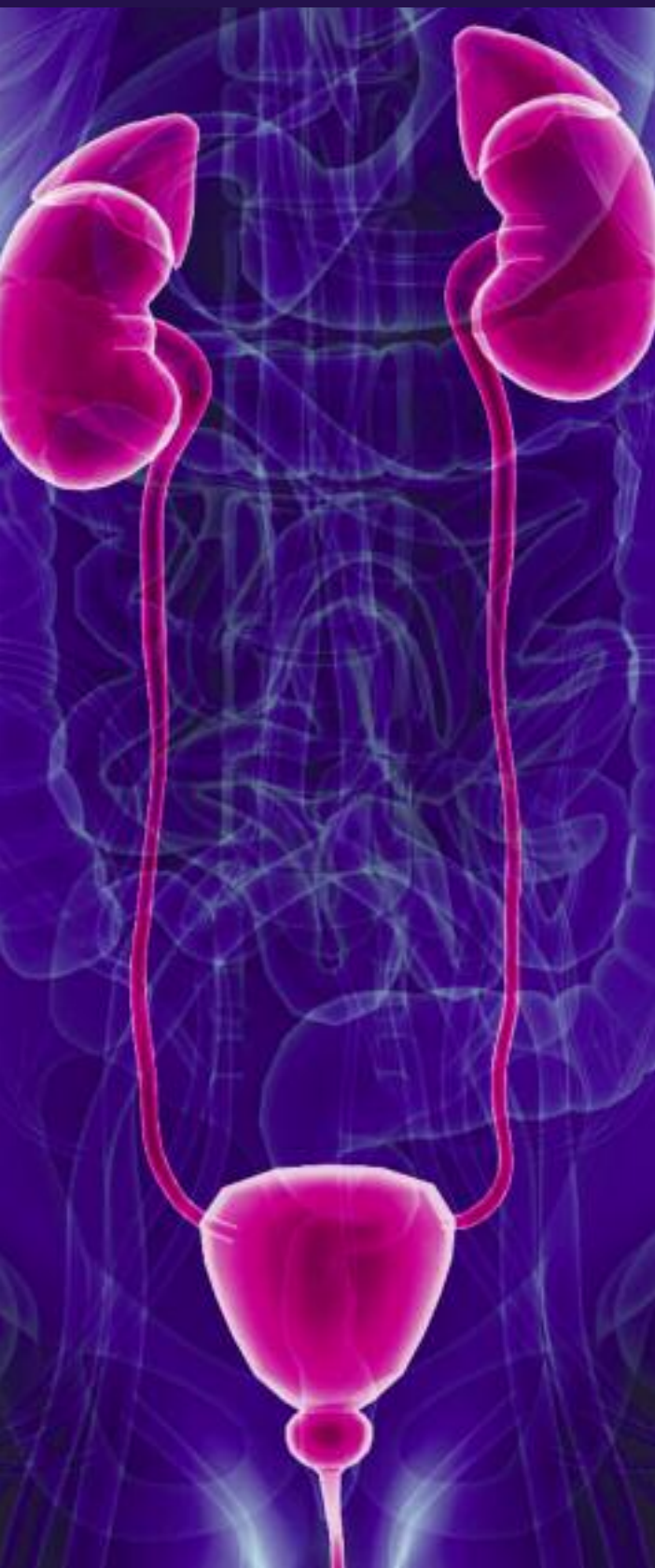


CONSILIUM MEDICUM

Том 18, №7, 2016

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



УРОЛОГИЯ НЕФРОЛОГИЯ UROLOGY NEPHROLOGY

Доброкачественная гиперплазия
предстательной железы

Бактериальный простатит

Сперматопротективная терапия у больных
туберкулезом предстательной железы

Острое почечное повреждение

Гестационный пиелонефрит

Инкрустирующий цистит у мужчин

Особенности терапии гиперактивного
мочевыводящего пузыря у пациентов пожилого
и старческого возраста

Цистит в практике амбулаторного уролога

Инфекция мочевыводящих путей у больных
с позвоночно-спинномозговой травмой

Эректильная дисфункция

Клинико-диагностические аспекты
баланопостита

CONSILIUM MEDICUM

2016 г., Том 18, №7
2016, VOL. 18, NO. 7

Главный редактор журнала: БА. Филимонов

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Рег. номер: ПИ №ФС77-63969.

Общий тираж 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте www.hrmp.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. 2016 г.

Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

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

**«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsia»**

Адрес: 123592, Москва,
ул. Кулакова, д. 20, стр. 1А

Телефон/факс:
+7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hrmp.ru

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



объединённая
редакция

**ММА «МедиаМедика»
ММА «MediaMedica»**

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

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. Барина

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru



MEDIAMEDICA

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аронов Д.М.,
профессор, д.м.н. (Москва)

Гельфанд Б.Р.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Захарова И.Н.,
профессор, д.м.н. (Москва)

Маев И.В.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Поддубная И.В.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Прилепская В.Н.,
профессор, д.м.н. (Москва)

Смуглевич А.Б.,
академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Чазова И.Е.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Шестакова М.В.,
чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

EDITORIAL BOARD

David M. Aronov,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Boris R. Gelfand,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Irina N. Zakharova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Igor V. Maev,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Irina V. Poddubnaya,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Vera N. Prilepskaya,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Anatoly B. Smulevich,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Irina E. Chazova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Marina V. Shestakova,
prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Iliina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE MEDICINE)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrew V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)

Салтанов А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Saltanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsylin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Драпкина О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

Чукаева И.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Mariia Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Щербakov П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Avgust M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantcev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolay G. Cochergin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скрипкин Ю.К., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii K. Skripkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksei A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**КАРДИОЛОГИЯ
(CARDIOLOGY)**

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Белоусов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhтерman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia L. Kozlovskaja, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ваганов Н.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Vaganov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Диас Х.А., профессор, д.м.н. (Порто)
Jorge Amil Dias, MD (Porto, Portugal)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina N. Zakharova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Исаков Ю.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Yurii F. Isakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Никитина И.Л., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Irina L.Nikitina, prof., MD, PhD
(St. Petersburg, Russia)

Плудовский П., профессор, д.м.н. (Варшава)
Pludowski Pawel, MD, PhD (Warsaw, Poland)

Ревякина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr G. Rumiantcev, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Савино Ф., профессор, д.м.н. (Турин, Италия)
Francesco Savino, MD, PhD (Torino, Italy)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Таранушенко Т.Е., профессор, д.м.н. (Красноярск)
Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD
(Krasnoyarsk, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Учайкин В.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vasilii F. Uchaikin, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Шуматова Т.А., профессор, д.м.н.
(Владивосток)
Tatyana A. Shumatova, MD, PhD
(Vladivostok, Russia)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Aleksandr A. VizeI, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н.
(Санкт-Петербург)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD
(St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Magomed D. Dibirrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Копшкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор,
д.м.н. (Москва)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD
(Moscow, Russia)

Фадеев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

- Открытое неконтролируемое многоцентровое интервенционное исследование безопасности и эффективности препарата Канефрон® Н при лечении неосложненных инфекций мочевых путей – НИМП (реферат статьи)** 8
-

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- Бактериальный простатит и фиброз предстательной железы: современный взгляд на лечение и профилактику**
А.В.Зайцев, Д.Ю.Пушкар, Л.А.Ходырева, А.А.Дударева 14
-

- Рациональное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы: эффективность длительной терапии дутастеридом**
В.Н.Ткачук, С.Ю.Боровец, И.Н.Ткачук, М.М.Изиев 19
-

- Эффективность сперматопротективной терапии на основе Селцинка плюс у больных туберкулезом предстательной железы**
Е.В.Кульчавеня, А.В.Осадчий 22
-

ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

- Инкрустирующий цистит у мужчин**
Л.А.Синякова, А.В.Серегин, А.Д.Морозов, Я.И.Незовибатько 27
-

- Симптомы нижних мочевых путей: медикаментозное лечение симптомов фазы накопления (клиническая лекция)**
П.И.Раснер, Д.Ю.Пушкар 30
-

- Цистит в практике амбулаторного уролога (лекция)**
Е.В.Кульчавеня 37
-

НЕФРОЛОГИЯ

- Острое почечное повреждение: современный взгляд на проблему**
М.М.Батюшин, Л.И.Руденко, А.А.Кастанаян, Б.И.Воробьев 43
-

- Гестационный пиелонефрит: современные возможности диагностики и лечения**
Д.В.Еникеев, Л.Г.Спивак 49
-

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

- Троспан хлорид в лечении гиперактивного мочевого пузыря у пациентов пожилого и старческого возраста с неврологическими заболеваниями (данные многоцентровой наблюдательной программы «Ресурс»)**
Г.Г.Кривобородов, Е.И.Тур, Н.С.Ефремов 55
-

