар – резерв рождения желанных детей, перспективного увеличения не только населения, но и его будущего репродуктивного потенциала. На протяжении последних десятилетий уровень рождаемости, к сожалению, становится все менее предсказуемым. Снижение общего числа рождений продолжается и за счет бесплодия, и за счет добровольной бездетности. Эта проблема в настоящее время приобрела государственное значение.

Классификация

При диспансерном обследовании состояния репродуктивной системы только женщин истинная распространенность вторичного бесплодия оказалась почти в 2 раза выше, чем по данным обращаемости. Сегодня в неблагоприятных условиях работают

около 1,5 млн женщин, среди общего числа профессиональных заболеваний каждое пятое – у женщин. Факторы производства оказывают отрицательное воздействие и на репродуктивное здоровье мужчин, тем самым вызывая бесплодие и рождение неполноценных детей. Это позволяет утверждать, что репродуктивное здоровье является не только фактором национальной безопасности, но и критерием эффективности социальной и экономической политики государства [1].

По классификации принято рассматривать:
- секреторное бесплодие, обусловленное врожденными и приобретенными заболеваниями;
- экскреторное бесплодие, обусловленное нарушением транспорта сперматозоидов по семявыносящим путям;
- иммунологическое бесплодие;
- бесплодие, когда секреторная недостаточность половых желез сочетается с обструктивным, иммунологическим или воспалительным процессом;
- относительное бесплодие.

Причины

По зарубежным данным [3], причинами нарушений репродуктивной функции у мужчин являются:
- идиопатические – 31,1%;
- варикоцеле – 15,6%;
- эндокринные – 8,9%;
- инфекции – 8%;
- аномалии яичек – 7,8%;
- нарушения эрекции и эякуляции – 5,9%;
- обструкция семенных путей – 1,7%;
- системные заболевания – 3,1%.

По данным ВОЗ, частота идиопатических форм может достигать 70% [2].

К тестикулярным – непосредственно связанным с поражением яичек – причинам относятся:
- крипторхизм;
- орхит (вирусный);
- перекрут яичка;
- цитостатическая, цитотоксическая терапия (химиотерапия);
- радиотерапия;
- генетические причины (синдром Клейнфелтера, Y-делеция).

Эндокринные причины:
- гипергонадотропный гипогонадизм (первичный);
- гипогонадотропный гипогонадизм (вторичный);
- нормогонадотропный гипогонадизм;
- гиперпролактинемия;
- тестостерондефицитные состояния.

Посттестикулярные причины охватывают:
- врожденную аплазию придатка или семявыносящего протока;
- мюллеровы простатические кисты;
- обструкцию придатка яичка (врожденную, приобретенную);
- последствия операций на мошонке и в паху;
- выработку антиспермальных антител (АСАТ).

Кроме того, причинами нарушений мужской фертильности и бесплодия могут быть:
- экологические факторы, стресс, болезни, прием лекарственных препаратов;
- варикоцеле;
- сексуальные проблемы – расстройства эрекции и эякуляции;
- идиопатические причины.

Эякулят

За всю жизнь мужчина эякулирует в среднем 7200 раз (из них около 2 тыс. – при мастурбации), выделяя в среднем около 20 л спермы. В одной порции эякулята здорового мужчины может содержаться в среднем около 500 млн сперматозоидов. Теоретически тогда при одной эякуляции он способен дать жизнь младенцам, которых в 500 раз больше, чем сегодняшнее население планеты. К счастью, из 228 половых актов оплодотворение может произойти только во время одного из них.

Средняя скорость «полета» порции спермы при эякуляции составляет 45 км/ч. Чтобы добраться до яйцеклетки, сперматозоиды должны пройти путь в 7,5–10 см, здоровые сперматозоиды успешно преодолевают его всего за 2,5 с. Одним из показателей фертильности является объем эякулята. По данным простейшего пилотного исследования (оценка проб спермы 10 случайных мужчин после естественного семяизвержения), средний объем одной порции при эякуляции составил 5 мл, а предельное количество порций за 1 половой акт – от 1 до 5. По сводным данным, в норме количество эякулята индивидуально и может колебаться от 2 до 10 мл, в среднем 3–3,5 мл. В составе эякулята – сперматозоиды (10–15%), семенная плазма (секрет семенных пузырьков и предстательной железы), а также слизь и связующие вещества. Количество сперматозоидов в 1 мл может достигать 60–120 млн, 70–80% которых подвижны в течение 30 мин.

Причиной бесплодных браков в большинстве случаев являются изменения количества и качества эякулята. **Олигоспермия** – уменьшение объема эякулята (1–1,5 мл и менее). Ее причины:
- гормональная недостаточность;
- генетические заболевания;
- хронический простатит;
- психические расстройства;
- злоупотребление алкоголем, плохое питание.

У здоровых она может наблюдаться при слишком частых половых актах и эпизодах мастурбации, а также у лиц старше 60 лет. Об истинной олигоспермии можно говорить только при условии исследования спермы после 4–5-дневного воздержания от любых форм семяизвержения перед ее получением.

Олигозооспермия – уменьшение количества зрелых сперматозоидов в эякуляте до 50 млн в 1 мл (так считали до недавнего времени).

1-я степень – количество зрелых сперматозоидов в 1 мл эякулята снижено до 40 млн;

2-я – до 20 млн;

3-я – до 5 млн;

4-я – менее 5 млн.

Ранее думали, что при количестве зрелых сперматозоидов менее 20 млн в 1 мл эякулята, как правило, беременность не наступает. Среди причин выявляли:
- атрофические процессы (двустороннее гидроцеле, двусторонний крипторхизм);
- варикоцеле;
- дегенеративные изменения сперматогенного эпителия (нарушения оксигенации, проходимости семенных путей, воспалительных процессов);
- воздействие ионизирующего излучения;
- хронические интоксикации.

Признанное нормальным количество сперматозоидов в эякуляте с течением времени (XX–XXI вв.) значительно изменилось – так, в 1949 г. оно составляло 80 млн в 1 мл, в 1979 г. его «снизили» до 50 млн, в 1999 г. – до 20 млн, в 2009 г. ВОЗ определила как норму 12–16 млн сперматозоидов в 1 мл эякулята [2]. Возникает закономерный вопрос: что будет считаться нормой к 2050 г.?

Основными причинами снижения мужской фертильности в современных условиях считаются:
- неблагоприятные экологические условия;
- добровольный отказ от сексуальных контактов;
- избыточное потребление алкоголя (в России на одного взрослого в 1 год приходится 13,66–21,5 л чистого алкоголя).

Сперма взрослого здорового мужчины, кроме сперматозоидов, содержит более 80 компонентов, среди которых витамин С, натрий, кальций, цинк, лимонная кислота, фруктоза, белок. Известно, что фрукты и овощи желтого, оранжевого и красного цветов, особенно морковь и помидоры, повышают мужскую фертильность примерно на 10%. Они содержат актиоксиданты – бета-каротин (провитамин А) и ликопин. Антиоксиданты помогают организму нейтрализовать свободные радикалы, которые могут повредить клеточные мембраны и ДНК. Морковь способствует повышению количества и качества спермы лучше всего – на 6,5–8%. Потребление красных овощей и фруктов, особенно томатов, оказалось связано со снижением количества патологических форм сперматозоидов на 8–10%. Ни кофеин, ни алкоголь на качество спермы не влияют [4].

Исследователи США установили, что у тех, кто регулярно занимался физическими упражнениями не менее 1 ч в день, количество сперматозоидов было на 48% больше, чем у тех, кто уделял спорту гораздо меньше времени. У мужчин, занимавшихся физическими упражнениями на свежем воздухе более 1,5 ч в неделю, сперматозоидов в спермограмме было на 42% больше, чем у тех, кто не проводил активно время на свежем воздухе. Они объясняют такую закономерность увеличением количества витамина D, напрямую влияющего на способность мужчины к зачатию, под воздействием солнечного света. У мужчин, умеренно занимающихся тяжелой атлетикой, сперматозоидов на 25% больше, чем у тех, кто не поднимает тяжести, что может быть связано с необходимым для успешного занятия тяжелой атлетикой повышением уровня тестостерона. Однако езда на велосипеде в течение 1,5 ч снижает мужскую фертильность на 34%, что, возможно, связано с давлением на мошонку и повышением температуры в ней.

Распространенность мужского бесплодия (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, азооспермия и грубая олигозооспермия – N46), к сожалению, растет. За последние годы этот показатель увеличился с 44,1 до 70,1 на 100 тыс. мужчин фертильного возраста. Региональный максимум частоты мужского бесплодия зарегистрирован в Магаданской области (386,5), минимум – в Томской (1,5 на 100 тыс. мужчин фертильного возраста). Поскольку частота и структура бесплодного брака статистически определяются по обращаемости, четкое представление об истинной распространенности и структуре бесплодного брака в отдельных регионах и РФ в целом отсутствует [5].

По данным В.А.Божедомова и соавт. [6], этиология и распространенность разных форм мужского бесплодия включает:

- нарушения эрекции и эякуляции – 0,5%;
- урогенитальные инфекции – 32%;
- аномалии развития – 7,2%;
- неблагоприятные внешние воздействия – 7%;
- варикоцеле – 27,4%;
- гипогонадизм – 2,5%;
- иммунный фактор – 17,5%;
- системные заболевания – 5%;
- идиопатические причины – 38%.

Качество эякулята [7], помимо общепринятых методов, сегодня оценивают с помощью исследования акросомной реакции, измерений активных форм кислорода (АФК) – свободных радикалов в суспензии сперматозоидов, оценки хроматина сперматозоидов (нарушения упаковки, фрагментация ДНК).

Избыточная продукция АФК характеризует оксидативный стресс, который имеет место у 38–50% больных с нарушениями качества спермы. Хронический бактериальный простатит приводит к увеличению содержания АФК в сперме в среднем в 15 (75%) раз, аутоиммунные реакции против сперматозоидов – в 1,8–8 (40–74%) раз, варикоцеле – в 1,9 раза при отсутствии АСАТ и в 8 раз – при иммунном бесплодии (42–68% случаев). Действие хлорорганических поллютантов и других вредных веществ окружающей среды увеличивает количество АФК в 1,2–1,5 раза [6, 8].

Оксидативный стресс приводит к повреждению хромосом и последующим генетическим нарушениям. Это можно представить следующим образом. Воспалительные изменения половых органов мужчины, в том числе хронический простатит, инфекции, передаваемые половым путем, сахарный диабет, алиментарный дефицит антиоксидантов, обусловливают гиперпродукцию АФК (оксидативный стресс). Он приводит к нарушениям акросомальной реакции, позволяющей сперматозоиду проникать в яйцеклетку, снижает подвижность сперматозоидов, за счет окисления повреждает их ДНК. Повреждение ДНК хромосом сперматозоида и инициирует апоптоз, что приводит к бесплодию, а применение вспомогательных акушерских технологий, в частности интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку, способно вследствие мутаций в половых клетках вызвать не только раннее прерывание беременности, но и доминантные генетические мутации плода вплоть до злокачественных новообразований [8].

Принципы терапии

Мужчина, который желает улучшить качество спермы, вынужден принимать множество лекарственных средств. Консервативное лечение бесплодия комплексное и может включать:

1) антиоксиданты;
2) витамины;
3) микроэлементы;
4) ферменты;
5) гепатопротекторы и многие другие лекарственные средства.

Существует непосредственная связь между обеспеченностью организма цинком и фертильностью. Суточная потребность здорового мужского организма в цинке – около 11 мг. Высокое содержание цинка в эякуляте жизненно необходимо, поскольку цинк отвечает за сохранность генов в процессе сперматогенеза, обеспечивает нормальное созревание и подвижность сперматозоидов, а также оптимальную консистенцию спермоплазмы. Роль цинка как микроэлемента в мужском организме многогранна. Он оказывает непосредственное влияние на функционирование генетического аппарата, осуществляя «упаковку» ДНК. Каждый цинковый элемент узнает в ДНК определенный фрагмент и совместно с белками обеспечивает структуру «спираль–поворот–спираль». Таким образом, формируется структура ДНК, которая в 10 тыс. раз короче гипотетически линейной молекулы ДНК. Цинк ответственен и за «очистку» ДНК. Он является кофактором эндонуклеаз, осуществляющих специфическую рестрикцию (разрез) ДНК, в том числе фрагментов, поврежденных разными мутагенами и канцерогенами. Кроме того, цинк участвует в сперматогенезе и синтезе тестостерона. Он входит в состав алкогольдегидрогеназы, окисляющей и обезвреживающей этиловый спирт, входит в состав супероксиддисмутазы.

Цинк является внутриклеточным микроэлементом, он содержится в клетках предстательной железы, печени, гипофиза, в глазном яблоке и поджелудочной железе. В ткани простаты дополнительное количество цинка способно уменьшать выраженность воспалительной реакции. Именно цинк обеспечивает антимикробную активность секрета простаты. Содержание цинка в ткани простаты в 10 раз больше, чем в клетках других органов. Его концентрация максимальна в периферической

зоне и минимальна в центральной. Цинк содержится внутри железистых клеток, связан с белками, формирует металлоферменты. Высокая концентрация цинка обнаружена в митохондриях эпителиоцитов, в которых он ингибирует митохондриальную аконитазу, способствуя уменьшению окисления цитратов.

Для всасывания и метаболизма цинка в организме необходим достаточный синтез транспортных белков, который нарушается в условиях дефицита витамина А. Уровень транспортных белков для цинка максимален в молодом организме. С возрастом усвоение и содержание цинка в тканях снижается. Кадмий и свинец не только нарушают его всасывание, но и способны вытеснять цинк из организма. При каждой эякуляции со спермой мужчина теряет 1–3 мг цинка. Эти обстоятельства обусловливают настоятельную потребность организма в цинке, витамине А, селене, а также антиоксидантах – витаминах Е и С. Его с успехом обеспечивает производимая PRO.MED.CS Praha a.s. (Чехия) биологически активная пищевая добавка Селцинк® Плюс – антиоксидантный комплекс, который содержит 7,2 мг цинка, 4,8 мг бета-каротина (провитамин А), 0,05 мг селена, 31,5 мг витамина Е и 180 мг витамина С, что при условии ежедневного приема 1–2 таблеток надежно обеспечивает суточные потребности мужского организма.

Необходимо добавить, что бета-каротин подавляет выработку, предотвращает накопление свободных радикалов и АФК. Тем самым он защищает клетки, в том числе иммунные, от повреждения свободными радикалами и таким образом может корригировать иммунитет. Бета-каротин, как провитамин А, по праву считается естественным иммуностимулятором, действующим мягко и неспецифично. Селен – антиоксидант, необходимый для нормального функционирования простаты, вместе с витамином Е, антиоксидантом с выраженной активностью, может способствовать гибели атипичных железистых клеток простаты. Витамин С повышает устойчивость организма к инфекции, снижает выраженность воспалительных реакций, поддерживает ферментную систему антиоксидантной защиты. Следует непременно подчеркнуть, что для отчетливого проявления антиоксидантных свойств витаминов необходимы их количества, превышающие обычную суточную потребность.

Результаты исследований

Демонстративным примером успешного лечебного применения препарата Селцинк® Плюс у больных хроническим неинфекционным простатитом со снижением фертильности являются сравнительные плацебо-контролируемые исследования, проведенные в НИИ Урологии Росмедтехнологий в 2009 г. у мужчин 18–40 лет с доказанным хроническим простатитом категории IIIA, длительностью заболевания не менее 6 мес и нарушением фертильности: прием Селцинка Плюс по 2 таблетки ежедневно в течение 1 мес достоверно увеличил объем эякулята на 39%, а количество сперматозоидов в эякуляте – на 56%. При этом общая подвижность сперматозоидов возросла на 37%, а количество нормальных форм – на 18%. Важно отметить, что у всех принимавших Селцинк® Плюс уровень селена в эякуляте достоверно увеличился на 24%, с 42 до 52 мкг/л, что способно защитить железистый эпителий простаты и оптимизировать воздействие антиоксидантов. Полученные результаты оставались стабильными спустя 3 мес после окончания приема препарата.