- Инфекция мочевыводящих путей у больных с позвоночно-спинномозговой травмой: обзор литературы**
Р.В.Салюков, А.С.Колмаков, А.Г.Мартов 60
-

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- Эректильная дисфункция: актуальные вопросы диагностики и лечения на этапе оказания первичной специализированной и медико-санитарной помощи**
Д.И.Трухан, Д.Г.Макушин 66
-

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

- Клинико-диагностические аспекты некоторых форм баланопостита**
К.И.Забиров, В.И.Кисина, Л.А.Ходырева, В.Ю.Мусаков, Р.О.Жуковский, Т.В.Леванович, И.Д.Сизова, Л.В.Вечтомова 72
-

Contents

RESEARCH RESULTS

- An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated urinary tract infections (UUTIs)** 8
-

PROSTATE DISEASES

- Bacterial prostatitis and prostatic fibrosis: modern view on the treatment and prophylaxis**
A.V.Zaitsev, D.Yu.Pushkar, L.A.Khodyreva, A.A.Dudareva 14
-

- Rational treatment of benign prostatic hyperplasia: efficacy of long-term treatment with dutasteride**
V.N.Tkachuk, S.Yu.Borovets, I.N.Tkachuk, M.M.Iziev 19
-

- The effectiveness of therapy based on sperm-protective Selzink plus in patients with tuberculosis of the prostate**
E.V.Kulchavenya, A.V.Osadchiy 22
-

DISEASES OF THE BLADDER

- Encrusted cystitis in men**
L.A.Siniakova, A.V.Seregin, A.D.Morozov, Ya.I.Nezovibatko 27
-

- Lower urinary tract symptoms: drug treatment accumulation phase symptoms (clinical lecture)**
P.I.Rasner, D.Yu.Pushkar 30
-

- Cystitis in ambulatory practice urologist (lecture)**
E.V.Kulchavenya 37
-

NEPHROLOGY

- Acute kidney injury: a modern view on the problem**
M.M.Batiushin, L.I.Rudenko, A.A.Kastanayan, B.I.Vorobiev 43
-

- Gestational pyelonephritis: modern diagnostic and treatment**
D.V.Enikeev, L.G.Spivak 49
-

THE QUALITY OF LIFE

- Trospium chloride in the treatment of overactive bladder in elderly patients with neurological diseases (data multicenter observational program "Resource")**
G.G.Krivoborodov, E.I.Tur, N.S.Efremov 55
-

- Urinary tract infection in patients with spinal cord injury**
R.V.Salukov, A.S.Kolmakov, A.G.Martov 60
-

RATIONAL PHARMACOTHERAPY

- Erectile dysfunction: current issues diagnosis and treatment of primary stage and specialized health care**
D.I.Trukhan, D.G.Makushin 66
-

DIAGNOSTICS ISSUES

- Clinical and diagnostic aspects of some forms of balanoposthitis**
K.I.Zabirov, V.I.Kisina, L.A.Khodyreva, V.Yu.Musakov, R.O.Zhukovskiy, T.V.Levanovich, I.D.Sizova, L.V.Vechtomova 72
-

Открытое неконтролируемое многоцентровое интервенционное исследование безопасности и эффективности препарата Канефрон® Н при лечении неосложненных инфекций мочевых путей – НИМП (реферат статьи)

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) – одни из наиболее часто встречающихся и широко распространенных инфекционных заболеваний. По локализации они могут быть классифицированы на инфекции верхних и нижних МП; по характеру течения – на осложненные и неосложненные, острые и хронические. По статистике ИМП чаще встречаются у женщин. К основным предрасполагающим факторам могут быть отнесены: анатомо-физиологические особенности, органические или функциональные нарушения, ряд разных гинекологических заболеваний (вагиниты, вагинозы и др.). Определенную роль в развитии ИМП отводят генетической предрасположенности, снижению антиадгезивных свойств и увеличению проницаемости уротелия вследствие несостоятельности гликозаминогликанового слоя слизистой оболочки мочевого пузыря. Частота ИМП увеличивается с возрастом, а также при наличии хронических заболеваний. Средняя продолжительность выраженности клинических симптомов составляет менее 1 нед. Учитывая рост антибиотикорезистентности, все большую популярность приобретают фитопрепараты, обладающие целым рядом преимуществ перед современными антибактериальными препаратами: минимальное количество осложнений и нежелательных побочных явлений, возможность применения в течение длительного периода времени, доступность и др. Широко известный препарат Канефрон® Н положительно зарекомендовал себя в терапии ИМП у детей, беременных, пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом, а также в метафилактике мочекаменной болезни.

Дизайн исследования – открытое неконтролируемое многоцентровое интервенционное исследование.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности препарата Канефрон® Н при лечении женщин с неосложненными инфекциями нижних отделов МП (НИМП).

Введение. Несмотря на рост распространенности резистентности бактерий к антибиотикам и возможных нежелательных реакций (НР), при НИМП, как правило, применяют антибиотики. Канефрон® Н, растительный лекарственный препарат, был исследован на предмет его безопасности и эффективности у женщин с НИМП.

Методы. В исследование включены 125 пациенток, страдающих НИМП. В каждом случае значение суммарного показателя, учитывающего тяжесть дизурии, частоты мочеиспускания и неотложных позывов к мочеиспусканию, составило не менее 6. Каждая женщина на протяжении 7 дней получала по 2 драже препарата Канефрон® Н 3 раза в день. Оценка симптомов производилась самостоятельно пациентками ежедневно, исследователем – на день 0, день 7 и день 37. Оценка первичного результата включала частоту НР в ходе лечения, вторичного результата – достижение клинического излечения на 7-й день, тяжесть симптомов НИМП на 7 и 37-й дни, возникновение необходимости лечения антибиотиками до 7-го дня, продолжительность симптомов НИМП и количество ранних рецидивов. Также были проанализированы изменения лабораторных показателей.

Результаты. Ни одна из 19 НР, зарегистрированных в ходе исследования, не была связана с применением препарата и не характеризовалась как «серьезная». Частота положительного ответа на лечение составила 90,4 и 93,6% на дни 7 и 37 со значительным улучшением состояния ($p < 0,001$). Лишь у 2,4% пациенток потребовалось назначение антибактериальных препаратов в ходе терапии. Вплоть до дня 37 исследования ни у одной из женщин не было отмечено развитие рецидива. Средние изменения в основных симптомах на дни 7 и 37 исследования по сравнению с днем 0 составили: -1,9/-2,3 (дизурия); -1,8/-2,4 (частота); -1,6/-1,9 (неотложные позывы). Симптоматическое улучшение сопровождалось снижением содержания нитритов, лейкоцитов и эритроцитов со дня 0 по день 7 и день 37.

Заключение. Проведенное исследование подтвердило безопасность и эффективность применения препарата Канефрон® Н без использования антибиотиков.

Ключевые слова: Канефрон® Н, неосложненные инфекции мочевых путей, растительный препарат, клиническое исследование, безопасность, эффективность.

Для цитирования: Открытое неконтролируемое многоцентровое интервенционное исследование безопасности и эффективности препарата Канефрон® Н при лечении неосложненных инфекций мочевых путей – НИМП (реферат статьи). Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 8–13.

An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated urinary tract infections (UUTIs)

Study design. An open label, non-randomized, multicentre clinical trial.

Purpose of the study. Efficacy and safety of Canephron® N in the management of women with uncomplicated urinary tract infections.

Introduction. Despite of increasing prevalence of bacterial resistance to antibiotics and possible adverse drug reactions, uncomplicated lower urinary tract infections are usually treated with antibiotics. Canephron® N, a herbal medicinal product, was investigated for safety and efficacy in women suffering from uncomplicated urinary tract infections.

Methods. The study included 125 patients suffering from uncomplicated urinary tract infections. Cases with the sum score of at least 6 for the symptoms of dysuria, frequency and urgency were enrolled. Patients were treated with 3x2 tablets Canephron® N for 7 days. Symptom assessment was performed by the patient on a daily basis and by the investigator at Day 0, Day 7 and Day 37. Incidence of adverse drug reactions during the treatment was considered as primary endpoint; clinical cure on Day 7, severity of uncomplicated urinary tract infections symptoms on Day 7 and Day 37, patients requiring antibiotic treatment until Day 7, duration of uncomplicated urinary tract infections symptoms and patients with early recurrence – as secondary endpoints. Changes in laboratory parameters were also analyzed.

Results. None of the 19 adverse reactions reported in the study was not associated with the use of the drug and not characterized as "serious". The response rate was 90.4% and 93.6% on Day 7 and Day 37 with a significant improvement of all symptoms ($p < 0.001$). Only 2.4% of patients required antibiotics during the treatment. None of the patients met the definition of recurrence until Day 37. The mean changes of the main symptoms on Day 7 and Day 37 compared to Day 0 were: -1.9/-2.3 (dysuria); -1.8/-2.4 (frequency); -1.6/-1.9 (urgency). Decreased nitrite, leukocytes as well as erythrocyte levels accompanied symptomatic improvement from Day 0 to Day 7 and Day 37.