Таким образом, Селцинк® Плюс при мужском бесплодии способен восполнять дефицит цинка, селена, витаминов Е, А, и С, необходимых для нормального функционирования половой системы. Он повышает количество сперматозоидов, их подвижность, увеличивает число нормальных форм, способствует уменьшению оксидативного стресса, препятствует образованию избытка АФК, обусловливающего эндотелиальную дисфункцию. Возможно его профилактическое назначение пациентам, принимающим диуретики, избыточно потребляющим алкоголь, имеющим признаки дефицита микронутриентов. Позитивный эффект Селцинка Плюс подтверждает его успешное применение у 7–8% мужчин за рубежом.

Преодоление мужского бесплодия – это не только борьба за повышение мужской фертильности, но и меры, направленные на обеспечение нормального копулятивного цикла. Действие цинка тесно связано с процессами оксидации в организме, а его недостаток – с возникновением и прогрессированием эндотелиальной дисфункции, нарушающей деятельность NO-эргических структур организма, обеспечивающих не только соматические, но и сексуальные функции. Поскольку выработка оксида азота (NO) – одна из главных функций эндотелия, нарушение его синтеза (эндотелиальная дисфункция) и деятельности центральных и периферических NO-эргических структур организма является основным

патогенетическим фактором развития нарушений эрекции.

Метаболизм NO в организме охватывает связывание с гемопротеинами плазмы (с помощью гуанилатциклазы), которое обеспечивает естественные клеточные эффекты NO в виде расслабления гладкомышечных клеток сосудов сердца и кавернозных тел. Реакция с супероксид-анионом на фоне избытка АФК, напротив, приводит к образованию оксидантов пероксинитрита и гидроксил-радикала с повреждающим действием на липиды, белки и нуклеиновые кислоты клеток, не только обеспечивающих фертильность, но и ответственных за успешное осуществление копулятивной функции. Эндотелиальная дисфункция – дисбаланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией – уменьшение выработки сосудорасширяющих (вазопротективных) и увеличение синтеза сосудосуживающих (вазодеструктивных) факторов. Ее вызывают и поддерживают:

- генетическая предрасположенность;
- возраст (уменьшение эндотелиального синтеза NO, повышение реактивности эндотелия в отношении сосудосуживающих факторов, изменение активности некоторых форм NO-синтаз);
- курение;
- сердечно-сосудистые факторы риска (гипер- и дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет).

Результаты фундаментальных научных исследований подтверждают данные о том, что оксидативный стресс может быть центральным звеном в патогенезе васкуло- и нейрогенной эректильной дисфункции [9], поскольку:

а) синтез NO играет центральную роль в физиологии эрекции;
б) эндотелий является основным его источником [10];
в) оксидативный стресс способствует эндотелиальной дисфункции и повышенному разрушению NO [11].

Первые научные данные, показывающие важную роль оксидативного стресса в патогенезе эректильной дисфункции, были проведены в 1996 г. [12]. Оксидативный стресс возникает, когда клетки подвергаются воздействию избытка АФК в результате дисбаланса между прооксидантными и защитными механизмами, предоставляемыми антиоксидантами [13]. АФК образуются и при нормальном метаболизме в связи с образованием атомарного кислорода, их основным источником является эндотелий. Тромбоциты и лейкоциты – дополнительные источники реактивных форм кислорода [12].

Взаимодействие между NO и АФК в условиях их избытка является одним из основных механизмов в патогенезе эректильной дисфункции [9], поскольку высокие уровни АФК, как результат оксидативного стресса, ингибируют рост гладкомышечных клеток пещеристых тел [14]. Супероксид, будучи наиболее агрессивной формой АФК, стимулирует апоптоз. Кроме того, супероксид обладает прямым эффектом вазоконстрикции за счет мобилизации ионов кальция [15]. Он связывает синтезируемый NO с образованием пероксинитрита [12], который, в свою очередь, вместе с супероксидом способен более значительно активизировать апоптоз эндотелия, что неизбежно приводит к дальнейшему сокращению синтеза NO [12, 16]. Пероксинитрит ингибирует супероксиддисмутазу, что ведет к неэффективному гладкомышечному расслаблению и увеличивает адгезию тромбоцитов к эндотелию. Ее активирует и снижение количества NO. Все это способствует высвобождению тромбоксана A_2 и лейкотриенов, которые обладают прямым вазоконстрикторным эффектом [17], нарушающим эрекцию.

Поскольку большинство процессов в организме находится в определенном динамическом равновесии, не только недостаток, но и чрезмерное образование NO может быть возможной причиной прямых повреждений кавернозных тел. Оно может быть следствием асептического воспаления вследствие болезни Пейрони, травмы полового члена, приапизма. При этом также увеличивается количество пероксинитрита. Именно он оказывает выраженное цитотоксическое воздействие на гладкомышечные клетки пещеристых тел [18]. Исследования in vitro показали, что в мышцах пещеристых тел, подвергшихся воздействию высоких концентраций NO, значительно снижаются активность ДНК и синтез АТФ [19].

Результаты исследований in vivo и in vitro убедительно показывают, что включение антиоксидантов в комплексную терапию мужчин с бесплодием способно не только улучшить их фертильность, но и способствовать предотвращению и эффективному лечению эндотелиальной и эректильной дисфункции [20], позволяет сохранить копулятивную функцию. В целом и то и другое можно рассматривать как реальный путь преодоления мужского бесплодия.

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики; http://www.gks.ru/
2. ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; http://www.who.int/ru/
3. Brugh VM, Lipshultz LI. Male factor infertility evaluation and management. Med Clin N Am 2004; 88: 367–85.
4. Effects of work and life stress on semen quality – Fertility and Sterility, 22.05.2014. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.021
5. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. и др. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002–2009 годах по данным официальной статистики. Эксперим. и клин. урология. 2011; 1: 6.
6. Божедомов В.А., Торопцева М.В., Липатова Н.А. и др. Тезисы 21-й Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека. СПб., 2011.
7. Виноградов И.В., Страшнова А.Л., Афанасьева Л.М. и др. Применение различных методов оценки сперматозоидов в клинической практике. Материалы XI конгресса «Мужское здоровье». М., 2010; с. 195–7.
8. Божедомов В.А. Мужское бесплодие. М., 2009.
9. Jones RW et al. Oxygen free radicals and the penis. Expert Opin Pharmacother 2002.
10. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. J Urol 1997.
11. Agarwal A et al. Role of Oxidative Stress in the Pathophysiological Mechanism of Erectile Dysfunction. Am Soc Andrology 2006.
12. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. Am J Physiol 1996.
13. Zalba G. Vascular oxidant stress: molecular mechanisms and pathophysiological implications. J Physiol Biochem 2000.
14. Sikka S et al. Redox signaling mechanisms and apoptotic response in human cavernosa under oxidative stress. 30th Annual Meeting of Am Soc Andrology 2005.
15. Katusic ZS et al. Superoxide anion is an endothelium-derived contracting factor. Am J Physiol 1989.
16. Khan MA et al. The effect of nitric oxide and peroxynitrite on rabbit cavernosal smooth muscle relaxation. World J Urol 2001.
17. Jeremy JY et al. Platelets, oxidant stress and erectile dysfunction: an hypothesis. Cardiovasc Res 2000.
18. Wink DA et al. The cytotoxicity of nitroxyl: possible implications for the pathophysiological role of NO. Arch Biochem Biophys 1998.
19. Rajasekaran M et al. Nitric oxide induces oxidative stress and mediates cytotoxicity to human cavernosal cells in culture. J Androl 2001.
20. Agarwal A et al. Role of Oxidative Stress in the Pathophysiological Mechanism of Erectile Dysfunction. Am Soc Andrology 2006.

Современный взгляд на профилактику рецидивов инфекций нижних мочевых путей

Л.А.Синякова
ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

Проблема рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей (РИНМП) является междисциплинарной, количество больных увеличивается, поэтому залогом успеха являются грамотная диагностика, своевременное лечение и адекватная профилактика с учетом принципов доказательной медицины и накопленного опыта. Причем важно понять, что профилактика РИНМП – это не просто применение препаратов для увеличения продолжительности ремиссии. Необходимо разделить профилактику на две составляющие:

- **профилактика развития инфекций нижних мочевых путей (ИНМП) [1];**
- **профилактика рецидивов [2–4].**

Для того чтобы проводить адекватную профилактику развития инфекций мочевых путей (ИМП), мы должны понимать, что приводит к их развитию, т.е. знать факторы патогенеза. С одной стороны, это хорошо известные факторы – анатомические особенности женского организма: широкая, короткая уретра; близкое ее расположение к влагалищу, анусу; физиологические периоды в жизни женщины (начало половой жизни, беременность, роды, менопауза). В организме здоровой женщины существует риск развития ИМП с началом половой жизни при возникновении инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), что требует адекватной диагностики и лечения обоих половых партнеров, контроля излеченности; уретрит и цистит у данной категории больных, как правило, развиваются вторично [5, 6]. Следующий фактор риска развития ИНМП появляется в период беременности: нарушение тонуса мочевых путей на фоне гормональных сдвигов, присоединение бессимптомной бактериурии, иммунные нарушения. При отсутствии адекватного лечения бессимптомной бактериурии и ИНМП беременных во II–III триместрах беременности у 20–40% женщин развивается острый пиелонефрит. Тяжелые роды, многоплодие могут служить факторами риска формирования пролапса тазовых органов, появления остаточной мочи и развития ИНМП. Гипоэстрогенемия, сопутствующая менопаузе, – еще один фактор риска развития ИМП. Однако в организме здоровой женщины редко развиваются РИНМП.

Одним из серьезных факторов риска развития РИНМП, как с детства, так и с началом половой жизни, является *вагинализация* наружного отверстия уретры [7].

Таким образом, принципы профилактики развития ИНМП можно сформулировать следующим образом: строгое соблюдение мамой гигиенических приемов у новорожденных девочек для предотвращения развития вагинитов, а затем уже уретритов и циститов; своевременная коррекция анатомических нарушений (аномалии расположения наружного отверстия мочеиспускательного канала) при наличии показаний; оперативное лечение парауретральных кист; адекватное лечение воспалительных гинекологических заболеваний, ИППП, причем у обоих половых партнеров; гигиена половой жизни; адекватная оценка и лечение бессимптомной бактериурии беременных; антибиотикопрофилактика перед инвазивными урологическими вмешательствами, особенно при наличии факторов риска; лечение урологических заболеваний, приводящих к нарушению уродинамики.

Активная половая жизнь, по всей видимости, является причиной 70–95% всех инфекций мочевого тракта у сексуально активных женщин (Sunford, 1975; Nicole и соавт., 1982; Leibovici и соавт., 1987).

Проведения одних лечебных мероприятий при рецидивах острой инфекции недостаточно, необходимы профилактические мероприятия [8–10].

Различные варианты профилактики рецидивирующего цистита у женщин, рекомендованные Европейской ассоциацией урологов (EAU) [11]:

1. Рассмотрение общих профилактических мероприятий (т.е. консультирование и поведенческие изменения).
2. Предпочтительные меры неантимикробной профилактики, направленные на замену антибиотиков.
3. Рассмотрение мер антимикробной профилактики только тогда, когда неантимикробная профилактика не увенчалась успехом.

Задача профилактической терапии – увеличение периода ремиссии между обострениями ИМП (G.Minielli, 2005). До начала профилактической антибиотикотерапии необходимо подтвердить эрадикацию предыдущей ИМП культуральным исследованием мочи через 1–2 нед после лечения (уровень доказательности 4, степень рекомендаций А).

Профилактика рецидивов ИНМП (EAU)

- Профилактическое использование антибиотиков.
- Употребление большого количества жидкости.
- У женщин с рецидивами после сексуальной активности – принудительное мочеиспускание сразу после полового акта.
- Отказ от использования спермицидов и диафрагм в качестве методов контрацепции.
- Иммуноактивная профилактика.

Вопросы применения продолжительной (1–3–6 мес) низкодозной антибактериальной профилактики неоднократно обсуждались на конференциях, заседаниях экспертов, в литературе [12]. Еще в 2012 г. на конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии» было убедительно показано, что низкодозная антибактериальная профилактика инфекций оказывается эффективной только в течение приема больной препаратов, по окончании же ее вновь возникают рецидивы; воздействие антибактериальными препаратами в низких дозах (ниже минимальной подавляющей концентрации) способствует стремительному развитию биопленок (A.Marchese, M.Bozzolasco, L.Gualco, E.Debbia, G.Schito, A.Schito, 2003). Длительные курсы антибактериальной терапии приводят к формированию резистентных штаммов возбудителей, развитию дисбактериозов и дисбиозов влагалища. Поэтому с помощью антибиотиков невозможно решить проблему профилактики РИНМП. В работе конференции приняли участие более 600 делегатов, а также профессор K.Naber (Германия) и председатель комиссии по урогенитальным инфекциям EAU T.-E. Bjerklund-Johansen (Дания).

Следующим подходом к профилактике РИНМП, рекомендованным EAU, является применение иммуноактивных препаратов [11, 13, 14]. В нескольких рандоми-

зированных исследованиях была показана большая эффективность ОМ-89 (Уро-Ваксом) по сравнению с плацебо, в связи с чем он рекомендован для иммунопрофилактики у женщин с рецидивирующими, неосложненными ИМП (уровень доказательности 1a, степень рекомендаций B).

Имеются доказательства, подтверждающие, что прием клюквы (*Vaccinium macrocarpon*) эффективен для снижения уровня ИНМП у женщин (уровень доказательности 1b, степень рекомендаций C). Для повседневной практики рекомендуется ежедневный прием клюквы в количестве, содержащем 36 мг проантоцианидина А (активное вещество); уровень доказательности 1b, степень рекомендаций C. Наилучшим подходом является применение тех веществ, которые, как показано, имеют биологическую активность в моче (EAU, 2011). Специально созданная для комплексного лечения и профилактики ИМП комбинация экстракта клюквы и витамина С носит название Монурель. К достоинствам Монуреля можно отнести: достоверное снижение адгезии возбудителей к эпителию мочевых путей; содержание 36 мг проантоцианидина А – необходимой суточной дозы, рекомендованной EAU для профилактики РИНМП; наличие таблетированной формы, повышающее комплаентность экстракта клюквы; защитное действие после приема одной таблетки в течение 1 сут; содержание в каждой таблетке точных дозировок ингредиентов [15, 16].

Применение препаратов растительного происхождения, таких как Канефрон® Н, прочно вошло в практику в связи с высокой клинической эффективностью препарата для профилактики рецидивирующих инфекций не только нижних, но и верхних мочевых путей, а также хорошей его переносимостью, безопасностью, что позволяет применять Канефрон® Н также и у беременных [17].

Канефрон® Н производства фирмы Bionorica, Германия, является комбинированным растительным препаратом, в состав которого входят **золототысячник** (семейство Горечавковые, Gentianaceae), **любисток** (семейство Зонтичные, Apiaceae), **розмарин** (семейство Яснотковые, Lamiaceae). Препарат оказывает комплексное действие: диуретическое, спазмолитическое, противовоспалительное, антиадгезивное, антимикробное, нефропротективное. Наиболее активными компонентами являются фенольные гликозиды и фенолкарбоновые кислоты (розмарин, любисток, золототысячник), фталиды (любисток), секоиридоиды (золототысячник), эфирные масла (розмарин, любисток), флавоноиды (розмарин, золототысячник).

Диуретический эффект препарата обусловлен в основном сочетанным действием эфирных масел и фенолкарбоновых кислот. Эфирные масла расширяют сосуды почек, что способствует увеличению кровоснабжения почечного эпителия. Увеличение выведения воды происходит без нарушения ионного баланса (калийсберегающий эффект).

Антимикробный эффект достигается за счет фенолкарбоновых кислот, которые оказывают влияние на бактериальный белок; флавонов, флавоноидов, флавонолов, которые способны связываться с белками клеточной стенки бактерий и разрушать клеточные мембраны; эфирных масел, способных разрушать цитоплазматическую мембрану бактерий и уменьшать аэробное дыхание, к этим производным не развивается устойчивость микроорганизмов.