Conclusion. The study confirmed the safety and efficacy of the Canephron® N without antibiotics.

Key words: Canephron® N, uncomplicated urinary tract infections, herbal drug, clinical trial, safety, efficacy.

For citation: An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated urinary tract infections (UUTIs). Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 8–13.

Введение

В структуре бактериальных инфекций у женщин инфекции мочевыводящих путей (ИМП) занимают 2-е место, уступая инфекциям дыхательных путей. В большинстве случаев (80%) эти инфекции являются неосложненными (НИМП). К наиболее распространенным симптомам

НИМП относят частое мочеиспускание, неотложные позывы на мочеиспускание, дизурию и боль в надлобковой области, в то время как боль внизу спины, боку, пояснице и лихорадку часто рассматривают как симптомы пиелонефрита. Острые НИМП характеризуются отсутствием структурных и функциональных патологий со стороны

Рис. 1. Обзор дизайна исследования.

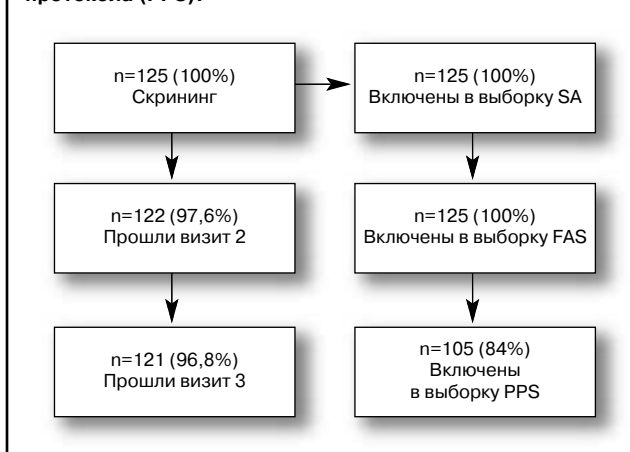


МП, тогда как заболевания почек и сопутствующий коморбидный фон повышают риск осложнений ИМП. Наиболее частой уропатогенной флорой являются кишечная палочка (*Escherichia coli*), стафилококки, энтерококки и энтеробактерии, включая клебсиеллу. Острыми НИМП обычно занимаются врачи общей практики на амбулаторном приеме.

Многие женщины с НИМП не сразу обращаются за медицинской помощью, предпочитая тактику выжидания и приема домашних средств. В исследовании S.Ferry и соавт. [1] было отмечено, что спонтанное излечение в течение 1-й недели наблюдается у 28% пациенток и еще у 37% больных в течение последующих 5–7 нед. В целом имеется недостаточно данных о естественном течении нелеченной ИМП и проверенных методах альтернативной терапии. В связи с возрастающей частотой резистентности к антибиотикам все большую актуальность приобретают как оптимизация назначения противомикробных препаратов, так и разработка альтернативных методов лечения.

Канефрон® Н – растительный лекарственный препарат, содержащий траву золототысячника, корни любистока и листья розмарина, – был разработан для лечения пациентов с острыми и хроническими ИМП и мочекаменной болезнью. В систематическом обзоре 17 клинических исследований с участием 3115 пациенток (взрослые и дети), принимавших Канефрон® Н, была показана эффективность последнего как в лечении ИМП по сравнению со стандартной терапией, так и снижении частоты рецидивов. Сообщалось лишь об одном нежела-

Рис. 2. Число прошедших скрининг пациенток в разных статистических выборках: число больных, совершивших визит 2, визит 3 и включенных в выборку оценки безопасности (SA), полную выборку для анализа (FAS) и выборку пациенток, выполнивших требования протокола (PPS).



тельном явлении – НЯ (кожная сыпь). Было сделано заключение о том, что Канефрон® Н оказывает благоприятное воздействие на течение инфекционно-воспалительных процессов в МП. Однако не все исследования были хорошо спланированы. Цель настоящего исследования заключалась в оценке безопасности и эффективности препарата Канефрон® Н в терапии НИМП без применения антибиотиков.

Материалы и методы

Дизайн исследования – открытое неконтролируемое многоцентровое интервенционное клиническое исследование, проведенное в 9 украинских центрах в период с октября 2011 г. по июнь 2012 г. в соответствии с Хельсинкской декларацией, правилами Надлежащей клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH-GCP). Дизайн проводимого исследования представлен на рис. 1.

Исследование состояло из периода лечения, включавшего прием препарата Канефрон® Н на протяжении 7 дней (по 2 драже 3 раза в день), и периода наблюдения до дня 37. Тяжесть симптомов НИМП (табл. 1) ежедневно оценивали сами пациентки и исследователь во время каждого из трех запланированных визитов.

При наличии сохраняющихся или усугубляющихся симптомов допускался прием антибактериальных препаратов, а прием препарата Канефрон® Н – прекращался.

Оценка клинического исхода (клиническое излечение, улучшение или лечение неэффективно) включала три ос-

Таблица 1. Шкала оценки симптомов НИМП

Балл	Описание симптомов НИМП
0	Отсутствуют
1	Слабовыраженные (отсутствие влияния на повседневную деятельность и сон)
2	Умеренные (незначительное влияние на повседневную деятельность и сон)
3	Тяжелые (выраженное влияние на повседневную деятельность и сон)
4	Очень тяжелые (невозможность выполнять повседневную деятельность и спать)

Таблица 2. Критерии включения

Подписанное информированное согласие
Пациентки женского пола в возрасте от 18 до 65 лет, пришедшие на амбулаторный прием
Наличие острых симптомов НИМП на визите 1 с суммарным показателем по шкале симптомов не менее 6 (по данным табл. 1)
Развитие симптомов не более чем за 6 дней до момента скрининга
Отсутствие грудного вскармливания, отрицательный тест на беременность во время скрининга и готовность применять эффективные методы контрацепции

Таблица 3. Критерии исключения

Признаки, указывающие на осложненные ИМП, пиелонефрит и/или сопутствующий вульвовагинит
Состояния, приводящие к осложненным ИМП
Хронические ИМП, требующие проведения пиелограммы, ультразвукового исследования и цистоскопии с внутривенным введением контраста
Признаки тяжелого, прогрессирующего и неконтролируемого системного заболевания, представляющего угрозу для жизни
Другие острые инфекционные заболевания, требующие применения антибиотиков
Подтвержденная ИМП в течение 4 нед до включения в исследование
Применение антибиотиков, иммунодепрессантов и иммуностимуляторов в течение 4 нед до включения в исследование

новых симптома – дизурию, частоту мочеиспускания и неотложные позывы на мочеиспускание.

Перечень лабораторных показателей включал общий анализ крови, биохимический анализ крови (визиты 1 и 2), анализ средней порции мочи и стандартное микробиологическое исследование (визиты 1, 2 и 3).

Пациентки

В исследование были включены 125 женщин, из которых 105 были отнесены к выборке больных, выполнивших требования протокола (рис. 2).

Основные критерии включения/исключения и характеристика пациенток представлены в табл. 2, 3.

В качестве сопутствующей терапии были запрещены к приему препараты, содержащие:

- листья розмарина, корни любистока и траву золототысячника (помимо исследуемого препарата);
- противовоспалительные препараты;
- спазмолитики;
- растительные препараты, добавки, клюквенный сок и сборы для лечения заболеваний почек и мочевого пузыря.

Допускалось применение парацетамола в качестве основного обезболивающего средства.

Для оценки ранних рецидивов использовались следующие критерии:

- пациентка должна была ответить на лечение ко дню 7 приема препарата Канефрон® Н, но в дальнейшем у нее должно было происходить усугубление симптомов в период наблюдения (суммарное количество баллов 6 и более);
- по результатам микробиологического анализа должно было быть обнаружено 10^4 КОЕ/мл и более.

Женщины, не ответившие на терапию, были разделены на две категории:

1. Больные с ослаблением выраженности симптомов (но не достигшие излечения, сумма баллов менее 6);
2. Больные с неэффективным лечением (сумма баллов 6 и более).

Таблица 4. Причины исключения пациенток из выборки PPS

Число пациенток	Причина исключения из PPS
1	Некомплаентность (<80%)
2	Отсутствие важных лабораторных данных
2*	Исключение до 3-го дня
7	Значимое нарушение сроков визита
8	Применение запрещенной сопутствующей терапии
*Исключение в связи с неявкой на визит или отзывом информированного согласия.	