Спазмолитический эффект обусловлен флавоноидной составляющей препарата. Флавоноидные компоненты препарата оказывают не только спазмолитическое, но и ангиопротективное и противовоспалительное действие. Обнаружена высокая эффективность флавоноидной составляющей в уменьшении протеинурии (влияние на проницаемость мембран). Кроме того, Канефрон® Н усиливает выведение солей мочевой кислоты и подщелачивает мочу. Благодаря антиоксидантным свойствам флавоноиды способствуют защите ткани почек от повреждения свободными радикалами.

Противовоспалительный эффект главным образом обусловлен розмариновой кислотой, механизм действия связан с блокированием неспецифической активации комплемента и липоксигеназы и последующим угнетением синтеза лейкотриенов.

Одним их важных достоинств Канефрона Н является его высокая безопасность, подтвержденная экспериментальными и клиническими данными, в том числе и во время беременности.

Препарат применялся различными авторами как в целях метафилактики камнеобразования, так и после проведения сеанса дистанционной ударноволновой литотрипсии и оперативного лечения мочекаменной

Безопасность и переносимость лечения препаратом Канефрон® Н

Число пациентов	Уточнение	Длительность	Нежелательные явления
43	Дети 4 мес – 15 лет	3 мес	1, кожная сыпь
22	Дети (14 девочек, 8 мальчиков) 8,8±0,6 мес	1 мес	*
30	Дети (28 девочек, 2 мальчика)	Максимально 4 мес	0
226	Дети	Максимально 3 мес	0
27	Взрослые (25 женщин, 2 мужчины)	3 мес	0
60	Взрослые (21 женщина, 26 мужчин)	1 мес	0
47	Взрослые (женщины)	1 мес	0
36	Взрослые (мужчины)	1 мес	**
302	Взрослые (142 женщины, 160 мужчин)	3 мес	*
60	Взрослые (52 женщины, 8 мужчин)	6 мес	0
60	Взрослые	3 мес	0
110	Взрослые	2 мес	0
300	Беременные женщины	3 нед, 1–2 нед в месяц	*
30	Беременные женщины	1 мес	*
50	Беременные женщины	14–50 дней	*
115	Беременные женщины	1–2 мес	0
1647	Беременные женщины	3–28 нед	0

*Высокая безопасность и хорошая переносимость упоминались лишь в целом, без специального анализа результатов;
**безопасность и переносимость не указывались.

болезни с целью профилактики осложнений и литокинеза фрагментов [18, 19].

Накоплен опыт применения препарата в лечении хронического цистита [20].

Результаты исследования

Клинические исследования Канефрона Н охватывают период с 1973 г. В 19 исследованиях оценивали показатели состояния здоровья 444 детей, получавших препарат, 1170 взрослых пациентов, преимущественно женщин (пол не всегда указан), 2270 беременных женщин (помимо исследований, в которых беременность была критерием включения, 33 беременные женщины участвовали в исследовании, где беременность не была ни критерием включения, ни критерием исключения) и 1762 детей, родившихся у 1762 беременных женщин. Всего Канефрон® Н получали 3327 человек в течение разных периодов времени – от 1 нед до 6 мес (см. таблицу). Специальное исследование с участием 1762 беременных женщин не выявило какого-либо тератогенного, эмбриотоксического и фетотоксического влияния, а также отрицательного воздействия на психофизическое развитие детей, рожденных женщинами, принимавшими Канефрон® Н [17].

В нашей клинике мы применяли препарат Канефрон® Н для лечения 2 групп пациентов – с острым пиелонефритом на этапе амбулаторного долечивания (30 больных) и с хроническим циститом на фоне ИППП (60 больных).

Были обследованы 90 женщин: 30 пациенток, поступивших по каналу скорой помощи с диагнозом «острый необструктивный пиелонефрит», 60 женщин с хроническим рецидивирующим циститом на фоне ИППП. Длительность заболевания циститом варьировала от 1 до 8 лет. Проводились микробиологическое исследование клинического материала уретры, цервикального канала, влагалища, которое включало идентификацию возбудителей ИППП методом полимеразной цепной реакции в качестве скрининга, с последующим культуральным методом, посев мочи, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование почек с применением цветного допплеровского картирования и энергетической допплерографии, ультразвуковое исследование мочевого пузыря, цистоскопия по показаниям, обзорная, экскреторная урографии по показаниям.

Бактериурия в обеих группах выявлена в 55,8% случаев (62 больных), *Escherichia coli* – в 58% (36 больных). Отсутствие бактериурии (в основном в группе больных с хроническим циститом) обусловлено бесконтрольным применением антибактериальных препаратов, постоянным приемом уроантисептиков.

Наличие возбудителей урогенитальных инфекций, включая герпес-вирус и папилломавирус человека, в группе больных с пиелонефритом выявлено в 73,3% (22) случаев, в группе с циститом – в 78,3% (47) случаев.

По данным обследования, очаговых изменений в почках выявлено не было. В качестве эмпирической терапии больным с острым необструктивным пиелонефритом назначалось парентеральное введение фторхинолонов до нормализации температуры, лабораторных показателей и исчезновения клинических симптомов с последующим переводом на пероральный режим. Больным с выявленными атипичными возбудителями проводился курс специфической терапии. На амбулаторном этапе все пациентки получали Канефрон® Н по 50 капель 3 раза в день или по 2 драже 3 раза в сутки в течение 1 мес. При контрольном обследовании через 1 мес после окончания терапии лейкоцитурии, бактериурии не было выявлено ни у одной пациентки. Учитывая ангио- и нефропротективный эффект Канефрона Н, мы выполнили цветное допплеровское картирование и энергетическую допплерографию по-

чек по окончании терапии – кровоток и перфузия почек были в пределах нормы.

Больным с хроническим циститом и наличием ИППП после проведения курса специфической терапии выполнялась цистоскопия, при которой наиболее частым изменением слизистой оболочки шейки мочевого пузыря и мочепузырного треугольника были изменения по типу лейкоплакии в 83,3% (50) случаев, гистологически – плоскоклеточная метаплазия эпителия без ороговения с наличием воспалительных изменений в подслизистом слое у ряда больных; в остальных случаях имели место гиперемия, гранулезные высыпания в области шейки. При наличии плоскоклеточной метаплазии (лейкоплакии) нарушается мукополисахаридный слой эпителия мочевого пузыря, терапия была направлена на восстановление слоя гликозаминогликанов – курс внутрипузырных инстилляций гепарина 2–3 раза в неделю в течение 3 мес. На время внутрипузырной терапии больным назначен Канефрон® Н по 2 драже 3 раза в сутки в течение 3 мес. За время лечения ни у одной пациентки не было обострения цистита, больные хорошо перенесли курс внутрипузырной терапии, при контрольном обследовании через 30 дней у 90% больных посев мочи был стерильным.

Длительность всего периода лечения и последующего наблюдения пациенток составила 1 год, за время которого не отмечено рецидивов заболевания.

К настоящему времени накоплен опыт применения препарата более чем у 150 пациенток, которым выполнялись инстилляции гепарина или Уро-Гиала в мочевой пузырь на фоне приема Канефрона Н.

За время лечения отмечена хорошая переносимость курса лечения, ни в одном случае не было зарегистрировано побочных эффектов или непереносимости препарата Канефрон® Н, а обострение уретрита имело место лишь в одном случае.

Таким образом, Канефрон® Н обеспечивает дополнительный противовоспалительный, диуретический, спазмолитический, антиадгезивный антимикробный, нефропротективный эффекты, которые сохраняются и после прекращения активной антибактериальной терапии. Длительный прием Канефрона Н обеспечивает устойчивый противорецидивный эффект. Канефрон® Н обеспечивает надежную антибактериальную защиту при выполнении таких инвазивных манипуляций, как внутрипузырные инстилляции.

Не существует универсального, одинаково эффективного для всех пациенток средства профилактики рецицивов. РИНМП представляют собой междисциплинарную проблему. Единые подходы к диагностике, лечению РИНМП с учетом рекомендаций EAU, принципов доказательной медицины уменьшают количество диагностических ошибок, улучшают результаты лечения, предупреждают развитие осложнений, а также являются профилактикой рецидивов.

Литература

1. Синякова Л.А., Штейнберг М.Л. Профилактика рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей – взгляд из прошлого в будущее. Урология. 2012; 4: 83–7.

2. Синякова Л.А., Косова И.В. Профилактика рецидивов инфекций мочевых путей. Урология. 2009; 2: 22–5.

3. Grabe M et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections 2010, 2011, 2013. www.uroweb.org

4. Tavares W, Lopes HV, Castro R et al. Brazilian Reccomendation 2011.

5. Hooton TM, Scholes D, Hughes J et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infections in young women. N Engl J Med 1996; 335 (7): 468–74.

6. Косова И.В. Роль урогенитальных инфекций в этиологии циститов и необструктивных пиелонефритов у женщин (клинико-экспериментальное исследование). Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.

7. Гвоздев М.Ю. Транспозиция дистального отдела уретры в оперативном лечении и сексуальной реабилитации женщин, страдающих хроническим уретритом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000; с. 12–8.

8. Foxman B. Am J Med 2002; 113 (3): 5S–13S.

9. Sivick KE et al. Infection and Immunity 2010; 78: 568–85.

10. Grabe M et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections 2013. www.uroweb.org

11. Schulman C, Vaden Bossche M, Alloussu S. Long-term, multicenter, double-blind study of prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in femail patients using Escherichia coli extract (OM-89). Eur Urol 2004 (Suppl.); 3 (2): 205.

12. Albert X, Huertas I, Pereiro I et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev 2004 (3): CD001209.

13. Naber KG, Bergman B, Bjerklund-Johansen TE et al. Guidelines on urinary and male genital tract infections. In: EAU Guidelines. Edition presented at the 16th EAU Congress, Geneva, Switzerland, 2001.

14. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T et al. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2009; 33 (2): 111–9.

15. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. Can J Urol 2002; 9 (3): 1558–62.

16. Guay DRP. Cranberry and urinary tract infections. Drugs 2009; 69 (7): 775–807.

17. Набер К.Г., Перепанова Т.С. Обзор эффективности и безопасности препарата Канефрон® Н при лечении и профилактике урогенитальных и гестационных заболеваний. РМЖ. Урология. 2012; 18.

18. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Григорян В.А. Применение растительного препарата Канефрон® Н у больных с хроническим циститом и мочекаменной болезнью. Урология. 2005; 4: 29–33.

19. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Растительный препарат Канефрон® Н в лечении и профилактике инфекций мочевых путей. Врачебное сословие. 2005; 4–5: 44–6.

20. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М., 2014; с. 63.

Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии

М.Ю.Швецов
ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

Хроническая болезнь почек (ХБП) – общемедицинская проблема, имеющая глубокие социально-экономические последствия, связанные с ее широкой распространенностью в популяции (10–15% населения), утратой трудоспособности и смертностью вследствие развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), риск которых у пациентов с нарушенной функцией почек возрастает в десятки раз [1–5].

Опасность ХБП, как и других «тихих убийц» – сахарного диабета (СД), гипертонической болезни, онкологических заболеваний, – состоит в том, что пациенты длительное время не испытывают изменений самочувствия, что приводит к позднему выявлению ХБП, когда возможности нефропротективной терапии исчерпаны. Особенность проблемы ХБП заключается в преобладании вторичных нефропатий, в связи с чем пациенты длительное время наблюдаются терапевтами и специалистами-«ненефрологами», а случаи ХБП как вторичного заболевания практически не учитываются официальной статистикой.

В 2002 г. с целью создания методологической базы для системы эффективной помощи пациентам с заболеваниями почек и предотвращения ТПН экспертами группы KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) Национального почечного фонда США была сформулирована концепция ХБП, пришедшая на смену понятию «хроническая почечная недостаточность», не имеющему четких и универсальных критериев и акцентированному лишь на поздних стадиях заболеваний почек, что делает его непригодным для программ первичной и вторичной профилактики. Концепция принята во всем мире, в том числе в России (имеются Национальные рекомендации по ХБП, созданные экспертами Научного общества нефрологов России) [6].

Под ХБП понимают **наличие маркеров почечного повреждения** (характеризующих активность заболевания) и/или **снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м²** (характеризующего стадию и скорость прогрессирования заболевания), **сохраняющееся в течение 3 мес и более** (табл. 1).

ХБП является не новой болезнью, а **наднозологическим понятием,** т.е. инструментом, позволяющим при заболеваниях почек разной этиологии определять стадию прогрессирования – от сохранной функции до ТПН, своевременно назначать нефропротективную и заместительную почечную терапию, оценивать риск ССО и осуществлять эффективную кардиопротекцию.

Концепция ХБП не противоречит приоритету нозологического подхода в современной медицине. Напротив, она призвана обеспечивать своевременное направление пациентов с признаками поражения почек к нефрологу, который проводит дифференциальную диагностику и устанавливает нозологический диагноз, оценивает риск прогрессирования, определяет этиотропную и патогенетическую терапию. В то же время ценность концепции ХБП в том, что она позволяет даже в том случае, когда нозологический диагноз еще не до конца установлен, планировать и проводить мероприятия вторичной профилактики, воздействующие на универсальные механизмы прогрессирования ХБП, направленные на сохранение функции почек и снижение риска ССО.

Популяционные эпидемиологические исследования, проведенные в последнее десятилетие, дают представление о масштабности проблемы ХБП. **Распространенность ХБП** высока и не уступает распространенности таких социально значимых заболеваний, как СД, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность. В США она составляет 14%, при этом болезни почек занимают 4-е место в структуре причин смертности. По данным исследований, проведенных на разных континентах в странах с разным этническим составом и экономическим развитием (табл. 2), признаки ХБП отмечаются у 12–18% населения, а ХБП наиболее неблагоприятных стадий 3–5 – у 5,9–8,1% жителей (в Японии – до 18,7%).

Таким образом, как минимум каждый десятый житель Земли имеет признаки ХБП. Это означает, что в нашей стране ХБП страдают **не менее 14 млн человек**. Хотя популяционных исследований, посвященных ХБП, в России не проводилось, однако исследования, выполненные в отдельных категориях населения, подтверждают предположение о высокой распространенности ХБП. Так, по данным обследования пожилых пациентов, наблюдавшихся в городской поликлинике №107 г. Москвы в 2008 г., у лиц старше 60 лет признаки ХБП отмечались в 1/2 случаев, а в более старших возрастных группах – у 66,3% [16]. Среди пациентов трудоспособного возраста, проходивших обследование в от-

Таблица 1. Диагностические критерии ХБП [6–9]

Маркеры почечного повреждения (один или несколько)	Альбуминурия 30 мг/г и более, протеинурия 1+ и выше
	Изменения мочевого осадка
	Признаки дисфункции почечных канальцев
	Структурные изменения почек по данным лучевых методов исследования
	Гистологические изменения почек
Снижение функции почек	СКФ<60 мл/мин/1,73 м²

Примечание. Диагноз ХБП ставится при выявлении одного или нескольких маркеров почечного повреждения и/или снижения функции почек, имеющих стойкий характер, т.е. сохраняющихся при повторных исследованиях в течение 3 мес.

делениях терапии Коломенской центральной районной больницы, частота ХБП, которая диагностировалась по критерию снижения СКФ, составляла 16%, а у лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, достигала 26% [17]. По данным другого российского исследования, признаки ХБП отмечаются более чем у 1/3 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [18].

Данные о **нозологическом составе ХБП** требуют уточнения, поскольку популяционные исследования, как правило, не подразумевают проведения детального нефрологического обследования, а создаваемые в настоящее время регистры ХБП не включают пациентов на ее ранних стадиях. Кроме того, существуют различия между странами в распространенности заболеваний почек разной природы (высокая частота мочекаменной болезни в странах Ближнего Востока, IgA-нефропатии – в Японии, заболеваний почек инфекционной природы – в развивающихся странах и т.д.). Однако не вызывает сомнения, что, как уже говорилось, ведущее место в структуре ХБП и причин развития ТПН занимают не первичные заболевания почек, такие как гломерулонефрит, поликистозная болезнь почек, а вторичные нефропатии при СД и гипертонической болезни.