Первичной конечной точкой исследования была частота нежелательных реакций (НР), т.е. частота НЯ, связанных с применением препарата Канефрон® Н. Вторичные конечные точки включали количество клинически излеченных пациенток на 7-й день, тяжесть симптомов НИМП на день 7 и день 37, длительность симптомов, долю женщин, потребовавших терапии антибиотиками до дня 7, и число пациенток с ранним рецидивом.

Результаты

Средний возраст пациенток (n=125), включенных в исследование, составил 43,8 года, из них 83 (66,4%) страдали острой НИМП, у 42 (33,6%) было диагностировано обострение рецидивирующей инфекции. На фоне общей превосходной комплаентности (приверженности лечению) лишь 3 женщины из 122, завершивших фазу терапии, не соответствовали диапазону комплаентности (80–120%). Средний показатель комплаентности составил 101,8%; 20 женщин были исключены из выборки пациенток, выполнивших требования протокола PPS (n=105); табл. 4.

Ни одна из женщин не была исключена из исследования в связи с переходом на терапию антибиотиками до 3-го дня.

В ходе исследования было зарегистрировано 19 НЯ, из которых ни одно не классифицировалось как серьезное

Таблица 5. Изменение статуса симптомов пациенток со дня 7 по день 37

		День 7		День 37	
		абс.	%	абс.	%
Всего (n=125)	Клиническое излечение	89	71,2	107	85,6
	Улучшение	24	19,2	10	8,0
	Лечение неэффективно	12	9,6	8	6,4
45 лет и моложе (n=68)	Клиническое излечение	55	80,9	64	94,1
	Улучшение	9	13,2	2	2,9
	Лечение неэффективно	4	5,9	2	2,9
Старше 45 лет (n=57)	Клиническое излечение	34	59,7	43	75,4
	Улучшение	15	26,3	8	14,0
	Лечение неэффективно	8	14,0	6	10,5

Число (абс.) и процент (%) пациенток с симптомами, оцененными как «клиническое излечение» (сумма баллов* 3 и менее); «улучшение» (сумма баллов от 3 до 6) и «лечение неэффективно» (сумма баллов 6 и более) на 7 и 37-й дни у всех пациенток в возрасте 45 лет и моложе и старше 45 лет (полная выборка для анализа; n=125)

*Сумма трех основных симптомов (дизурия, учащенное мочеиспускание, неотложные позывы к мочеиспусканию) по 5-балльной шкале (0 – отсутствие, 1 – слабовыраженные, 2 – умеренные, 3 – тяжелые, 4 – очень тяжелые).

НЯ. Одиннадцать (8,8%) из 125 пациенток имели по меньшей мере одно НЯ (головная боль – 4% и вздутие живота – 1,6%). Ни одно из НЯ не было связано с приемом препарата. Таким образом, первичная конечная точка исследования – частота НЯ в ходе 7-дневного лечения препаратом Канефрон® Н – составила 0% с 95% доверительным интервалом Клоппера–Пирсона между 0,0 и 2,9% в выборке оценки безопасности.

По окончании 7-дневного периода лечения 71,2% женщин из полной выборки для анализа (FAS) и 70,8% из PPS соответствовали критериям клинического излечения. Частота клинического излечения на день 37 составила 85,6% (FAS) и 85,8% (PPS) соответственно. Частота клинического излечения была выше у более молодых пациенток (45 лет и моложе; частота излечения 80,9% на день 7 и 94,1% – на день 37 соответственно), чем у женщин старше 45 лет (частота излечения 59,7% на день 7 и 75,4% – на день 37 соответственно); табл. 5.

Среднее улучшение (среднее изменение по сравнению с исходными значениями, FAS) суммарного балла дизурии, учащенного мочеиспускания и неотложных позывов к мочеиспусканию составило -5,4 на день 7 и -6,6 – на день 37 по сравнению со средним исходным показателем 7,3 (рис. 3).

Средние изменения отдельных симптомов на дни 7/37 (FAS) по сравнению с днем 0 составили: -1,9/-2,3 (дизурия); -1,8/-2,4 (учащенное мочеиспускание); -1,6/-1,9 (неотложные позывы к мочеиспусканию); -0,4/-0,5 (недержание мочи); -0,8/-1,1 (никтурия) и -1,0/-1,2 (боль). Все изменения от исходных значений были статистически значимыми ($p < 0,001$). Отмечались лишь незначительные различия между оценками симптомов исследователями и пациентками (см. рис. 3).

Представленная на рис. 4 кривая Каплана–Мейера демонстрирует долю женщин, ответивших на лечение (отсутствие симптомов и симптомы не тяжелее «слабовыраженных») в период исследования, указывая на быстрое разрешение симптомов у пациенток с отсутствием дизурии, частого мочеиспускания и неотложных позывов тяжелее «слабовыраженных» в первые дни терапии (FAS).

Длительность симптомов составила в среднем 5,1 (учащенное мочеиспускание), 3,5 (дизурия), 2,9 (неотложные позывы), 2,4 (никтурия), 1,7 (боль) и 0,9 дня (недержание).

Число пациенток с улучшением или клинической неэффективностью лечения снижалось как в ходе 7-дневной терапии, так и до дня 37 за счет увеличения доли женщин с клиническим излечением (см. табл. 5; FAS).

Повышения температуры тела у пациенток на протяжении всего исследования не отмечено. Трем женщинам из 125 потребовалось назначение антибиотиков в течение 7 дней лечения. По прошествии 7 дней ни у одной из пациенток рецидива заболевания отмечено не было. Клинически значимых изменений в лабораторных показателях, равно как и в результатах физикального обследования, отмечено не было. Ни одной из завершивших исследование женщин не потребовалось назначение антибиотиков.

Доля пациенток с отсутствием лейкоцитов в моче увеличилась с 17,6% (день 0) до 70,4% (день 7) и 77,6% (день 37). На день 37 у 93,6% женщин не были обнаружены нитриты в моче, у 80% отсутствовали эритроциты (экспресс-проба, табл. 6, FAS).

Из 65 пациенток с выраженной бактериурией в 1-й день лишь у 40 отмечалось 10^3 КОЕ/мл и более до дня 37. Из 50 женщин – без выраженной бактериурии у 14 развилась значимая бактериурия ко дню 37. Из 10 человек с неидентифицированной бактериурией в 1-й день у 7 отмечалась выраженная бактериурия на день 37.

По данным проведенного микробиологического исследования, *E. coli* являлась наиболее распространенным уропатогеном (табл. 7).

Таблица 6. Изменения экспресс-анализа мочи со дня 0 по дни 7 и 37

Тест-полоска		День 0		День 7		День 37	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нитриты	Отсутствуют	0	0,0	3	2,4	4	3,2
	Отрицательно	98	78,4	115	92,0	117	93,6
	Положительно	27	21,6	7	5,6	4	3,2
Эритроциты	Отсутствуют	0	0,0	3	2,4	4	3,2
	Отрицательно	70	56,0	92	73,6	100	80,0
	Положительно	55	44,0	30	24,0	21	16,8
Лейкоциты	Отсутствуют	0	0,0	3	2,4	5	4,0
	Отрицательно	22	17,6	88	70,4	97	77,6
	Положительно	103	82,4	34	27,2	23	18,4

Таблица 7. Изменение спектра бактериурии

	День 0		День 7		День 37	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пациентки	125	100	122	100	121	100
Пациентки с выраженной бактериурией	65	52,0	65	53,3	61	50,4
Всего изолятов	87	100	83	100	79	100
<i>E. coli</i>	35	40,2	36	43,4	31	39,2
<i>Klebsiella</i> spp.	4	4,6	4	4,8	4	5,1
<i>Proteus</i> spp.	3	3,4	2	2,4	5	6,3
Другие <i>Enterobacteriaceae</i>	1	1,1	3	3,6	2	2,5
Энтерококки	34	39,1	28	33,7	32	40,5
Стафилококки	4	4,6	4	4,8	3	3,8
Стрептококки	1	1,1	2	2,4	0	0,0
Другие грамположительные бактерии	5	5,7	4	4,8	2	2,5

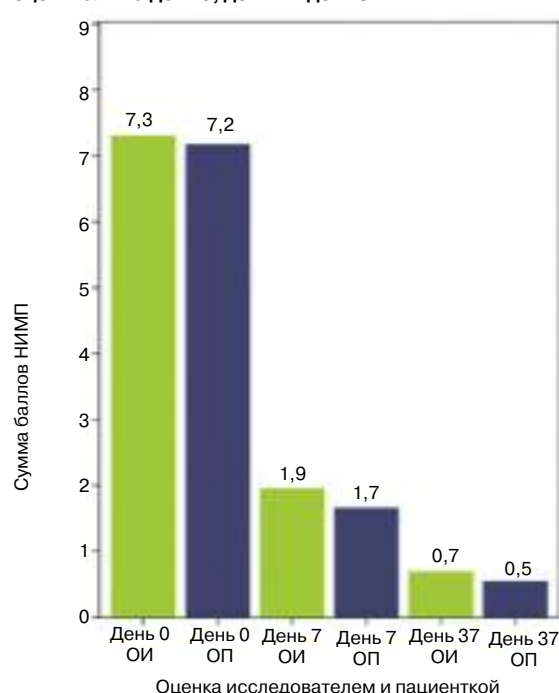
Частота клинического излечения пациенток с уровнем менее 10^3 КОЕ/мл составляла 88,0% на день 7 и 98,0% – на день 37, тогда как частота излечения у женщин с уровнем 10^3 КОЕ/мл и более составила 62,9% на день 7 и 77,4% – на день 37 ($p < 0,005$). В группе менее 10^3 КОЕ/мл число пациенток с клинической неэффективностью составило 1 (2,0%) на день 7 и 0 (0,0%) – на день 37, тогда как число женщин с клинической неэффективностью лечения в группе 10^3 КОЕ/мл и более составляло 7 (11,3%) на день 7 и 4 (6,5%) – на день 37 (табл. 8).

Обсуждение

В течение одного года 11% женщин переносят не менее одного эпизода ИМП, и более чем у 1/2 из них за всю жизнь случается один или несколько эпизодов ИМП. Большинство острых ИМП протекает без осложнений. После первичной инфекции у многих пациенток возникают спорадические либо частые рецидивы. Около 70–90% эпизодов острых ИМП вызывает *E. coli*, реже – *Staphylococcus saprophyticus*. Стандартное лечение включает в себя антибактериальную терапию, при которой частота побочных реакций составляет 7–40% для триметоприма, 0–40% – для нитрофурантоина, 7–21% – для норфлоксацина и 13% – для ципрофлоксацина. Длительность терапии антибиотиками, как правило, непродолжительная, тем не менее их применение может принести вред женщинам с бессимптомной бактериурией. В исследовании, проведенном Т. Cai и соавт. [2], показано, что нецелесообразно применять антибиотики у молодых пациенток с бессимптомной бактериурией из-за возможного защитного эффекта колонизирующих бактерий.

Частота излечения при применении препарата Канефрон® Н составляла 71,2% после 7 дней лечения и 85,6% – после 37 дней наблюдения (FAS, $n=125$), что было намного эффективнее, чем показатели при спонтанном выздоровлении. По данным Т. Christaensen и соавт. [3], 3-дневное лечение нитрофурантоином не привело к значи-

Рис. 3. Сравнение суммы баллов НИМП по оценке исследователя (ОИ) и пациентки (ОП). Тяжесть симптомов НИМП оценивали на день 0, день 7 и день 37.



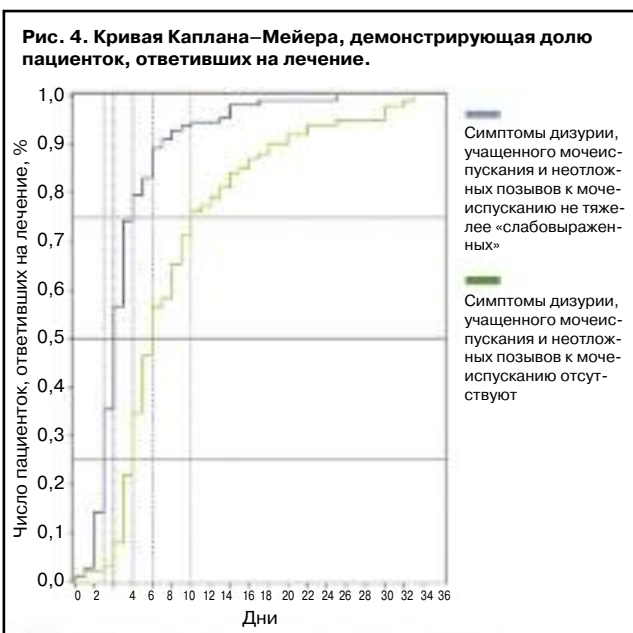
мым различиям в симптоматике по сравнению с пациентками, не получавшими терапии, по прошествии 14 дней. Напротив, симптоматический и противовоспалительный эффект сохранялся до 4 нед после окончания 7-дневного лечения препаратом Канефрон® Н (см. рис. 4, табл. 5, 6).

При ИМП микроорганизм, присоединяясь к уретелитию мочевого пузыря, вызывает воспаление, что приводит к

Таблица 8. Изменение симптоматики у пациенток со дня 7 по день 37

		День 7		День 37	
		абс.	%	абс.	%
Всего (n=125*)	Клиническое излечение	89	73,0	107	88,4
	Улучшение	24	19,7	10	8,2
	Лечение неэффективно	9	7,3	4	3,3
Менее 10 ³ /мл (n=50)	Клиническое излечение	44	88,0**	49	98,0**
	Улучшение	5	10,0	1	2,0
	Лечение неэффективно	1	2,0	0	0,0
10 ³ /мл и более (n=62)	Клиническое излечение	39	62,9**	48	77,4**
	Улучшение	16	25,8	9	14,5
	Лечение неэффективно	7	11,3	4	6,5
Неизвестно (n=10)	Клиническое излечение	6	60,0	10	100,0
	Улучшение	3	30,0	0	0,0
	Лечение неэффективно	1	10,0	0	0,0

*Не пришли на визит: 3 пациентки на день 7 и 4 пациентки на день 37; **различия между пациентками с выраженной бактериурией и без нее статистически значимы ($p < 0,005$) на дни 7 и 37.



возникновению гиперактивности мочевого пузыря, обусловливающей учащенное мочеиспускание и боль. Канефрон® Н обладает существенной антиадгезивной и противовоспалительной активностью, тем самым препятствуя адгезии *E. coli*, что подтверждалось в ходе нескольких экспериментов *in vitro* и *in vivo* [4, 5]. Бактериальный спектр у пациенток с выраженной бактериурией практически не менялся в ходе лечения и периода наблюдения в данном исследовании (см. табл. 7). Но стоит заметить, что выраженность симптоматики не коррелирует со степенью бактериурии. Это подтверждает гипотезу Т.Сай и соавт. о возможной защитной роли бессимптомной бактериурии и отсутствии необходимости в ее терапии антибиотиками с профилактической целью при отсутствии дополнительных отягчающих факторов. Быстрое разрешение симптомов НИМП при лечении препаратом Канефрон® Н подтверждает предположение о том, что многочисленные фармакодинамические мишени данного препарата подходят для лечения НИМП.

Заключение

Проведенное исследование показало, что Канефрон® Н обладает хорошей переносимостью и безопасен в приме-

нии. О развитии НР и серьезных НЯ не сообщалось. Частота полного излечения составила 71,2% на день 7 и 85,6% – на день 37 (FAS, n=125). О значительном улучшении свидетельствовали как суммарный балл, так и балльная оценка каждого отдельного симптома на день 7 и день 37. Лишь 2,4% пациенток потребовались антибиотики в ходе 7-дневного лечения. Ни у одной женщины из числа тех, для кого было отмечено клиническое излечение на день 7, не были зарегистрированы рецидивы до дня 37. Дальнейшее разрешение симптомов продолжалось в течение 4 нед после окончания терапии. Быстрое разрешение симптомов НИМП при лечении препаратом Канефрон® Н говорит о его эффективности.

Проведенное исследование показало безопасность применения препарата Канефрон® Н в качестве неантибактериального терапевтического метода лечения. Данное исследование служит обоснованием к проведению крупномасштабного контролируемого клинического исследования с целью подтверждения роли данного препарата в терапии острых НИМП.

Подготовлено по статье: Naber K, Ivanov D, Abramov-Sommariva D et al. An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated urinary tract infections (uUTIs). Clin Phytosci 2015; 1: 7.

Литература/References

1. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H et al. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. Scand J Inf Dis 2004; 36: 296–301.
2. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N et al. The Role of Asymptomatic Bacteriuria in Young Women With Recurrent Urinary Tract Infections: To Treat or Not to Treat? Clin Infect Dis 2012; 55 (6): 771–7.
3. Christaensen TC, De Meyere M, Verschaegen G et al. Randomized controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. Brit J Gen Pract 2002; 52: 729–43.
4. Brenneis C, Künstle G, Haunschild J. Spasmolytic activity of Canephron N® on the contractility of rat and human isolated urinary bladder. Abstract 2012, 13th International Congress of the Society for Ethnopharmacology.
5. Künstle G, Brenneis C, Haunschild J. Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity. Abstract 2013, 28th European Association of Urology Congress (poster presentation). Poster No. 671, Session 55: From bench to bedside in pain and OAB.