ХБП наносит глубокий **ущерб общественному здоровью** и имеет серьезные социально-экономические последствия. Наиболее очевидное последствие ХБП – колоссальные затраты на жизнесберегающую заместительную почечную терапию (диализ и трансплантацию почки), которые ложатся тяжелым бременем на систему здравоохранения.

В 2011 г. в США расходы на заместительную почечную терапию достигли 7,2% общего бюджета системы здравоохранения Medicare, при том что число данных пациентов составляло 1,4% от общего числа людей, охваченных этой системой [10]. При этом на лечение одного больного с ТПН, получающего лечение гемодиализом, в рамках системы Medicare расходовалось в среднем 87 945 дол. США, перитонеальным диализом – 71 630 дол. США, на больного с пересаженной почкой – 32 922 дол. США. В России на лечение одного диализного больного в течение года расходуется не менее 1–1,5 млн руб., что более чем в 100 раз выше подушевого норматива Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Получающие заместительную почечную терапию больные – лишь «верхушка айсберга» ХБП, привлекающая наибольшее внимание организаторов здравоохранения, провайдеров медицинских услуг и врачебного сообщества. Между тем уже умеренное снижение функции почек приводит к существенному снижению ожидаемой продолжительности жизни, ухудшению других показателей здоровья и повышению расходов на лечение. В США в 2011 г. на лечение пациентов с ХБП, не получающих заместительной почечной терапии, которые составляли 12,7% от общего числа людей, охваченных системой Medicare, было израсходовано 28,9% ее бюджета [10]. Потребность в госпитализациях у больных с ХБП выше на 38% по сравнению с людьми без ХБП, смертность – на 43%.

Основной причиной высокой смертности пациентов с ХБП являются **ССО** [19], на втором месте стоят инфекционные осложнения.

Как было показано в многочисленных исследованиях [20, 21], в том числе выполненных в России [22], признаки ремоделирования сердца и сосудов отмечаются более чем у 1/2 больных с умеренным снижением функции, т.е. задолго до диализа. По данным американского исследования, среди пожилых больных с ХБП частота застойной сердечной недостаточности была 42,9% vs 18,5% у пациентов без ХБП, частота инфаркта миокарда (ИМ) – 15,1 и 6,4% соответственно, острых нарушений мозгового кровообращения и транзиторных ишемических атак – 26,7 и 20,3% [10].

Почки элиминируют факторы, повреждающие эндотелий, поэтому при нарушении их работы усиливается неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему традиционных, «фремингемских» факторов риска (ФР): артериальной гипертонии (АГ), инсулинорезистентности, гиперлипидемии. В то же время при СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 начинает проявляться и возрастает по мере ее дальнейшего снижения роль специфических «почечных» ФР ССО: нарушений фосфорно-кальциевого обмена, синдрома белково-энергетической недостаточности (БЭН), анемии, хронического воспаления, гиперурикемии. Появляются новые предикторы ССО: уровень в сыворотке крови фосфора, кальция, гемоглобина, альбумина, паратиреоидного гормона, фактора роста фибробластов 23, белка Klotho [23–25], – требующие специальных методов коррекции. В результате оценка прогноза у пациентов с ХБП с использованием традиционной Фремингемской шкалы оказывается неточной и дает существенно заниженные результаты в отношении как смертности, так и кардиальных событий [26].

В то же время СКФ как интегративный показатель прогрессирования ХБП, начиная с уровня ниже 60 мл/мин/1,73 м^2, является мощным предиктором ССО и смертности. Каждая последующая стадия ХБП, начиная с 3а, характеризуется дополнительным повышением сердечно-сосудистого риска в 1,5–3 раза [27]. Таким образом, традиционные стратегии кардиопротекции нуждаются в модификации и дополнении для пациентов с нарушенной функцией почек.

Высокая распространенность ХБП, ее неблагоприятные исходы и осложнения дают основание подни-

Таблица 2. Распространенность ХБП в мире, по данным национальных эпидемиологических исследований

Страна	Исследование	Распространенность ХБП, %	
		стадии 1–5	стадии 3–5
США	NHANES, 2005–2010 [10]	14,0	6,7
США	KEEP, 2000–2011* [11]	23,8	15,7
Нидерланды	PREVEND, 2005 [12]	17,6	–
Испания	EPIRCE, 2005	12,7	–
Португалия	E.De Almeida и соавт., 2012 [13]	–	6,1
Китай	Beijing study, 2008	14	6,5
Япония	E.Imai и соавт., 2007 [14]	–	18,7
Индия	SEEK-India, 2013 [15]	17,2	5,9
Австралия	Aus Diab, 2008	13,4	7,7
Конго	Kinshasa study, 2009	12,4	8,0

**Исследование включает взрослых американцев, входящих в группу повышенного риска развития ХБП.*

мать проблему целесообразности разработки и внедрения на популяционном уровне мероприятий по ее **раннему выявлению, нефропротекции и нефропрофилактике** [3, 28]. Вопросы рациональной организации скрининга, эффективности средств нефропротекции в разных категориях пациентов, диапазон целевых значений важнейших факторов прогрессирования и предикторов осложнений широко обсуждаются и не имеют однозначных решений ввиду малой на сегодняшний день доказательной базы.

Высказываются противоречащие друг другу и неоднозначные мнения как о необходимости скрининга всей популяции с целью раннего выявления ХБП [29], так и о нецелесообразности мониторинга пациентов с уже выявленной ХБП [30]. Однако не вызывает сомнения, что как лица, входящие в группу риска развития ХБП, так и пациенты с уже развившейся ХБП характеризуются большой **неоднородностью по своему прогнозу**. У некоторых, даже несмотря на имеющиеся риски, например наличие СД, не будет признаков ХБП до глубокой старости, у других ХБП не только разовьется, но и приведет через несколько лет к ТПН.

Идея популяционного скрининга может быть признана рациональной в том случае, если огромные расходы на ее осуществление будут оправданы существенным улучшением показателей общественного здоровья, дающим заметный фармакоэкономический эффект. Для обоснования этой точки зрения нужны крупные проспективные исследования.

Поэтому на сегодняшний день все национальные рекомендации, посвященные тактике выявления ХБП [6–8, 30–32], считают целесообразным регулярное определение лабораторных маркеров ХБП у людей **с ФР** ее развития (табл. 3). Поскольку данные факторы являются также и ФР ускоренного прогрессирования ХБП, такой подход позволяет избирательно выявлять наиболее неблагоприятные случаи ХБП, требующие активного вмешательства.

К ФР относятся: ряд хронических заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, обменных, аутоиммунных, обструктивные болезни мочевых путей и перенесенные операции на почках, частый прием анальгетиков и других нефротоксичных лекарственных препаратов, отягощенный по ХБП семейный анамнез, острая почечная недостаточность (ОПН) или нефропатия беременных в анамнезе (см. табл. 3). Гиперлипидемия, ожирение, возраст старше 50 лет, курение, пагубное потребление алкоголя являются признанными ФР развития ХБП, но не рассматриваются в большинстве рекомендаций в качестве самостоятельных показаний к обследованию на предмет наличия ХБП. Однако их учет, несомненно, важен для индивидуального планирования мер нефропрофилактики и нефропротекции.

Для **диагностики ХБП**, исходя из ее определения, необходимо исследовать маркеры почечного повреждения и состояние функции почек. Наиболее доступным лабораторным методом исследования маркеров почечного повреждения является **общий анализ мочи**, позволяющий выявить в разовой порции мочи повышенный уровень общего белка (протеинурию), а также другие признаки поражения почек и мочевых путей – гематурию, которая может быть проявлением опухоли почки или мочевых путей, лейкоцитурию, показывающую наличие мочевой инфекции, нарушения концентрационной способности и канальцевой реабсорбции, характерные для хронического тубулоинтерстициального нефрита и тубулопатий. К несовершенствам данного метода относится недостаточная точность, особенно при уровне протеинурии ниже 0,5 г/л. Нормальный результат общего анализа мочи не исключает наличие ХБП.

Тест на альбуминурию позволяет выявить ХБП на самых ранних стадиях, когда общий анализ мочи может быть неинформативным. Поэтому в программах скрининга, как правило, используется оценка альбуминурии. Качественное или полуколичественное исследование мочи с помощью тест-полосок нуждается в подтверждении с помощью более точных количественных методов. В польском исследовании, включавшем 2471 участника, повышенная альбуминурия была выявлена в 15,6% случаев; после повторного исследования турбидиметрическим методом частота повышенной альбуминурии составила 11,9% [33]. Особую ценность тест на альбуминурию имеет в диагностике ХБП у пациентов с гипертонической болезнью, СД и ожирением, при которых даже умеренное повышение альбуминурии имеет неблагоприятное значение, а появление значительной протеинурии наблюдается только на поздних стадиях.

«Золотым стандартом» оценки функции почек остается определение СКФ клиренсовыми методами, однако для амбулаторных обследований предпочтительнее использовать расчет СКФ с помощью специальных формул на основе определения концентрации креатинина в сыворотке крови, поскольку это исключает организационные трудности и технические погрешности, связанные со сбором суточной мочи [6, 8, 31]. Наиболее точными на сегодня являются **уравнения CKD-EPI** [34]. Формула Кокрофта–Голта недостаточно точна (может давать завышенные результаты), формула MDRD непригодна при СКФ>60 мл/мин/1,73 м^2, так как в таких случаях занижает результат. Использование формул позволяет избежать ошибочных оценок функции почек, связанных с различиями кинетики креатинина вследствие возрастных, гендерных, расовых и других особенностей обследуемых. Важно отметить, что уровень сывороточного креатинина, находящийся в пределах референсных значений у женщин и пожилых людей, может соответствовать СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2, т.е. наличию ХБП.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек позволяет выявлять структурные признаки почечного повреждения и занимает важное место в диагностике поликистозной болезни почек, которая является причиной 10% случаев ТПН, мочекаменной болезни, опухоли почки, нефрокальциноза, но для скрининга с целью выявления ХБП не применяется из-за возможности как гипо-, так и гипердиагностики, а также относительно высокой стоимости. Однако регулярное проведение УЗИ целесообразно лицам старше 20 лет, имеющим родственников, страдающих поликистозной болезнью почек или ТПН неясного генеза. Также УЗИ необходимо для обследования пациентов с уже выявленной ХБП при СКФ<30 мл/мин или при ее быстром снижении –

Таблица 3. ФР ХБП, являющиеся показаниями к регулярным обследованиям для ее исключения

- СД
- АГ, другие сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, ХСН, поражение периферических артерий и сосудов головного мозга)
- Обструктивные заболевания мочевых путей (камни, аномалии мочевых путей, заболевания простаты, нейрогенный мочевой пузырь)
- Нефрэктомия или резекция почки в анамнезе
- Аутоиммунные и инфекционные системные заболевания (системная красная волчанка, васкулиты, ревматоидный артрит, подострый инфекционный эндокардит, HBV-, HCV-, ВИЧ-инфекция)
- Болезни нервной системы и суставов, требующие регулярного приема анальгетиков и НПВП (не менее 1 дозы в неделю или 4 доз в месяц)
- Случаи ТПН или наследственные заболевания почек в семейном анамнезе
- ОПН или нефропатия беременных в анамнезе
- Случайное выявление гематурии или протеинурии, изменений в почках по данным УЗИ в прошлом

Примечание. Здесь и в табл. 5: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

на 25% от исходного уровня или в абсолютном значении на 15 мл/мин/1,73 м^2, при наличии гематурии и признаков обструкции мочевых путей [31].

Хотя представляется, что повышение альбуминурии как ранний маркер ХБП должно всегда опережать снижение СКФ и для выявления ХБП могло бы быть достаточно теста на альбуминурию, это не так. По данным исследования NHANES 2005–2010 гг., в разных подгруппах (у больных СД, АГ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением) преобладали случаи, когда повышение альбуминурии или снижение СКФ наблюдалось изолированно, и лишь у меньшинства обследованных эти признаки ХБП сочетались [10]. В исследовании распространенности ХБП среди жителей Москвы старше 60 лет ХБП диагностирована в 49,5% случаев, при этом протеинурия 0,1 г/л и выше выявлена только у 17,1% обследованных [16]. Хотя в данном исследовании тест на альбуминурию не применялся, оно отражает значительный вклад изолированного снижения СКФ в диагностику ХБП у пожилых. В то же время другое российское исследование, посвященное распространенности ХБП среди москвичей трудоспособного возраста [35], выявило альбуминурию более 30 мг/л у 50% обследованных, а СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 наблюдалась только в 2% случаев, т.е. в этой возрастной категории для выявления подавляющего большинства случаев ХБП было достаточно теста на альбуминурию.

Таким образом, даже в научных исследованиях используют разные подходы к выявлению ХБП. Тест на альбуминурию обладает несомненным достоинством – он является высокочувствительным и не требует взятия крови из вены, что позволяет широко использовать его в программах скрининга. Наиболее корректным подходом является **параллельное исследование мочи и сывороточного креатинина с расчетом СКФ**, особенно если речь идет о лицах пожилого и старческого возраста.

Вопрос рациональной **организации скрининга** ХБП – один из важнейших. Во многих странах действуют так называемые **скрининг-центры** ХБП, созданные при поддержке государства или благотворительных фондов, в которых каждый желающий может бесплатно пройти анкетирование и собеседование на предмет наличия ФР ХБП, а также необходимые лабораторные тесты. Скрининг-центры могут работать на постоянной основе или в рамках Всемирного дня почки и других общественных акций. Для этого иногда используются мобильные скрининг-центры, которые устанавливаются в людных местах и служат как для скрининга, так и для информирования населения о важности здорового образа жизни и рационального питания для профилактики ХБП.

Скрининг-центры приносят большую пользу, способствуя раннему выявлению ХБП, санитарному просвещению населения и давая ценную информацию о распространенности ХБП. Так, в Бразилии с 2005 по 2010 г. в ходе общественных медико-профилактических мероприятий в Сан-Пауло был обследован 37 771 человек с использованием тест-полосок на протеинурию и опросника для выявления ФР ХБП [36]. Средний возраст обследованных составил 44,6±21,7 года, среди них 27,7% страдали АГ, у 6,5% она была выявлена впервые в ходе данного обследования, 9,5% страдали СД, у 0,3% он был впервые диагностирован. Значительная протеинурия (1+ и выше) была выявлена у 7,3% обследованных, при этом 85,5% из них не знали о наличии у них изменений в анализах мочи в прошлом.

Однако роль скрининг-центров состоит, в первую очередь, в привлечении внимания к проблеме ХБП, для решения ее необходима постоянная планомерная работа с использованием существующих структур системы профилактической медицины. Так, при определении альбуминурии у 1623 человек (средний возраст 46±16 лет, СД у 4%, АГ у 40%), обратившихся в **Центры здоровья** Московской области для обследования и составления индивидуального плана оздоровления [37], ее повышенный уровень (выше 30 мг/л) был выявлен в 42% случаев, при этом только 11% обследованных указали в анкете, что в прошлом у них обнаруживалась протеинурия, у 11% в прошлом выявляли изменения со стороны почек по данным УЗИ. Методом анкетирования у обследованных был выявлен целый ряд факторов, ассоциированных с ХБП: кроме наличия АГ (выявлена у 39,7% опрошенных) и СД (4,0%) это ожирение (30,0%), курение (37,4%), злоупотребление анальгетиками (30,1%), малоподвижный образ жизни, ограничение потребления жидкости, наличие ХБП у прямых родственников. Анкетирование не только позволяет определить группу риска ХБП, нуждающуюся в клинико-лабораторном обследовании, но и помогает разработать для данного пациента основные направления лечебно-профилактических мероприятий с целью предотвращения развития ХБП или ее прогрессирования, учитывая его анамнез, наследственность, образ жизни.