Бактериальный простатит и фиброз предстательной железы: современный взгляд на лечение и профилактику

А.В.Зайцев^{✉1}, Д.Ю.Пушкар¹, Л.А.Ходырева², А.А.Дударева²

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБУ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы. 115184, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30

Лечение хронического бактериального простатита остается трудной задачей в связи с недостаточной способностью антибактериальных препаратов проникать в предстательную железу, а также ростом резистентности уропатогенов к ним. Продолжается диагностический поиск возможных возбудителей хронического простатита (ХП). Взаимосвязь между ХП и нарушением фертильности остается спорным вопросом. Фиброз предстательной железы влияет на развитие расстройств мочеиспускания/симптомов нижних мочевых путей и результаты оперативных вмешательств. Результаты экспериментальных исследований показали потенциальную возможность регресса фиброза при устранении причины заболевания и ферментативного воздействия на этот процесс с помощью коллагеназы, способствующих деградации коллагена. Представлены результаты проведенных ранее рандомизированных клинических плацебо-контролируемых исследований по оценке безопасности, переносимости и эффективности антифибротического препарата Лонгидаза® в комплексной терапии больных ХП.

Ключевые слова: хронический простатит, фиброз предстательной железы, антифибротическая терапия, Лонгидаза.

✉msmsu@msmsu.ru

Для цитирования: Зайцев А.В., Пушкар Д.Ю., Ходырева Л.А., Дударева А.А. Бактериальный простатит и фиброз предстательной железы: современный взгляд на лечение и профилактику. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 14–18.

Bacterial prostatitis and prostatic fibrosis: modern view on the treatment and prophylaxis

A.V.Zaitsev^{✉1}, D.Yu.Pushkar¹, L.A.Khodyreva², A.A.Dudareva²

¹A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²Scientific Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management of the Department of Health of Moscow. 115184, Russian Federation, Moscow, ul. Bol'shaia Tatarskaia, d. 30

Treatments of chronic bacterial prostatitis (CP) remain difficult problem. Bacterial prostatitis is a disease entity diagnosed clinically and by evidence of inflammation and infection localized to the prostate. Risk factors for UTI in men include urological interventions, such as transrectal prostate biopsy. Ensuing infections after prostate biopsy, such as UTI and bacterial prostatitis, are increasing due to increasing rates of fluoroquinolone resistance. The increasing global antibiotic resistance also significantly affects management of UTI in men, and therefore calls for alternative strategies. Prostatic inflammation has been suggested to contribute to the etiology of lower urinary tract symptoms (LUTS) by inducing fibrosis. Several studies have shown that prostatic fibrosis is strongly associated with impaired urethral function and LUTS severity. Fibrosis resulting from excessive deposition of collagen is traditionally recognized as a progressive irreversible condition and an end stage of inflammatory diseases; however, there is compelling evidence in both animal and human studies to support that the development of fibrosis could potentially be a reversible process. Prostate inflammation may induce fibrotic changes in periurethral prostatic tissues, promote urethral stiffness and LUTS. Patients experiencing CP and prostate-related LUTS could benefit from anti-inflammatory therapies, especially used in combination with the currently prescribed enzyme treatment with Longidaza. Treatment results showed that Longidaza is highly effective in bacterial and abacterial CP. Longidaza addition to standard therapeutic methods significantly reduced the disease symptoms and regression of inflammatory-proliferative alterations in the prostate.

Key words: chronic prostatitis, prostatic fibrosis, enzyme treatment, Longidaza.

✉msmsu@msmsu.ru

For citation: Zaitsev A.V., Pushkar D.Yu., Khodyreva L.A., Dudareva A.A. Bacterial prostatitis and prostatic fibrosis: modern view on the treatment and prophylaxis. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 14–18.

Появление симптомов, обусловленных поражением нижних мочевыводящих путей (симптомы нижних мочевых путей – СНМП), и хронической тазовой боли у мужчин вследствие заболеваний предстательной железы (ПЖ) всегда приводит к значительному нарушению качества жизни. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность СНМП, связанных с заболеваниями ПЖ, сравнима с частотой встречаемости ишемической болезни сердца и сахарного диабета. По данным ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России в 2014 г. зарегистрированы 1 365 538 больных с заболеваниями ПЖ, в 275 228 случаях диагноз был установлен впервые в жизни, при этом отмечено 517 новых случаев на 100 тыс. взрослого мужского населения [1]. По результатам эпидемиологического исследования EpiLUTS, проведенного в США, Великобритании и Швеции, установлено, что 72,3% мужчин старше 40 лет отмечали СНМП «иногда» и 47,9% – «часто». Симптомы, связанные с воспалением в ПЖ, отечественные и зарубежные авторы выявляли в разные периоды жизни у 35–50% мужчин [2–4].

Более чем в 90% случаев при наличии инфекции мочевыводящих путей (ИМП) и фебрильной лихорадки у муж-

чин наблюдается вовлечение в воспалительный процесс ПЖ [5]. Острый бактериальный простатит может развиваться спонтанно или быть осложнением ряда инвазивных манипуляций, прежде всего трансректальной биопсии ПЖ (ТРБПЖ) [6]. Примерно у 10% больных, перенесших острый бактериальный простатит, в дальнейшем имеет место хронический бактериальный простатит (ХБП), в 10% случаев развивается хронический простатит (ХП)/синдром хронической тазовой боли [7].

В мире ежегодно регистрируется более 1,1 млн новых случаев рака ПЖ и 300 тыс. смертей, вызванных этим заболеванием. Для выявления рака ПЖ в Европе и США каждый год выполняется более 1 млн ТРБПЖ [8, 9]. Ряд исследований последних лет был посвящен оценке риска развития инфекционно-воспалительных осложнений после ТРБПЖ [10–14]. Ретроспективное исследование, проведенное в Канаде, показало, что среди 75 190 мужчин риск госпитализации в течение 30 дней после ТРБПЖ вырос с 1% в 1996 г. до 4,1% в 2005 г., при этом в 72% – в связи с инфекционными осложнениями [11]. В похожем исследовании в США этот риск составил 6,9% [12]. В проспективном исследовании European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer среди 9 тыс. больных госпитализация потребова-

лась в 4,9%, а лихорадка наблюдалась в 0,8% случаев [13]. Международное многоцентровое исследование частоты осложнений после ТРБПЖ, проведенное в 2010–2011 гг., выявило наличие инфекционных осложнений у 3,5% больных [14].

Одним из основных факторов риска развития инфекционных осложнений является растущая резистентность микроорганизмов к антибиотикам, прежде всего к ципрофлоксацину, который назначается для профилактики этим больным. Резистентность штаммов *Escherichia coli*, выделенных из прямой кишки перед биопсией ПЖ, достигает 22% [15]. Предлагается таргетная антибактериальная профилактика, основанная на результатах обязательного бактериологического исследования проб из прямой кишки перед ТРБПЖ. Разумной альтернативой может быть применение антибиотиков других фармакологических групп с низким уровнем резистентности уропатогенов к ним, например фосфомицина трометамола, который ранее с этой целью не назначался. T.Cai и соавт. (2016 г.) наблюдали 1109 больных, перенесших ТРБПЖ, у 72 (6,5%) из них развилась симптоматическая ИМП, из них у 11 (0,9%) – уросепсис [16]. В 73,6% при наличии ИМП выявлены уропатогены, резистентные к фторхинолонам, поэтому у 62 (12,9%) из 477 больных, получавших ципрофлоксацин, отмечены симптомы ИМП. В то же время в группе больных, которым при ТРБПЖ был назначен фосфомицина трометамол, ИМП наблюдалась лишь у 10 из 632 (1,6%) больных ($p < 0,001$). По мнению авторов этого исследования, фосфомицин может быть привлекательным альтернативным антибиотиком для периоперативной профилактики при ТРБПЖ в связи с низким уровнем бактериальной резистентности к препарату без перекрестной или параллельной резистентности к другим часто используемым антибиотикам.

Терапия ХП

ХБП характеризуется двумя основными признаками: рецидивирующими ИМП и персистенцией преимущественно грамотрицательных бактерий в секрете ПЖ. Среди возбудителей ХБП наибольшую роль играет *E. coli*, гораздо реже встречаются другие представители семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas* spp. Роль грамположительных кокков, *Ureaplasma urealyticum* и *Chlamydia trachomatis* до сих пор подвергается сомнению, так как только на основании обнаружения специфического иммунного ответа можно считать выделенный микроорганизм непосредственным патогеном [17].

В клинических исследованиях по лечению ХБП предпочтение всегда отдавалось фторхинолонам. Кохрейновским центром опубликован обзор микробиологической и клинической эффективности применения различных фторхинолонов у этой группы больных [18]. Вместе с тем эти исследования были проведены в то время, когда уровень резистентности уропатогенов к фторхинолонам был низким. Оптимальная продолжительность курса лечения этими препаратами не была определена. Альтернативными препаратами являлись котримоксазол, β -лактамы и тетрациклины, однако окончательной доказательности не представлено. У некоторых больных ХБП, у которых выделены облигатные внутриклеточные микроорганизмы, такие как *C. trachomatis*, наблюдалась более высокая микробиологическая и клиническая эффективность макролидов по сравнению с фторхинолонами.