К сожалению, в действующую программу работы Центров здоровья анкетирование на предмет наличия ФР ХБП и определение альбуминурии пока не входят. Упомянутое научное исследование показало и другой «камень преткновения» на пути выявления ХБП через центры здоровья: в силу организационных трудностей, отсутствия преемственности между профилактической и нефрологической службами и низкой мотивации самих обследованных лишь незначительная часть лиц с выявленной высокой альбуминурией прошли в дальнейшем нефрологическое обследование.

Принятая в нашей стране **Программа диспансеризации** взрослого населения [38] открывает широкие возможности для раннего выявления ХБП. Она включает проведение общего анализа мочи, биохимического анализа крови с определением концентрации креатинина, достаточных для диагностики наиболее неблагоприятных случаев ХБП и определения показаний к консультации нефролога. Кроме того, программа диспансеризации дает возможность выявить важнейшие ФР развития и прогрессирования ХБП: АГ, гипергликемию, ожирение, гиперхолестеринемию, заболевания нижних мочевых путей.

Другое важное направление – выявление ХБП **у лиц, проходящих обследования по поводу других заболеваний**, беременности, профосмотры, которые включают в себя определение нарушений, являющихся ФР ХБП, а нередко и исследование маркеров ХБП. К сожалению, во многих случаях, если не в большинстве, эти сведения не получают должного внимания и не способствуют своевременному направлению на консультацию нефролога.

Методом, позволяющим повысить эффективность выявления ХБП, является **мониторинг регистров и медицинских электронных баз данных**. Так, в Великобритании автоматизированный скрининг 10 975 записей пациентов, наблюдающихся врачами общей практики, позволил выявить 492 случая ХБП с СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 (5,7%) [39]. С широким внедрением современных средств информатизации в медицине в нашей стране этот путь выявления ХБП становится доступным. О перспективности данного направления свидетельствуют результаты упомянутого в начале статьи исследования по эпидемиологии ХБП, построенного на ручном анализе 1032 историй болезни в Коломенской ЦРБ, который показал, что среди пациентов трудоспособного возраста, проходящих обследование и лечение в терапевтических отделениях и не имеющих диагноза «заболевание почек», СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 отмечалась в 16% [17].

Лица, входящие в группу риска развития ХБП, у которых не выявлены ее маркеры, должны получить

рекомендации по коррекции модифицируемых ФР (см. табл. 3). Помимо профилактических мероприятий, общих с другими хроническими неинфекционными заболеваниями (коррекция АГ, гипергликемии, гиперлипидемии, нормализация массы тела, отказ от курения), существуют и **специфические меры нефропрофилактики**: расширенный водный режим, максимально возможное исключение нефротоксичных лекарств, разумное ограничение рентгеноконтрастных исследований, коррекция нарушений пуринового обмена, обструкции мочевых путей.

Потребление жидкости в объеме не менее 2 л в сутки на сегодня принято в качестве нормы здорового образа жизни. Ограничение потребления жидкости, ведущее к гиповолемии, может приводить к уменьшению перфузии почек и развитию их хронической ишемии, патологической активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и системы аргинин–вазопрессин [40]. Неблагоприятное значение сниженного потребления жидкости в отношении функции почек было показано в эпидемиологических исследованиях [41, 42]. Однако, по данным анкетирования работников одного из предприятий Москвы [35], 65,7% опрошенных старались ограничивать потребление жидкости, что сочеталось со значительно более высокой частотой альбуминурии по сравнению с лицами, потреблявшими много жидкости: относительный риск – ОР 1,357 (0,837–2,199). 23,3% опрошенных злоупотребляли анальгетиками, что также было связано с повышенным риском ХБП – ОР 1,266 (0,735–2,180). 25,3% вели малоподвижный образ жизни – ОР ХБП 1,332 (0,782–2,267), соответственно, 27,0% страдали ожирением – ОР ХБП 1,686 (0,970–2,929), 55,7% курили – ОР ХБП 1,351 (0,852–2,141).

Гиперурикемия традиционно считается фактором повреждения почечного интерстиция, вызывает эндотелиальную дисфункцию, нарушения системной и почечной гемодинамики [43–46]. В последние годы отмечается новый виток интереса к проблеме нарушений пуринового обмена в свете недавних исследований, показывающих ее влияние на риск развития ТПН и ССО и раскрывающих новые механизмы этого влияния [47–50].

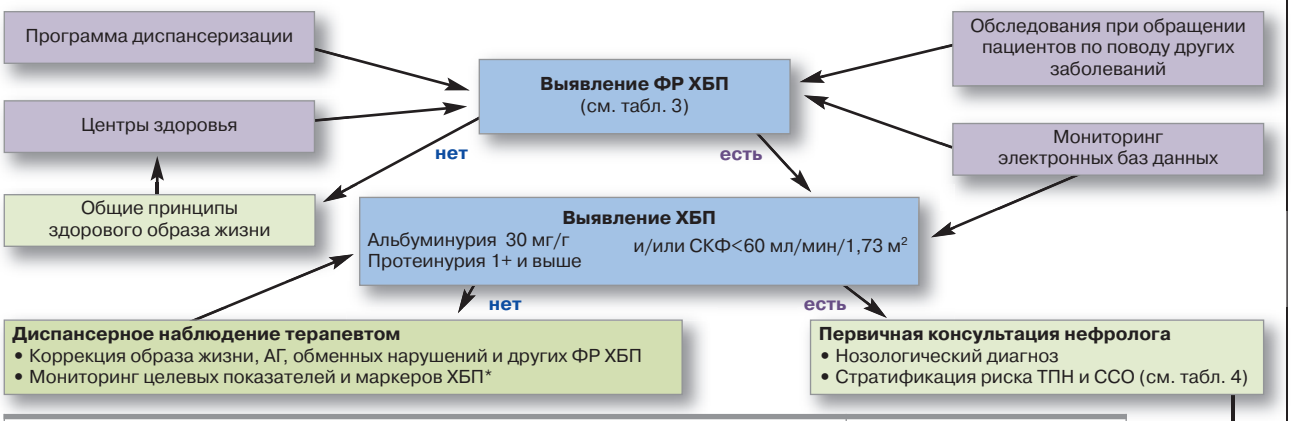
После разработки направлений индивидуальной нефропрофилактики необходимы последующий контроль за выполнением рекомендаций, мониторинг целевых показателей, а также повторное исследование маркеров ХБП, если ФР ее развития сохраняются. Данные мероприятия должны выполняться врачами первичного звена здравоохранения, участковыми терапевтами, врачами кабинетов медицинской профилактики и центров здоровья.

Лица с выявленными признаками ХБП нуждаются в повторном обследовании для их подтверждения, после чего они направляются на **первичную консультацию нефролога** с целью постановки нозологического диагноза и определения тактики нефропротекции. При выявленной СКФ<30 мл/мин/1,73 м^2 пациент направляется не в кабинет консультанта-нефролога, а **непосредственно в региональный нефрологический центр** для постановки на учет и специальной подготовки к заместительной почечной терапии, поскольку запас времени до момента достижения ТПН (СКФ до уровня менее 15 мл/мин/1,73 м^2), как правило, уже небольшой.

Пациентам с выявленной ХБП проводится **стратификация риска** развития ТПН и ССО, которая важна как для оценки прогноза, так и для разработки рациональной тактики ведения пациента (см. рисунок). Современная система стратификации комбинированного риска ТПН и ССО у больных с ХБП, предложенная экспертной группой KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [8], базируется, также как и выявление ХБП, на двух ее важнейших характеристиках – уровне СКФ и категории альбуминурии/протеинурии (табл. 4) [51].

Написанию рекомендаций KDIGO по ведению ХБП 2012 г., ставших важной вехой в развитии концепции ХБП, предшествовал метаанализ 45 когорт, включавших представителей общей популяции, групп риска ХБП, людей с выявленной ХБП – в общей сложности 1 555 332 человек [51]. С высокой степенью доказательно-

Система выявления и тактика ведения ХБП.



Тактика ведения	Степень риска ТПН и ССО
• Наблюдение терапевтом • Мониторинг маркеров ХБП и ФР прогрессирования – 1 раз в год • Осмотр нефролога – в случае дальнейшего нарастания протеинурии или снижения СКФ	Низкая или умеренная
• Наблюдение терапевтом и нефрологом • Мониторинг маркеров ХБП и ФР прогрессирования – не реже 1 раза в 6 мес • Осмотр нефролога – не реже 1 раза в год	Высокая
• Наблюдение нефрологом и терапевтом** • Мониторинг маркеров ХБП и ФР прогрессирования – не реже 1 раза в 3 мес • Осмотр нефролога – не реже 1 раза в 6 мес	Очень высокая

**1 раз в 3 года при 1 ФР, ежегодно – при сочетании нескольких ФР ХБП;*
***при СКФ<30 мл/мин/1,73 м^2 – постановка на учет в центре заместительной почечной терапии.*

сти было установлено, что при СКФ<60 мл/мин/1,73 м² отмечается резкое повышение смертности и риска неблагоприятных почечных исходов, что существует прямая связь между выраженностью альбуминурии и риском ССО и ТПН, что пациенты с одной и той же стадией ХБП характеризуются более неблагоприятным прогнозом при более выраженной альбуминурии, причем эти закономерности отмечаются у лиц как моложе, так и старше 65 лет. На основании этого исследования экспертная группа KDIGO подтвердила, что альбуминурия в пределах 30–300 мг/г (т.е. в пределах, когда тест на протеинурию может быть слабоположительным или отрицательным) имеет неблагоприятное значение и служит достоверным критерием ХБП. Более того, повышение общей и сердечно-сосудистой смертности было отмечено даже при альбуминурии 10–29 мг/г по сравнению с категорией альбуминурии менее 10 мг/г.

Целая серия опубликованных за последние 3 года метаанализов показала, что неблагоприятное влияние на риск развития ТПН и ССО СКФ<60 мл/мин/1,73 м² и повышения альбуминурии проявляется вне зависимости от возраста, пола, АГ и СД [52–55].

Принцип стратификации комбинированного риска ТПН и ССО на основании определения категорий СКФ и альбуминурии, предложенный экспертами KDIGO, положен в основу стройной системы, определяющей не только индивидуальный прогноз, но и частоту обследований, а также степень участия нефролога в ведении пациента [8].

Однако подходы KDIGO разделяются не всеми и подвергаются критике со стороны как отдельных авторитетных специалистов, так и экспертных групп [30, 56]. При этом указывают на большую вариабельность значений альбуминурии, отсутствие крупных исследований по проверке валидности, воспроизводимости данного теста, о фармакоэкономических и психологических последствиях гипердиагностики и необоснованных назначений. Так, экспертная группа The American College of Physicians (ACP), в которую не входит ни один нефролог, отрицая целесообразность популяционного скрининга на альбуминурию (что согласуется, как уже говорилось, со всеми основными рекомендациями по ХБП), в то же время не рекомендует мониторинг не только альбуминурии, но и протеинурии у пациентов с ХБП стадий 1–3, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина 1-го типа (БРА), которые рекомендуется назначать всем страдающим ХБП и АГ [30]. Такая позиция, основанная на том, что большая часть пациентов с ХБП и так имеют показания к назначению ИАПФ или БРА с целью снижения артериального давления (АД), и наличие ХБП ничего принципиально не меняет, представляется весьма спорной [57]. Основной целью назначения препаратов, подавляющих РАС, при ХБП является нефропротекция, т.е. сохранение функции почек. Проспективные контролируемые исследования, проведенные еще в 90-е годы прошлого века, показали, что нефропротективный эффект данных препаратов коррелирует со степенью снижения протеинурии [58, 59]. Альбуминурия/протеинурия является важнейшим маркером тяжести поражения почек, симптомом, имеющим большую ценность для дифференциальной диагностики заболеваний почек, фактором прогрессирования ХБП и развития ее осложнений, основным целевым показателем нефропротективной терапии [60].

В нашей стране существует противоречие между позицией нефрологического сообщества [61], национальных рекомендаций по ведению больных с ХБП [6, 9, 62–64], которые признают важность оценки альбуминурии, и реальной клинической практикой. Тест на альбуминурию остается малодоступным и применяется редко даже у больных СД и АГ вопреки национальным и международным рекомендациям. Качество исследования протеинурии, особенно в небольших лабораториях первичного звена, нередко неудовлетворительное, что приводит к ложноотрицательным результатам.

Ввиду ненадежности лабораторной диагностики и частого занижения значений протеинурии в нашей стране мы считаем целесообразным, как говорилось выше, **обследование нефрологом каждого пациента с впервые выявленной ХБП** с повторением анализов, полученных в первичном звене, в специализированной лаборатории. По нашему мнению, в России в постоянном наблюдении нефролога нуждаются **все пациенты с ХБП из групп высокого и очень высокого риска**, а не только больные с альбуминурией выше 300 мг/г и/или СКФ<30 мл/мин, как предлагается KDIGO. Наша позиция соответствует данным метаанализа с оценкой фармакоэкономического эффекта раннего (при СКФ<60 мл/мин/1,73 м²) направления к нефрологу [65], показывающего целесообразность такой тактики. Авторы констатировали резкое ухудшение прогноза, начиная уже со стадии 3а ХБП, и установили, что в случае раннего направления к нефрологу отмечаются наиболее высокие значения индекса QALY (Quality-adjusted life years – добавленные годы жизни с поправкой на качество) и создаются предпосылки для наиболее эффективного использования ресурсов системы здравоохранения.

Вторичная профилактика ХБП направлена на максимальное снижение риска развития ТПН и ССО (**неф-**

Таблица 4. Шкала KDIGO 2012 для оценки комбинированного риска ТПН и ССО у больных с ХБП в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии

Стадии ХБП				Альбуминурия*		
				A1	A2	A3
				Оптимальная или незначительно повышенная	Высокая	Очень высокая
				<30 мг/г	30–300 мг/г	>300 мг/г
				<3 мг/ммоль	3–30 мг/ммоль	>30 мг/ммоль
СКФ, мл/мин/1,73м²	C1	Высокая или оптимальная	⩾90	Низкий**	Умеренный	Высокий
	C2	Незначительно снижена	60–89	Низкий**	Умеренный	Высокий
	C3a	Умеренно снижена	45–59	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	C3б	Существенно снижена	30–44	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C4	Резко снижена	15–29	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C5	ТПН	<15	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Альбуминурия определяется как отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи; альбуминурия выше 300 мг/г соответствует уровню протеинурии выше 0,5 г/л. СКФ рассчитывается по формуле CKD-EPI;

***низкий риск – т.е. как в общей популяции. При отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП.*

рокардиопротективная стратегия) и включает комплекс нелекарственных и фармакологических воздействий на модифицируемые ФР, выявленные при обследовании (табл. 5). Тактика нефропротективного лечения была также существенно пересмотрена в последние годы. В первую очередь произошел отказ от агрессивного подхода к снижению АД и подавлению РАС.

Идея о целесообразности **снижения АД** до уровня ниже высокого нормального была основана на результатах эпидемиологических исследований. Так, исследование MRFIT (332 544 мужчины, средняя длительность наблюдения 16 лет) показало, что у лиц с высоким нормальным АД риск ТПН в 1,9 раза выше, чем у лиц с оптимальным АД (ниже 120/80 мм рт. ст.) [66]. Интервенционное исследование MDRD, в котором было изучено влияние сочетания малобелковой диеты и строгого контроля АД на скорость снижения функции почек, показало, что более строгий контроль АД по сравнению со стандартной терапией (АД<140/90 мм рт. ст.) снижал риск ТПН у больных с выраженной протеинурией [67], что нашло отражение в многочисленных рекомендациях по контролю АД [62, 68–70]. Однако положение о необходимости более строгого (ниже 130/80 мм рт. ст.) контроля АД при ХБП до настоящего времени остается недоказанным. Оценка отдаленных исходов вне рамок основного исследования MDRD, а также других исследований по контролю АД при ХБП не показала достоверных различий по риску неблагоприятного почечного исхода у больных с более строгим контролем АД [71–73]. По данным метаанализа, включавшего 37 348 больных, более интенсивный контроль АД оказывал дополнительное вазопротективное действие, однако не уменьшал смертность пациентов с ХБП [74]. Современные американские рекомендации по контролю АД [75, 76] и ведению пациентов с ХБП стадий 1–3 [30], в отличие от более ранних, не предусматривают более строгого контроля АД при ХБП.

Сохраняющаяся неопределенность относительно целевого уровня АД при ХБП – одного из важнейших вопросов нефропротективной стратегии – объясняется прежде всего малой доказательной базой. Для доказательства пользы и безопасности строгого контроля АД требуется исследование, включающее очень большое число пациентов и предусматривающее многолетнее наблюдение, организовать которое сложнее, чем исследование, посвященное конкретным препаратам. Наиболее часто применяемыми средствами для снижения АД при ХБП являются ИАПФ и БРА, обладающие помимо антигипертензивного антипротеинурическим и нефропротективным действием, кроме того, назначаются малобелковая диета и другие компоненты нефропротективного лечения. Поэтому проанализировать самостоятельный вклад достижения целевого АД представляет собой трудную задачу. Кроме того, строгого контроля АД удается достичь лишь у части пациентов с ХБП, а у больных пожилого возраста, составляющих большую долю лиц с ХБП, строгий контроль АД может быть опасен из-за риска ССО.

Важнейшим фактором, влияющим на эффективность строгого контроля АД, является уровень протеинурии, как было показано в исследовании MDRD [77]. Длительное наблюдение за лицами, входившими в исследование AASK, хотя не установило преимуществ более строгого контроля АД в целом по группе, однако показало их в подгруппе лиц с выраженной протеинурией [71]. Значение исходного уровня протеинурии для целесообразности более низкого целевого АД при ХБП с точки зрения почечных исходов установил и метаанализ [78].

Таким образом, сама постановка вопроса, должно ли отличаться целевое АД при ХБП от целевого АД, принятого для всех пациентов с АГ, представляется в свете этих данных некорректным. У большинства пациентов с ХБП, по-видимому, необходимо стремиться к уровню ниже 140/90 мм рт. ст., у пожилых пациентов целевое АД должно быть выше (так же как и у гипертоников без ХБП). Однако данные о нефропротективном и антипротеинурическом эффекте более строгого контроля АД (<130/80 мм рт. ст.) у лиц с выраженной протеинурией, составляющих значительную и прогностически наиболее неблагоприятную часть пациентов с ХБП, требуют внимания и дальнейшего изучения.

На сегодняшний день представляется наиболее взвешенным гибкий подход, отраженный в Европейских рекомендациях 2013 г. по контролю АД и в Российских рекомендациях по кардионефропотекции, который предусматривает для всех больных с ХБП снижение АД до уровня ниже 140/90 мм рт. ст., но не исключает попытку достижения АД ниже 130/80 мм рт. ст. у пациентов молодого и среднего возраста с выраженной протеинурией при условии хорошей переносимости [9, 79, 80].

Вопрос о нижнем пределе оптимальных значений АД при ХБП, крайне важный для обеспечения безопасности терапии, недостаточно отражен в современных рекомендациях. В рекомендациях KDOQI по контролю АД при ХБП [70] обозначена нижняя граница оптимальных значений систолического АД 110 мм рт. ст. на основе данных завершенного незадолго до их написания метаанализа, показавшего, что в отношении функции почек неблагоприятны цифры систолического АД как выше 130, так и ниже 110 мм рт. ст. [81]. При низких цифрах АД вследствие централизации кровотока развивается ишемия почек, приводящая к их повреждению. Роль гипоксии как самостоятельного фактора прогрессирования ХБП обсуждается в литературе [82, 83], однако на сегодня, к сожалению, отсутствуют доступные и достоверные методы, позволяющие мониторировать изменения внутрипочечной гемодинамики на фоне антигипертензивной терапии.

Большое значение при ХБП, особенно на поздних стадиях, когда усиливается нестабильность АД, имеют автоматическое суточное мониторирование АД (СМАД) [79, 84], а также самоконтроль. Данные СМАД и регулярных самоизмерений позволяют получить более адекватное представление о состоянии гемодинамики, чем случайные измерения АД врачом, что важно для корректировки доз препаратов с учетом соответствия уровня среднедневного и средненочного АД диапазону оптимальных значений. Стремление достичь целевого уровня АД не должно приводить к эпизодам гипотонии, чреватым не только ухудшением коронарного и церебрального кровотока, но и развитием ишемии почек.

Блокада РАС, играющая важную роль в прогрессировании ХБП [85], с использованием ИАПФ и БРА попрежнему занимает центральное место в нефропротективной стратегии [86]. Снижение АД является лишь одним из механизмов благоприятного воздействия данных препаратов на течение ХБП: они также обладают антипротеинурическим действием, устраняют клубочковую гипертензию и ишемию почечного тубулоинтерстиция, подавляют процессы воспаления и фиброгенеза [87]. По данным ряда проспективных исследований лечение ИАПФ или БРА достоверно снижает риск развития ТПН у больных с ХБП диабетической и недиабетической природы [58, 88–90]. Интерпретация этих данных привела к двум тенденциям в нефропротективной стратегии:

1. Назначать препараты, подавляющие РАС, всем пациентам с ХБП.
2. Использовать комбинации препаратов, блокирующих РАС на разном уровне, обеспечивая наиболее полную ее блокаду [91].

Оба подхода не учитывают, что РАС при ХБП не только взаимодействует с механизмами гемодинамическо-

Таблица 5. ФР прогрессирования ХБП и развития ССО, пути их модификации

ФР	Возможность и средства модификации ФР	Целевой показатель
Персистирование факторов, послуживших причиной ХБП	• Правильный нозологический диагноз • Адекватная этиотропная и патогенетическая терапия в соответствии с клиническими рекомендациями и протоколами • Мониторинг маркеров активности заболевания, профилактика обострений и своевременное их купирование	• Устранение этиологического фактора вторичных нефропатий • Достижение стойкой ремиссии первичного заболевания почек • Отсутствие обострений
Сохраняющаяся протеинурия 0,5 г/сут и выше	• Этиотропная и патогенетическая терапия • Антипротеинуриическая (нефропротективная) терапия ИАПФ и БРА • Контролируемое ограничение потребления белка (0,6–0,8 г/кг массы тела; при нефротическом синдроме – 1,0 г/кг)	• Полное исчезновение протеинурии или ее стойкое снижение до уровня <0,5 г/сут • У пациентов с заболеваниями почек с массивной протеинурией или нефротическим синдромом – стойкое снижение протеинурии до уровня <1,0 г/сут или уменьшение в 2 раза от исходного уровня
Снижение СКФ	• Максимально раннее выявление ХБП и назначение этиотропного, патогенетического, а также нефропротективного лечения: препаратов, блокирующих РАС, малобелковой диеты, кетоаналогов аминокислот • Устранение нефротоксичных факторов, в том числе ятрогенных	Стабилизация СКФ на уровне выше 45 мл/мин/1,73 м^2
АГ	• Малобелковая диета с ограничением соли (<5 г/сут) • Коррекция избыточной массы тела и ожирения • Препараты, снижающие АД	• АД<140/90 мм рт. ст. при протеинурии <0,5 г/сут • АД<130/80 мм рт. ст. при протеинурии 0,5 г/сут и выше • Избегать эпизодов гипотонии!
Избыточное потребление пищи, богатой белком	Малобелковая диета, кетоаналоги аминокислот, при этом потребление белка рекомендуется: • при ХБП 3а–3б стадий – 0,6–0,8 г/кг/сут • при ХБП 4 стадии – до 0,3 г/кг/сут	• Стабилизация СКФ и сывороточного креатинина • Снижение уровня мочевины и мочевой кислоты • Снижение протеинурии • Улучшение ответа на антигипертензивную терапию • Коррекция гиперкалиемии • Контроль питательного статуса для исключения БЭН (см. ниже)
Гипергликемия	• Диета с ограничением легкодоступных углеводов • Эффективная сахароснижающая терапия	• Глюкоза <6,4 ммоль/л • Гликированный гемоглобин <7%
Ожирение	• Диета, высокая физическая активность, ЛФК с высокими аэробными нагрузками	• ИМТ 20–24,9 кг/м^2 • Окружность талии <94 см для мужчин и <80 см для женщин
Гиперлипидемия	• Диета с ограничением животных жиров и калорийности рациона, потреблением не менее 400 г овощей и фруктов в день, достаточная физическая активность • Статины и другие липидоснижающие препараты	• Холестерин <5,0 ммоль/л, • Триглицериды <1,7 ммоль/л
Гиперурикемия	• Малобелковая диета с дополнительным ограничением пуриновых оснований, кетоаналоги аминокислот. • При недостаточной эффективности диеты – назначение аллопуринола (с осторожностью при СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2!)	Мочевая кислота в сыворотке крови для мужчин <415 мкмоль/л, для женщин <385 мкмоль/л
БЭН, связанная с анорексией	• Обеспечение достаточной калорийности рациона из расчета 30–35 ккал/кг • Включение в рацион специальных питательных смесей, назначение препаратов кетоаналогов незаменимых аминокислот с увеличением дозы	ИМТ не ниже 20 кг/м^2 Увеличение мышечной массы (окружности бицепса), толщины жировой складки Альбумин сыворотки крови >35 г/л
Нарушения фосфорно-кальциевого обмена, вторичный гиперпаратиреоз	• Малобелковая или низкобелковая диета с дополнительным ограничением потребления фосфора (<800 мг/сут), кетоаналоги аминокислот • Фосфатбиндеры • Препараты витамина D • Агонисты рецепторов к витамину D • Кальцимиметики • Паратиреоидэктомия	• Фосфор <1,4 ммоль/л • Кальций 2,2–2,5 ммоль/л • Подходы к оценке уровня ПТГ в зависимости от стадии ХБП, признаки нарушения обмена кости и кальцификации сосудов и сердца, см. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек [106]
Анемия и хроническое воспаление	• Тщательная санация всех очагов хронической инфекции • Выявление и коррекция дефицита железа • Препараты, стимулирующие эритропоэз	• Гемоглобин 100–115 г/л • Нормализация СОЭ, С-реактивного белка
Метаболический ацидоз	• Малобелковая диета, кетоаналоги аминокислот • Добавление в пищу гидрокарбоната натрия	Бикарбонат крови >22 ммоль/л
Обструктивные заболевания мочевых путей	• Наблюдение уролога • Своевременная диагностика нарушений и полноценное восстановление проходимости мочевых путей	• Отсутствие признаков обструкции по данным опроса и инструментальных исследований
Развитие острого почечного повреждения на фоне ХБП	Рациональное ограничение рентгеноконтрастных исследований, приема нефротоксичных препаратов	Стабилизация функции почек
Пагубное потребление анальгетиков и НПВП, а также пищевых добавок для коррекции фигуры и наращивания мышечной массы	• Обследование неврологом, вегетологом, устранение причин боли, разработка комплексного нелекарственного лечения и профилактики болевого синдрома, включая ЛФК и коррекцию режима дня • Информирование пациентов об опасности самолечения	По возможности ограничение приема анальгетиков и НПВП (не более 2 доз в месяц)
Курение	• Посещение кабинета профилактики для разработки и реализации индивидуального плана отказа от курения • Школа борьбы с курением	Полный отказ от курения
Дефицит потребления жидкости	Подбор индивидуального водного режима с учетом особенностей ХБП	Расширенный водный режим (более 2 л/сут), кроме пациентов с нефротическим синдромом, олигурией и получающих лечение диализом
Пагубное потребление алкоголя	• Посещение кабинета профилактики для разработки и реализации индивидуального плана отказа от алкоголя • При необходимости участие психолога	Употребление алкогольных напитков не более 20 г чистого этанола в сутки для мужчин и 10 г этанола для женщин, если нет показаний для полного исключения алкоголя
Гиподинамия	• Посещение кабинета ЛФК, подбор индивидуального комплекса упражнений (аэробные и силовые нагрузки) • Занятия в группах здоровья	Физические нагрузки: обычные аэробные нагрузки – не менее 2,5–5 ч в неделю, равномерно распределенные в течение недели на несколько тренировок
Возраст >50 лет, принадлежность к этническим меньшинствам, низкий социальный и общеобразовательный уровень	-	-
Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении, аплазия, гипоплазия почки) Нефрэктомия или резекция почки в анамнезе	-	-

Примечание. ЛФК – лечебная физкультура, ИМТ – индекс массы тела, ПТГ – паратиреоидный гормон, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

го и протеинурического повреждения почек, но ее гиперактивация играет определенную приспособительную роль, поддерживая внутриклубочковое давление, особенно в условиях гипоперфузии почек, например при застойной сердечной недостаточности, атеросклерозе почечных артерий. Как нефропротективный потенциал, так и частота осложнений препаратами, подавляющими РАС, варьируют в широких пределах: на эффективность влияют исходный уровень альбуминурии/протеинурии [59], генетические особенности, в частности полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента [92, 93], на переносимость – возраст и степень снижения функции почек. Большое значение имеет раннее назначение препаратов, подавляющих РАС: хотя они не теряют способности оказывать антипротеинурическое и нефропротективное действие на поздних стадиях заболевания, однако решающую роль играет продолжительность их приема, по мере увеличения длительности терапии положительные почечные эффекты данных средств нарастают при использовании тех же доз [94].

Надежды, возлагаемые на **комбинированную блокаду РАС**, не оправдываются, как показал ряд исследований, посвященных различным сочетаниям ИАПФ, БРА и ингибитора ренина [95–98]. Особый интерес представляют результаты исследования VA NEPHRON-D [99], в которое, в отличие от известного исследования ONTARGET, включали пациентов с диабетической нефропатией с выраженной альбуминурией (не менее 300 мг/г, в среднем 862 (488–1789) мг/г в группе получавших лозартан и 842 (495–1698) в группе получавших комбинацию лозартана и лизиноприла, при которой преимущества комбинированного лечения должны были бы проявляться наиболее отчетливо. В группе комбинированного лечения частота неблагоприятных почечных исходов была лишь незначительно ниже по сравнению с монотерапией лозартаном, не было преимуществ в отношении смертности и сердечно-сосудистых исходов. В то же время частота гиперкалиемии и ОПН была достоверно выше при комбинированной терапии. Систематический обзор, включающий 21 708 пациентов, также не показал преимуществ комбинированного лечения при ХБП в отношении риска снижения функции почек и ССО [100].

Еще одна комбинация, на которую возлагали определенные надежды в отношении более эффективной нефропротекции, – присоединение к ИАПФ или БРА антагониста альдостерона, роль которого в прогрессировании нефросклероза и кардиосклероза активно изучается. Недавний метаанализ, включающий 27 контролируемых или квазиконтролируемых исследований, в которых изучали эффекты присоединения альдактона к ИАПФ или БРА или их сочетанию [101], показал, что комбинированное лечение более эффективно снижает протеинурию, но в то же время чаще вызывает гиперкалиемию и не имеет преимуществ в отношении сохранения функции почек и риска ССО.

Наконец, в недавно завершившемся исследовании OSCAR, в которое включали пожилых пациентов с СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2, были показаны преимущества в отношении эффективности контроля АД и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов комбинированного лечения БРА олмесартаном в сочетании с антагонистом кальция амлодипином по сравнению с монотерапией БРА в высокой дозе [102].

В отличие от тактики агрессивной блокады РАС при ХБП, которая была в последние годы подвергнута серьезной критике, тезис о целесообразности назначения ИАПФ или БРА всем пациентам с ХБП без учета их индивидуальных характеристик сохраняет своих сторонников: как упоминалось выше, авторы руководства АСР по ведению пациентов с ХБП стадий 1–3 [30] предлагают использовать данные препараты во всех случаях ХБП с повышенным АД независимо от уровня протеинурии и без мониторинга этого важнейшего показателя. Странно, что эксперты АСР, являясь убежденными сторонниками принципов доказательной медицины в вопросах мониторинга, в вопросах лечения их полностью игнорируют.