Проблемы терапии бактериального простатита связаны с биологическим статусом микроорганизма, ростом резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам, с одной стороны, и с барьером, препятствующим проникновению многих антибиотиков в ПЖ, – с другой. Только некоторые препараты в достаточной мере способны проникать в секрет ПЖ.

На протяжении многих лет продолжает изучаться влияние фиброза ПЖ на ее функцию, мужскую фертильность и расстройства мочеиспускания у мужчин. Фиброз ткани железы является не только результатом хронического воспаления в ней, но и гипоксии, оксидативного стресса и хронической ишемии [19]. Исследования морфологических изменений в ткани ПЖ при разных формах ХП показывают, что воспалительный процесс проходит ряд стадий: альтеративную, экссудативную и пролиферативную. Завершение продуктивной фазы воспаления сопровождается формированием очага склероза [20].

Необходимы дальнейшее изучение и профилактика фиброза ПЖ в результате воспаления, поскольку этот процесс является одним из основных факторов в патогенезе развития нарушений мочеиспускания (СНМП). Ряд исследований доказал, что избыточное отложение коллагена и фиброз в ПЖ нарушают функцию уретры у мужчин и приводят к появлению СНМП. Исследование J.Ма и соавт. (2012 г.) продемонстрировало, что ткань биоптатов ПЖ мужчин с умеренными/выраженными СНМП имеет большую механическую ригидность и значительно более высокое содержание коллагена, чем у мужчин с отсутствием или легкими СНМП [21]. В дальнейшем F.Cantiello и соавт. (2013 г.) показали более высокое содержание коллагена в ткани ПЖ при ее воспалении по сравнению с контрольной группой [22].

Бактериальное воспаление в ПЖ связано с усиленным синтезом коллагена, что подтверждается повышением экспрессии его генов и определением содержания введенного радиоактивно меченного $[^3\text{H}]\text{-hydroxyproline}$ [23]. L.Wong и соавт. (2015 г.) в эксперименте показали, что повышение содержания $[^3\text{H}]\text{-hydroxyproline}$ в инфицированной ПЖ наблюдается через 1 день после последнего определения. Это отражает синтез коллагена *de novo*. Коллаген, синтезированный в инфицированной *E. coli* ПЖ, имеет период полураспада 13,7 дня, таким образом, он является относительно менее стабильным и имеет тенденцию к быстрой трансформации. Разрешение хронического бактериального воспаления в простате на фоне антибактериальной терапии приводит к снижению содержания $[^3\text{H}]\text{-hydroxyproline}$, однако этот показатель не полностью достигает исходного уровня. Депонирование коллагена, индуцированное хроническим бактериальным воспалением в ПЖ, частично регрессирует после купирования воспалительного процесса. Развитие фиброза в результате чрезмерного депонирования коллагена традиционно рассматривается как прогрессирующее, необратимое состояние и терминальная стадия воспалительного заболевания; однако экспериментальными и клиническими исследованиями была доказана потенциальная возможность регресса фиброзного процесса при устранении причины заболевания и ферментативного воздействия на этот процесс с помощью коллагеназ, способствующих деградации коллагена [24]. Эти данные подтверждают необходимость обоснованного комплексного подхода к лечению бактериального простатита и профилактике фиброза в ПЖ у мужчин.

Известно, что склеротический, т.е. продуктивный, процесс в соединительной ткани чаще всего является следствием иммунного воспаления по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа. Одним из ключевых звеньев в формировании продуктивного процесса воспаления в соединительной ткани является стимуляция функции фибробластов макрофагальными цитокинами. Следовательно, очевидно, что для лечения склеротического процесса в ПЖ необходимо комплексное воздействие как на сформировавшуюся соединительную ткань, так и на иммуновоспалительный процесс, вызывающий ее формирование.

Недостаточное проникновение препаратов в ПЖ, очаг воспаления у больных ХП отрицательно сказывается на

результатах лечения. Причины этого феномена связывают с персистенцией экссудативной и пролиферативной фаз воспаления, что ведет к гиперплазии соединительной ткани на фоне склерозирования. Пролиферация соединительной ткани при ХП ограничивает доступ лекарственных препаратов к тканям ПЖ. Попытка организма изолировать очаг воспаления становится препятствием на пути проникновения лекарственных средств туда, где они больше всего нужны.

Предпринимались попытки подавлять воспаление и задерживать развитие рубцов глюкокортикоидами, а размягчать очаги склероза с помощью энзимотерапии. Но применение глюкокортикоидов чревато развитием тяжелых осложнений. Ферментные же препараты не просто доставить в очаг воспаления и обеспечить там стабильность их энзиматической активности. Так, казалось бы, патогенетическая терапия классическими препаратами гиалуронидазы (Лидаза, Ронидаза, Гиалидаза и т.д.) оказалась малоэффективной по причине быстрой инактивации их действия лишь на завершающих стадиях образования соединительной ткани. Проблема эффективного воздействия на фиброзный процесс лежит на пути стабилизации фермента гиалуронидазы и подавления синтеза макрофагами фибробласт-стимулирующих факторов (цитокинов) при их высоком уровне в организме.

Результаты исследований

Более 10 лет в клинической практике в России с целью профилактики и лечения фиброза разной локализации успешно применяется отечественный комплексный лекарственный препарат Лонгидаза® (ООО «НПО ПетроваксФарм»), представляющий собой конъюгат гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем (активированным производным азоксимера бромид – N-оксидом полиэтиленпиперазина). Лонгидаза® – комплексное лекарственное средство, обладающее ферментативной (гиалуронидазной) активностью пролонгированного действия. Лонгидаза® обладает всем спектром фармакологических свойств, присущих лекарственным средствам с гиалуронидазной активностью, но терапевтический эффект Лонгидазы как ферментного препарата значительно выше благодаря пролонгированному действию, стабилизации фермента, повышению устойчивости к действию ингибиторов, наличию других фармакологических свойств, введенных в препарат носителем: хелатирующих, антирадикальных, иммуномодулирующих, противовоспалительных. Всемирная организация здравоохранения в 2015 г. присвоила препарату Лонгидаза® международное непатентованное наименование, Лонгидаза® зарегистрирована под МНН бовгиалуронидазаазоксимер (bovhyaluronidase-azoximer) [29].

В 2004–2005 гг. в урологической клинике ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова» Минздрава России было проведено слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование по оценке безопасности, переносимости и эффективности препарата Лонгидаза® (Лонгидаза® лиофилизат) в комплексной терапии больных ХП (II фаза) [25].

В исследование препарата Лонгидаза® лиофилизат были включены 56 больных хроническим неспецифическим простатитом, которые были разделены случайным обра-

зом на 2 группы, сопоставимые по основным прогностическим признакам: основная и контрольная. Возраст пациентов составлял от 19 до 48 лет (средний возраст 38,4 года). Основная группа: 28 пациентов (6 пациентов с ХБП – категория II и 22 пациента с хроническим абактериальным простатитом – категория IIIA), получавших Лонгидазу 3000 МЕ для инъекций. Лечение препаратом Лонгидаза® 3000 МЕ в основной группе больных продолжалось в течение 50 дней (одна инъекция внутримышечно в 2 мл 0,5% раствора новокаина через 5 дней, №10). Контрольная группа: 28 пациентов, получавших стандартную терапию. Все пациенты получали сопутствующую (стандартную) терапию в соответствии тяжестью основного заболевания (в том числе антимикробную). Пациенты, участвующие в исследовании, не получали других ферментных и иммуномодулирующих препаратов.

Оценка эффективности лечения проводилась в соответствии с положительной динамикой клинических и лабораторных показателей, параметров иммунного статуса больных, а также ультрасонографической картины. Для оценки динамики клинической картины была применена шкала суммарной оценки симптомов ХП (О.Б.Лоран, А.С.Сегал, 2001) [26]. В результате лечения наблюдалась существенная положительная динамика среднего суммарного индекса симптоматики и индекса качества жизни у пациентов основной группы: балл клинического индекса ХП (КИХП) уменьшился в основной группе на 25 баллов, в контрольной группе это уменьшение составило 14 баллов. Индекс симптомов ХП в основной группе уменьшился на 18 баллов, при стандартной терапии – на 10 баллов. Отмечено достоверное повышение показателя фагоцитарной активности в основной группе, снижение содержания иммуноглобулина М по сравнению с показателями до лечения. Количество лейкоцитов в секрете уменьшилось в основной группе с $1,8 \pm 0,5$ до $0,9 \pm 0,7$ млн/мл, в контрольной – с $1,7 \pm 0,6$ до $1,3 \pm 0,5$ млн/мл. Эффективность лечения в группе, получавшей Лонгидазу, в зависимости от активности воспалительного процесса составила от 76 до 84% (82,1%), а в контрольной группе – 71,4% (см. таблицу). При применении препарата не отмечено местных и общих побочных, а также аллергических реакций. Препарат Лонгидаза® повышает эффективность комплексной терапии больных ХП (в сочетании с антибиотиками или после устранения микробного агента) и абактериальном простатите с целью достижения регресса воспалительных изменений, оказывая положительное влияние на клинко-лабораторные, иммунологические и ультрасонографические показатели [27].