Между тем исходный уровень протеинурии, как отмечалось выше, имеет решающее значение для назначения препаратов, подавляющих РАС: анализ современной доказательной базы, по мнению экспертов KDIGO, демонстрирует их преимущества перед другими антигипертензивными препаратами со степенью доказательности В только при очень высокой альбуминурии – более 300 мг/г, соответствующей протеинурии 0,5 г/сут и выше; при альбуминурии 30–300 мг/г рекомендация о предпочтительном назначении препаратов, подавляющих РАС, основывается лишь на мнении экспертов (степень доказательности D); при альбуминурии менее 30 мг/г они не обладают преимуществами [79].

Попытка сделать тактику ведения пациентов с ХБП доступнее для врачей широкого профиля и уменьшить число «ненужных» лабораторных тестов не должна приводить к упрощенному пониманию проблемы, нивелированию индивидуальных особенностей пациентов, игнорированию механизмов нефропротективного действия препаратов. Рекомендация максимально широкого использования ИАПФ или БРА при ХБП должна дополняться конкретными мерами по контролю риска нежелательных эффектов терапии – ОПН и гиперкалиемии, который характерен не только для ХБП стадий 4–5, но может реализовываться и значительно раньше. Блокада РАС с целью нефропротекции представляет собой вмешательство в тонкие механизмы саморегуляции почечного кровотока, которые легко могут выйти из равновесия, поэтому она не может проводиться без мониторинга показателей, характеризующих эффективность и безопасность воздействия. Именно обоснованность и безопасность терапии должны сегодня быть поставлены во главу угла при построении тактики назначения препаратов, подавляющих РАС, особенно у пожилых пациентов с ХБП, склонных к нарушению перфузии почек, которым показаны регулярное проведение ультразвуковой допплерографии сосудов почек, более тщательный мониторинг уровня креатинина и калия сыворотки крови.

Таким образом, достижение максимального антипротеинурического эффекта за счет широкого использования сверхвысоких доз препаратов, подавляющих РАС или их комбинации, – рискованный путь, связанный с риском серьезных осложнений. Более правильный подход – максимальная индивидуализация лечения, воздействие на весь спектр факторов, усиливающих протеинурию, в том числе с использованием малобелковой и низкосолевой диеты [60].

В дополнение к блокаде РАС и адекватному снижению АД необходимо контролировать разнообразные **обменные нарушения**, встречающиеся у большинства пациентов с ХБП, включая ранние стадии. С одной стороны, ХБП играет роль в их развитии, с другой стороны – по принципу порочного круга они вносят вклад в ее прогрессирование. По мере снижения СКФ усугубляются нарушения липидного, пуринового обмена, а на стадиях 3б–4 присоединяются инсулинорезистентность [103], нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Интерес к перечисленным метаболическим расстройствам, их роли в прогрессировании ХБП, развитии ССО и интенсивный поиск оптимальных путей их коррекции заметно активизировались в последние годы, когда стали очевидны ограничения терапии ИАПФ и БРА.

О роли **гиперурикемии** в развитии ХБП и ее прогрессировании говорилось выше. Не вызывает сомнения целесообразность назначения низкопуриновой

диеты всем пациентам с гиперурикемией. Активно обсуждаются данные пока немногочисленных исследований, показывающих, что назначение аллопуринола у пациентов с ХБП и гиперурикемией способствует снижению АД, риска ССО и, возможно, оказывает нефропротективное действие [47]. Серьезную проблему представляет повышение риска побочных действий аллопуринола при выраженном снижении СКФ, лимитирующее его назначение. Большой интерес вызывает новое средство с антигиперурикемическим действием – фебуксостат; его эффективность и безопасность при ХБП требуют изучения.

В конце 2013 г. опубликованы новые рекомендации KDIGO по **коррекции гиперлипидемии** при ХБП [104]. Их авторы, с одной стороны, признают значительное влияние гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии на прогрессирование ХБП, развитие ССО и смертность у пациентов с ХБП, не получающих заместительную почечную терапию, с другой – отмечают повышение риска побочных эффектов лечения статинами у лиц с нарушенной функцией почек, который пропорционален используемым дозам. Поэтому экспертная группа предлагает уйти от принципа агрессивного снижения уровня холестерина низкой плотности с титрованием доз статинов до высоких и сверхвысоких (принцип «treat-to-target»), который не имеет под собой, по их мнению, строгой доказательной базы, подтверждающей его эффективность и безопасность у больных с ХБП.

После детального обследования, включающего определение липидного профиля с целью исключения наследственных форм гиперлипидемии, оценки сердечно-сосудистого риска и определения показаний к применению статинов, предлагается в дальнейшем использовать статины по принципу «fire-and-forget» («запустил и забыл»), т.е. без мониторинга липидного профиля и увеличения доз препаратов. В качестве показаний к назначению статинов у пациентов с ХБП, не получающих заместительной терапии, определяют возраст 50 лет и старше, а у лиц более молодого возраста – наличие ИМ или реваскуляризации коронарных артерий в анамнезе, острого нарушения мозгового кровообращения, СД, а также 10-летнего риска смерти от ишемической болезни сердца или нефатального ИМ>10% [104].

Правильность принципа отказа от использования целевых показателей в коррекции гиперлипидемии при ХБП признается не всеми и остается предметом дискуссий. Однако не вызывают сомнения негативные последствия как пренебрежения назначением антигиперлипидемической терапии у пациентов с ХБП, для которых характерен высокий риск ССО, так и применения чрезмерно высоких доз без учета состояния почек, влияющего на их переносимость.

Коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена при ХБП на сегодняшний день перестала быть узкой проблемой, посвященной одному из осложнений почечной недостаточности, но представляет собой одно из важнейших направлений кардионефропротекции, переживающее период бурного развития. Наиболее важными достижениями представляются открытие новых медиаторов костно-минеральных нарушений фактора роста фибробластов 23 и белка Klotho, пересмотр тактики ведения пациентов с костно-минеральными нарушениями, обусловленными ХБП, отраженный в современных международных и российских рекомендациях, – уточнение основных целевых показателей, необходимость наиболее полной нормализации уровня фосфора сыворотки крови и мониторинга кальция, отказ от рутинного и бесконтрольного назначения пациентам с ХБП препаратов витамина D_3, открытие антипротеинурических и нефропротективных свойств VDR-агониста парикальцитола [24, 25, 105–107].

Концепция **лечения анемии** при ХБП также претерпела за последние 10–15 лет существенные изменения, пройдя путь от, как казалось первоначально, узкой проблемы, касающейся больных, получающих заместительную почечную терапию, до одной из важных составляющих кардионефропротективной стратегии [108]. Для последних рекомендаций по лечению анемии при ХБП [109] характерны более широкий взгляд на причины ее развития и признание необходимости комплексного подхода к ее коррекции, включая предотвращение абсолютного и относительного дефицита железа, предупреждение о риске агрессивного применения препаратов, стимулирующих эритропоэз, констатацию необходимости индивидуализации лечения. Очень поучительны разочаровывающие результаты исследований эффективности препаратов, стимулирующих эритропоэз, которые показали, что достижение уровня гемоглобина, соответствующего среднему в общей популяции, призванное полнее защищать органы от гипоксии, не приводило к снижению риска ССО [110, 111]. Эти данные убедительно показывают, что достижение популяционной «нормы» может быть неоправданным для больных с ХБП, что исходы лечения в отношении таких показателей здоровья, как качество и продолжительность жизни, далеко не всегда совпадают, что широкое применение агрессивных методов терапии у пациентов с нарушенной работой почек связано с высокими рисками – эти выводы имеют значение для развития всей кардионефропротективной стратегии.

Немедикаментозные методы кардионефропротекции не теряют своих позиций, напротив, это направление продолжает активно развиваться. Большое значение придают дозированным физическим нагрузкам, регулярным упражнениям, повышению двигательной активности [112], играющим важную роль в уменьшении эндотелиальной и вегетативной дисфункции, которые характерны для ХБП, коррекции нарушений обмена, снижению сердечно-сосудистого риска и смертности, в том числе у пациентов, получающих заместительную почечную терапию.

Строгое ограничение соли (менее 5 г хлорида натрия в сутки) способствует не только снижению АД, но и протеинурии, существенному повышению эффективности лечения ИАПФ и БРА [113]. Адекватная гидратация, правильный водный режим, играющие, как упоминалось выше, важную роль в первичной профилактике ХБП, занимают еще более важное место среди мер вторичной профилактики. Конечно, информирование пациентов, их планомерное обучение и формирование приверженности принципам немедикаментозной вторичной профилактики ХБП имеют принципиальное значение. К сожалению, в нашей стране консультация диетолога доступна далеко не всем больным даже с ХБП стадии 5, а существенно усиленная в последние годы система профилактической медицины мало занимается задачами вторичной профилактики ХБП, так же как и ее скрининга, имея для этого большой потенциал.

Малобелковая диета заслуживает особого внимания. Изначально она была предложена с целью уменьшения азотистой нагрузки и симптомов уремической интоксикации у пациентов с тяжелым нарушением функции почек. Однако в дальнейшем было установлено, что ее возможности и показания к применению значительно шире [114]. По современным представлениям малобелковая диета (0,6–0,8 г белка на кг идеальной массы тела) показана уже начиная с СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 и способствует, устраняя клубочковую гипертензию, снижению протеинурии и гемодинамического повреждения почечных клубочков и таким образом замедляет прогрессирование ХБП. Ограничение потребления белка, также как

низкосолевая диета, повышает чувствительность к препаратам, снижающим АД, способствует коррекции гиперурикемии, гиперфосфатемии, гиперкалиемии, метаболического ацидоза, связанных с ХБП.

К сожалению, на практике возможности малобелковой диеты используются недостаточно. По данным крупного американского исследования, реальное суточное потребление белка пациентами с ХБП стадий 3 и 4 варьирует в широких пределах и в среднем составляет, соответственно, 1,22 и 1,13 г/кг [115]. По нашему опыту, встречается как недостаточное использование возможностей малобелковой диеты врачами и пациентами, так и неадекватное, бесконтрольное ограничение белка, особенно если пациент не наблюдается нефрологом. Вместо разработки разнообразного, сбалансированного рациона, содержащего необходимое количество биологически ценных животных белков, больному предписывают полностью исключить употребление мяса, неразумно ограничивают калорийность рациона, физические нагрузки, еще более усугубляя депрессию и анорексию, связанные с ХБП. В результате дефицита поступления незаменимых аминокислот и калорий развивается БЭН, для которой характерны нарушенный синтез жизненно важных белков, клинически проявляющийся гипоальбуминемией и вторичным иммунодефицитом, гиперкатаболизм белков мышечной ткани, которые начинают использоваться как резерв аминокислот, что сопровождается уменьшением мышечной массы и ростом в крови уровня продуктов азотистого обмена, высокой смертностью от ССО и инфекционных осложнений. Поэтому малобелковая диета требует регулярного контроля питательного статуса. Назначение комплекса кетоаналогов незаменимых аминокислот (Кетостерил по 1 таблетке на 5 кг массы тела в сутки, или 0,1 г/кг в сутки) и высокая калорийность рациона (30–35 ккал/кг в сутки) в сочетании с достаточной физической активностью позволяют ограничивать потребление белка, избегая БЭН, при этом наблюдается замедление прогрессирования ХБП [6, 114, 116, 117].

Таким образом, концепция ХБП, созданная 12 лет назад, прошла проверку временем, получила признание медицинского сообщества, была существенно дополнена и модифицирована и в современном виде представляет собой универсальную стройную систему, направленную на снижение потребности в заместительной почечной терапии, снижение инвалидизации и смертности населения, обусловленных заболеваниями почек разной этиологии. Она является простым и надежным инструментом, позволяющим врачам первичного звена медико-санитарной помощи, кардиологам, эндокринологам, урологам, ревматологам и другим специалистам, первыми сталкивающимся с проявлениями ХБП и не имеющим специальной подготовки по нефрологии, своевременно распознавать ХБП, действенно решать задачи ее первичной и вторичной профилактики, эффективно взаимодействуя с нефрологами и рационально используя имеющиеся ресурсы нефрологической службы.

К сожалению, эффективность реализации возможностей нефрокардиопротекции в реальной практике оставляет желать лучшего. Так, по данным анализа группы пациентов с ХБП, вошедших в американское исследование NHANES 2001–2010 [118], несмотря на растущую после принятия концепции ХБП частоту использования антигипертензивных и антигиперлипидемических препаратов, одновременное достижение целевых значений АД≤130/80 мм рт. ст. и холестерина липопротеинов низкой плотности ниже 100 мг/дл наблюдалось лишь в 19,5% случаев (в целом по выборке), несколько чаще – у больных с уже имеющимися ССО и СД (28,1 и 24,9% соответственно). Эти неудовлетворительно низкие цифры обусловлены не только объективными причинами, связанными с более резистентным характером АГ и гиперлипидемии при ХБП. Они показывают необходимость пересмотра системы целевых показателей на основе более детальной и многофакторной стратификации риска развития ТПН и ССО, а также и риска осложнений терапии, позволяющую формировать группы тех пациентов, для которых допустимы более простые подходы к нефрокардиопротекции, и тех, кто требует наиболее персонифицированного лечения с использованием более агрессивных или более щадящих стратегий.

С другой стороны, достижение целевых показателей и наиболее полное использование потенциала нефрокардиопротективной терапии у пациентов с ХБП требуют **систематических и последовательных усилий**. По опыту «Remission Clinic» в Бергамо (Италия) [119], где организована система ведения пациентов с ХБП, обеспечивающая наиболее полное достижение целевых показателей, только 3,6% больных, включенных в данную программу, достигали ТПН по сравнению с 30,4% в группе исторического контроля. Еще более интересен опыт применения в Великобритании программы ведения ХБП, строящейся на 4 принципах: обучение и мотивация пациентов, назначение нефропротективных препаратов, подбор диеты, оптимизация тактики наблюдения и контроля достижения целевых показателей [120]. Проанализированы данные 223 287 пациентов с ХБП стадий 4–5, выявленной на уровне первичного звена здравоохранения путем мониторинга электронных баз данных. Через 9 мес после включения в программу процент больных с нормальным холестерином увеличился с 64 до 75%, с систолическим АД<130 мм рт. ст. – с 37 до 56%. Темпы снижения СКФ до включения в программу составляли 3,69 (1,49–7,46), через год – 0,32 (2,61–3,12) мл/мин/1,73 м^2.

Эти данные имеют большое значение и для нашей страны, где в последние годы активно развиваются программы оздоровления населения, однако проблеме профилактики и раннего выявления ХБП до сих пор не уделяется должного внимания, а развитие нефрологической службы происходит исключительно за счет открытия новых отделений гемодиализа.

Для решения проблемы ХБП необходим комплекс мер, касающихся разных сегментов системы здравоохранения:

- Выявление ФР ХБП в популяции с использованием имеющихся возможностей системы профилактической медицины – центров здоровья, программы диспансеризации, а также мониторинга электронных баз данных. Анкетирование условно здорового населения на предмет наличия ФР ХБП.
- Широкое информирование населения о принципах нефропрофилактики.
- Отражение задач раннего выявления ХБП в клинических рекомендациях и стандартах лечения заболеваний, являющихся ФР ХБП.
- Развитие и повышение доступности структур нефрологической службы, в первую очередь сети консультативных кабинетов нефролога, налаживание механизмов их взаимодействия с системой первичной медико-санитарной помощи.
- Обучение участковых терапевтов и врачей кабинетов медицинской профилактики, центров здоровья принципам скрининга ХБП, нефропрофилактики и нефропротекции.
- Более широкое внедрение теста на альбуминурию для выявления ХБП, по крайней мере, у больных СД и АГ. Применение расчета СКФ по формулам CKD-EPI в дополнение к определению креатинина сыворотки крови.
- Мониторинг СКФ, альбуминурии или протеинурии (при уровне общего белка в моче выше 0,5 г/л) у пациентов с выявленной ХБП в рамках диспансерного

наблюдения с частотой, определяемой индивидуальным риском развития ТПН и ССО.
- Широкое и рациональное использование немедикаментозных средств нефропротекции – малобелковой диеты, расширенного водного режима, физических упражнений. Комплексный учет и максимально возможная коррекция разнообразных нарушений обмена, связанных с развитием ХБП.
- Обеспечение персонифицированного подхода к выбору тактики нефрокардиопротективной терапии. Принцип использования целевых показателей эффективности лечения не должен идти вразрез с принципом контроля безопасности терапии.

Проблема ХБП – проблема популяционного масштаба и требует решений и программ, подобных программам борьбы с другими хроническими неинфекционными заболеваниями. В то же время, как показывает опыт последних лет, при ХБП особенно опасны и неприемлемы шаблонные подходы, нивелирующие индивидуальные особенности пациентов.

Нефрокардиопротективная стратегия продолжает развиваться. Изучаются новые группы препаратов, в частности антагонисты рецепторов эндотелина-1, обладающие антипротеинурическим действием, средства, подавляющие фиброгенез и воспаление – пирфенидон и бардоксолон, ингибитор гликирования белков аминогуанидин [86, 121]. Благоприятные результаты, полученные в ходе экспериментальных и непродолжительных, малых по количеству пациентов исследований, не всегда получают подтверждение в длительных проспективных наблюдениях. Так, III фаза исследований бардоксолона, назначенного с целью нефропротекции, была прервана из-за высокой частоты побочных эффектов и смертности в группе бардоксолона [122]. Актуальным направлением являются поиск и внедрение новых биомаркеров почечного повреждения и нарушения функции почек, более чувствительных и специфичных, более динамично реагирующих на изменение течения ХБП и развитие осложнений терапии. Важнейшей задачей остаются проведение обсервационных проспективных исследований, создание и анализ регистров пациентов с ХБП додиализных стадий, что позволит совершенствовать систему стратификации риска ТПН и ССО, уточнять целевые показатели, предпочтительные комбинации нефропротективных препаратов, оптимизировать тактику лечения.

Литература

1. Шилов Е.М., Фомин В.В., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек. Терапевт. арх. 2007; 79 (6): 75–8.

2. Смирнов А.В. и др. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. Нефрология. 2006; 10 (1): 7–13.

3. Couser WG et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. Kidney Int Nature Publishing Group 2011; 80 (12): 1258–70.

4. Nahas A, Bello A. Chronic kidney disease: the global challenge. Lancet 2005; 365: 331–40.

5. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. Терапевт. арх. 2007; 79 (6): 1–10.

6. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Под ред. А.В.Смирнова. Нефрология. 2012; 16 (1): 15–89.

7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002 (Suppl. 1); 39 (2): S1–266.

8. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int 2013; 3 (1): 1–150.

9. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Под ред. В.С.Моисеева, Н.А.Мухина. Клин. нефрология. 2014; 2: 4–29.

10. U.S. Renal Data System. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. MD Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2013.

11. The Kidney Early Evaluation Prorgam (KEEP). KEEP 2012. Summary figures and analytical methods. Am J Kidney Dis 2012; 61 (4): S33–56. Suppl. 2.

12. Verbave JC et al. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. Kidney Int 2005; 67 (5): 1967–73.

13. De Almeida EF et al. Evaluation of an instrument for screening patients at risk for chronic kidney disease: testing SCORED (Screening for Occult Renal Disease) in a Portuguese population. Kidney Blood Press Res 2012; 35 (6): 568–72.

14. Imai E et al. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. Clin Exp 2007.

15. Singh AK et al. Epidemiology and risk factors of chronic kidney disease in India – results from the SEEK (Screening and Early Evaluation of Kidney Disease) study. BMC Nephrology 2013; 14 (1): 114.

16. Антонова Т.Н. и др. К вопросу о распространенности хронической болезни почек среди пожилых лиц в г. Москве и ее связи с сердечно-сосудистой патологией. Нефрология и диализ. 2011; 13 (3): 353–4.

17. Шалягин Ю.Д. и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как маркер хронической болезни почек: частота встречаемости и клинические ассоциации (по данным обследования пациентов терапевтического профиля, госпитализированных в Коломенскую ЦРБ. Сб. тезисов VII Съезда Научного общества нефрологов России, 19–22 октября 2010 г. М., 2010; с. 140–1.

18. Серов В.А. и др. Возрастные и гендерные особенности распространенности хронической болезни почек среди больных с хронической сердечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2009; 11 (4): 332–5.

19. Schiffrin E, Lipman M, Mann J. Chronic kidney disease effects on the cardiovascular system. Circulation 2007.

20. Ritz E, McClellan W. Overview: increased cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction: an emerging issue with far-reaching consequences. J Am Soc Nephrol 2004; 15 (3): 513–6.

21. Vanholder R, Massy Z, Argiles A. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. Nephrol Dial 2005.

22. Кутырина И.М. и др. Факторы риска сосудистых осложнений у больных на додиализной стадии хронической почечной недостаточности. Терапевт. арх. 2006.

23. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. Kidney Int 2006.

24. Милованова Л.Ю. и др. Механизмы нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической болезнью почек. Роль фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и Klotho. Терапевт. арх. 2010; 82 (6): 66–72.

25. Добронравов В.А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза. Роль фактора роста фибробластов 23 и klotho. Нефрология. 2011; 15 (4): 11–20.

26. Weiner DE et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. J Am Coll Cardiol 2007; 50 (3): 217–24.

27. Go AS et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351 (13): 1296–305.

28. Hallan SI, Stevens P. Screening for chronic kidney disease: which strategy? J Nephrol 2010; 23 (2): 147–55.

29. De Jong PE et al. Screening for chronic kidney disease: where does Europe go? Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3 (2): 616–23.

30. Qaseem A et al. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2013; 159 (12): 835–47.

31. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. Royal Coll. London 2008; p. 204.

32. Levin A et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. Clinical guidelines of Canadian Society of Nephrology. Can Med Assoc J 2008; 179 (11): 1154–62.

33. Król E et al. Early detection of chronic kidney disease: results of the PolNef study. Am J Nephrol 2009; 29 (3): 264–73.

34. Levey A, Stevens L, Schmid C. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009.

35. Нагайцева С.С. и др. Исследование альбуминурии как маркера хронической болезни почек у взрослого трудоспособного населения. Альманах клин. медицины. 2014; 30: 37–45.

36. De Lima AO et al. Population screening for chronic kidney disease: a survey involving 38,721 Brazilians. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc Eur Ren Assoc 2012; 27 (Suppl. 3): iii135–8.
37. Нагайцева С.С. и др. Оценка альбуминурии методом тест-полосок с целью раннего выявления хронической болезни почек у лиц с разной степенью риска (опыт центров здоровья Московской области). Терапевт. арх. 2013; 86 (6): 38–43.
38. Приказ от 03.12.2012 №1006н Минздрава России «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения».
39. Anandarajah S et al. The validity of searching routinely collected general practice computer data to identify patients with chronic kidney disease (CKD): a manual review of 500 medical records. Nephrol Dial Transplant 2005; 20 (10): 2089–96.
40. Lotan Y et al. Impact of fluid intake in the prevention of urinary system diseases: a brief review. Curr Opin Nephrol Hypertens 2013; 22 (1): S1–10. Suppl. 1.
41. Clark WF et al. Urine volume and change in estimated GFR in a community-based cohort study. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6 (11): 2634–41.
42. Sontrop JM et al. Association between water intake, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: a cross-sectional analysis of NHANES data. Am J Nephrol 2013; 37 (5): 434–42.
43. Мухин Н.А. и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. Терапевт. арх. 2004; 76 (9): 1–9.
44. Балкаров И. и др. Формирование артериальной гипертонии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек. Терапевт. арх. 1999; 6: 23–7.
45. Shvetsov M et al. Uric acid and arterial hypertension. J Vasc Res 1996; 33 (2): 40.
46. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension the PIUMA study. Hypertension 2000.
47. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Vlassopoulos D. New insights into uric acid effects on the progression and prognosis of chronic kidney disease. Ren Fail 2012; 34 (4): 510–20.
48. Stellato D et al. Uric acid: a starring role in the intricate scenario of metabolic syndrome with cardio-renal damage? Intern Emerg Med 2012; 7 (1): 5–8.
49. Sedaghat S et al. Serum uric acid and chronic kidney disease: the role of hypertension. PLoS One 2013; 8 (11): e76827.
50. Щербак А.В. и др. Гиперурикемия и проблема хронической болезни почек. Терапевт. арх. 2013; 86 (6): 100–4.
51. Levey A et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int 2011; 80: 17–28.
52. Nitsch D et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. BMJ 2013; 346: f324.
53. Hallan SI et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. JAMA 2012; 308 (22): 2349–60.
54. Mahmoodi BK et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. Lancet 2012; 380 (9854): 1649–61.
55. Fox CS et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. Lancet 2012; 380 (9854): 1662–73.
56. Moynihan R, Glassock R, Doust J. Chronic kidney disease controversy: how expanding definitions are unnecessarily labelling many people as diseased. BMJ 2013; 347: f4298.
57. Molitoris B. Screening: Screening for kidney disease – a lost opportunity. Nat Rev Nephrol Nature Publishing Group 2014; 10 (1): 6–8.
58. Maschio G et al. Effect of the Angiotensin-Converting – Enzyme Inhibitor Benazepril on the Progression of Chronic Renal Insufficiency. N Engl J Med 1996; 334 (15): 939–45.
59. Ruggenenti P et al. Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. The Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Kidney Int Suppl 1997; 63: S54–7.
60. De Jong PE, Navis G. Proteinuria lowering needs a multifactorial and individualized approach to halt progression of renal disease. Nat Clin Pract Nephrol 2008; 4 (12): 654–5.
61. Добронравов В.А., Смирнов А.В., Каюков И.Г. Многогранная альбуминурия: аспекты клинического значения. Нефрология. 2009; 13 (3): 33–9.
62. Чазова И.Е. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
63. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Мед. информ. агентство, 2006.

64. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 2013; 6: 120.
65. Black C et al. Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis. Health Technol Assess 2010; 14 (21): 1–184.
66. Klag MJ et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med 1996; 334 (1): 13–8.
67. Klahr S et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med 1994; 330 (13): 877–84.
68. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21 (6): 1011–53.
69. Chobanian A, Bakris G, Black H. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289 (19): 2560–73.
70. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 43: S1–290.
71. Appel LJ et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. N Engl J Med 2010; 363 (10): 918–29.
72. Sarnak MJ et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. Ann Intern Med 2005; 142 (5): 342–51.
73. Ruggenenti P et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005; 365 (9463): 939–46.
74. Lv J et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2012; 9 (8): e1001293.
75. James P et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2013; 1097: 1–14.
76. Weber M et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the american society of hypertension and the international society of hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2014; 16 (1): 14–26.
77. Klahr S, Levey A, Beck G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. N Engl J 1994.
78. Lv J et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Can Med Assoc J 2013; 185 (11): 949–57.
79. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2012; 2 (5).
80. Mancia G et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34 (28): 2159–219.
81. Jafar T et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. Ann Intern Med 2003.
82. Nangaku M, Fujita T. Activation of the renin-angiotensin system and chronic hypoxia of the kidney. Hypertens Res 2008; 31 (2): 175–84.
83. Fine LG, Norman JT. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics. Kidney Int 2008; 74 (7): 867–72.
84. Covic A, Goldsmith D. Ambulatory blood pressure monitoring: an essential tool for blood pressure assessment in uraemic patients. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (10): 1737–41.
85. Velez JCQ. The importance of the intrarenal renin-angiotensin system. Nat Clin Pract Nephrol 2009; 5 (2): 89–100.
86. Drawz PE, Rosenberg ME. Slowing progression of chronic kidney disease. Kidney Int (Suppl.) Int Soc Nephrology 2013; 3 (4): 372–6.
87. Kobori H et al. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. Pharmacol Rev 2007; 59 (3): 251–87.
88. Ruggenenti P et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Lancet 1998; 352: 1252–6.
89. Brenner B et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J 2001; 345: 861–9.
90. Lewis E et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J 2001; 345 (12): 851–60.
91. Berl T. Maximizing inhibition of the renin-angiotensin system with high doses of converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. Nephrol Dial Transplant 2008; 23 (8): 2443–7.
92. Bos H et al. Role of patient factors in therapy resistance to antiproteinuric intervention in nondiabetic and diabetic nephropathy. Kidney Int Suppl 2000; 75: S32–7.
93. Perna A et al. ACE genotype and ACE inhibitors induced renoprotection in chronic proteinuric nephropathies. Kidney Int 2000; 57: 274–81.
94. Ruggenenti P et al. ACE Inhibitors to Prevent End-Stage Renal Disease: When to Start and Why Possibly Never to Stop: A Post Hoc Analysis of the REIN Trial Results 2001; p. 2832–7.
95. Mann JFE et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008; 372 (9638): 547–53.
96. Fried LF et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med 2013; 369 (20): 1892–903.
97. Bakris GL et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. Kidney Int 2007; 72 (7): 879–85.
98. Parving H-H et al. Baseline characteristics in the Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE). J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2012; 13 (3): 387–93.
99. Fried LF et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med 2013; 369 (20): 1892–903.
100. Maione A et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in patients with micro- and macroalbuminuria and other cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trials. Nephrol Dial Transplant 2011; 26 (9): 2827–47.
101. Bolignano D et al. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. Cochrane database Syst Rev 2014; 4: CD007004.
102. Kim-Mitsuyama S, Ogawa HMK. An angiotensin II receptor blocker – calcium channel blocker combination prevents cardiovascular events in elderly high-risk hypertensive patients with chronic kidney disease better than high-dose angiotensin II receptor blockade alone. Kidney Int 2013; 83: 167–76.
103. Леванковская Е.И. и др. Инсулинорезистентность как ранний предиктор неблагоприятного течения хронической болезни почек недиабетической этиологии. Нефрология и диализ. 2010; 12 (2): 74–81.
104. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013; 3 (3): 259–305.
105. Шило В.Ю. Селективная активация VDR – новаторский подход к профилактике и лечению вторичного гиперпаратиреоза, кардио- и ренопротекции. Клин. нефрология. 2012; 2: 32–41.
106. Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Нефрология и диализ. 2011; 13 (1): 33–51.
107. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). Kidney Int 2009; 76 (Suppl. 113): S1–130.
108. Милованов Ю.С., Милованова Л.Ю., Козловская Л.В. Нефрогенная анемия: влияние на сердечно-сосудистую систему и прогрессирование хронической болезни почек. Клин. нефрология. 2010; 6: 7–18.
109. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2012; 2 (4).
110. Drüeke T, Locatelli F, Clyne N. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 2006; 355 (20): 2071–84.
111. Singh A et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006; 355: 2085–98.
112. Stengel B et al. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. Epidemiology 2003; 14 (4): 479–87.
113. Ritz E et al. Salt – A Potential «Uremic Toxin»? Blood Purif 2005.
114. Fouque D et al. Nutrition and chronic kidney disease. Kidney Int 2011.
115. Moore LW et al. The mean dietary protein intake at different stages of chronic kidney disease is higher than current guidelines. Kidney Int. Int Soc Nephrology 2013; 83 (4): 724–32.
116. Ikizler TA et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Kidney Int. Int Soc Nephrology 2013; 84 (6): 1096–107.
117. Garneata L, Mircescu G. Effect of low-protein diet supplemented with keto acids on progression of chronic kidney disease. J Ren Nutr 2013; 23 (3): 210–3.
118. Kuznik A, Mardekian J, Tarasenko L. Evaluation of cardiovascular disease burden and therapeutic goal attainment in US adults with chronic kidney disease: an analysis of national health and nutritional examination survey data, 2001–2010. BMC Nephrology 2013; 14 (1): 132.
119. Ruggenenti P et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 1213–24.
120. Richards N et al. Primary care-based disease management of chronic kidney disease (CKD), based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) reporting, improves patient outcomes. Nephrol Dial Transplant 2008; 23 (2): 549–55.
121. Turner JM et al. Treatment of chronic kidney disease. Kidney Int. Int Soc Nephrology 2012; 81 (4): 351–62.
122. Tayek JA, Kalantar-Zadeh K. The extinguished BEACON of bardoxolone: not a Monday morning quarterback story. Am J Nephrol 2013; 37 (3): 208–11.