В.П.Авдошин и соавт. (2008 г.) провели сравнительное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование по применению препарата Лонгидаза® суппозитории у больных ХП [28]. Основная группа (n=25) получала помимо стандартной терапии препарат Лонгидаза® 3000 МЕ в виде ректальных свечей в количестве 20 свечей на курс (по 1 свече через день №10, затем по 1 свече через 2 дня №10), который составил 49 дней. Наблюдалось уменьшение КИХП с 27 ± 9 до 13 ± 6 в основной группе в сравнении с уменьшением КИХП с 25 ± 8 до 19 ± 6 в группе сравнения. В группе, получавшей антисклеротическую терапию, отмечалось уменьшение фиброза ПЖ, обогащение сосудистого ри-

Показатели эффективности препарата Лонгидаза® у пациентов с ХП

Показатель	Основная группа (n=28). Стандартная терапия + Лонгидаза® внутримышечно	Группа сравнения (n=28). Стандартная терапия + плацебо
КИХП до лечения/после лечения	33/8	31/17
Эффективность, %	82,1	71,4
Отсутствие эффекта, %	17,8	28,5
Отличный и хороший результат, %	57	32

сунка (сосудистая плотность до лечения – $0,92 \pm 0,03 \text{ см}^2$, после – $1,49 \pm 0,04 \text{ см}^2$), повышение скорости потока крови в сосудах ПЖ по данным доплерографического ультразвукового исследования (средняя линейная скорость до лечения – $5,87 \pm 0,41 \text{ см/с}$, после – $7,21 \pm 0,43 \text{ см/с}$).

Достижимый эффект применения препарата в комплексном лечении ХП можно связать с противовоспалительной активностью Лонгидазы на всех этапах гиперплазии соединительной ткани и формирования рубца, а также облегчением проникновения антибактериальных средств в пораженную ткань.

Использование препарата Лонгидазы® на фоне стандартной терапии достоверно способствует исчезновению или уменьшению симптомов заболевания, регрессии воспалительно-пролиферативных изменений в ПЖ и снижает частоту рецидивов ХП. С учетом современного понимания патогенеза и патоморфологии ХП целесообразно применять Лонгидазу не только в терапии этого заболевания, но и с целью профилактики фиброзных изменений в ПЖ.

Глобальное увеличение уровня резистентности уропатогенов к антибактериальным препаратам представляет серьезную проблему в лечении ИМП и бактериального простатита, что требует поиска альтернативных стратегий и новых подходов в целях повышения эффективности терапии и профилактики осложнений. Только применение антибиотиков не способно воздействовать на все патофизиологические звенья развития воспаления, важную роль в будущем будет играть дальнейшее изучение биологических систем, взаимодействия микро- и макроорганизмов.

Литература/References

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2014 году. Статистические материалы. Часть II, III. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. / *Zabolevaemost' vzroslogo naseleniia Rossii v 2014 godu. Statisticheskie materialy. Chast' II, III. FGBU «Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdoravookhraneniia» Minzdrava Rossii.* [in Russian]
2. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CI et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int* 2009; 104: 352–60.
3. Krieger JN, Lee SW, Jeon J et al. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31 (Suppl. 1): S85–S90.
4. Лоран О.Б., Пушкар Д.Ю., Сегал А.С., Юдовский С.О. Наше понимание хронического простатита. *Фарматека*. 2002; 10: 69–75. / *Loran O.B., Pushkar D.Iu., Segal A.S., Iudovskii S.O. Nashe ponimanie khronicheskogo prostatita. Farmateka*. 2002; 10: 69–75. [in Russian]
5. Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 (Suppl 2): 89–93.
6. Millan-Rodriguez F, Palou J, Bujons-Tur A et al. Acute bacterial prostatitis: twodifferent sub-categories according to a previous manipulation of the lower urinary tract. *World J Urol* 2006; 24: 45–50.
7. Yoon BI, Kim S, Han DS et al. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? *J Infect Chemother* 2012; 18: 444–50.
8. Center MM et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012; 61: 1079.
9. Loeb S et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013; 64: 876.
10. Зайцев А.В., Раснер П.И., Говоров А.В., Курджиев М.А. Современный взгляд на антибактериальную профилактику при трансректальной биопсии предстательной железы в условиях роста резистентности микрофлоры. Эффективная фармакотерапия. 2011; 1: 30–4. / *Zaitsev A.V., Rasner P.I., Govorov A.V., Kurdzhiev M.A. Sovremennyy vzglad na antibakterial'nuiu profilaktiku pri transrektal'noi biopsii predstatel'noi zhelezy v usloviakh rosta rezistentnosti mikroflory. Effektivnaia farmakoterapiia*. 2011; 1: 30–4. [in Russian]
11. Nam RK, Saskin R, Lee Y et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2010; 183: 963–8.
12. Loeb S, Carter HB, Berndt SI et al. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol* 2011; 186: 1830–4.
13. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X et al. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol* 2012; 61: 1110–4.
14. Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol* 2013; 63: 521–7.
15. Steensels D, Slabbaert K, De Wever L et al. Fluoroquinolone-resistant *E. coli* in intestinal flora of patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: should we reassess our practices for antibiotic prophylaxis? *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 575–81.
16. Cai T, Tiscione D, Malossini G et al. Antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: Fosfomycin trometamol is an attractive strategy. *Poster 267, EAU16, Munich*.
17. Wagenlehner F et al. Urinary tract infections in men. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27: 97–101.
18. Perletti G, Marras E, Wagenlehner FM, Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD009071.
19. Thurmond P, Jing-Hua Yang, Yedan Li et al. Structural modifications of the prostate in hypoxia, oxidative stress, and chronic ischemia. *Korean J Urol* 2015; 56 (3): 187–96. doi: 10.4111/kju.2015.56.3.187.
20. Кудрявцев Ю.В., Чумаков А.М. Морфологические изменения в предстательной железе при хроническом простатите. Материалы конференции «Современные аспекты диагностики и лечения хронического простатита». Курск, 2000; с. 81–2. / *Kudriavtsev Iu.V., Chumakov A.M. Morfologicheskie izmeneniia v predstatel'noi zheleze pri khronicheskom prostatite. Materialy konferentsii «Sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniia khronicheskogo prostatita».* Kursk, 2000; s. 81–2. [in Russian]
21. Ma J, Gharaee-Kermani M, Kunju L et al. Prostatic fibrosis is associated with lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2012; 188 (4): 1375–81.
22. Cantiello F, Cicione A, Salonia A et al. Periurethral fibrosis secondary to prostatic inflammation causing lower urinary tract symptoms: a prospective cohort study. *Urology* 2013; 81 (5): 1018–23.
23. Wong L, Hutson PR, Bushman W. Prostatic Inflammation Induces Fibrosis in a Mouse Model of Chronic Bacterial Infection. *PLoS One* 2014; 9 (6): e100770.
24. Wong L, Hutson PR, Bushman W. Resolution of chronic bacterial-induced prostatic inflammation reverses established fibrosis. *Prostate* 2015; 75 (1): 23–32. doi: 10.1002/pros.22886.
25. Пушкар Д.Ю., Зайцев А.В., Сегал А.С. Лонгидаз в лечении хронического простатита. *Урология*. 2006; 6: 26–8. / *Pushkar D.Iu., Zaitsev A.B., Segal A.C. Longidaza v lechenii khronicheskogo prostatita. Urologiia*. 2006; 6: 26–8. [in Russian]
26. Лоран О.Б., Сегал А.С. Система комплексной оценки симптомов хронического простатита (COC-ХП). *Урология*. 2001; 5. / *Loran O.B., Segal A.S. Urologiia*. 2001; 5. Sistema kompleksnoi otsenki simptomov khronicheskogo prostatita (SOS-KhP). [in Russian]
27. Ходырева Л.А., Дударева А.А., Карпов В.К. Лонгидаз в комплексной терапии хронического простатита. Эффективная фармакотерапия. *Урология и нефрология*. 2014; 32 (3): 24–7. / *Khodyreva L.A., Dudareva A.A., Karpov V.K. Longidaza v kompleksnoi terapii khronicheskogo prostatita. Effektivnaia farmakoterapiia. Urologiia i nefrologiia*. 2014; 32 (3): 24–7. [in Russian]
28. Авдошин В.П., Андриухин М.И., Михайликов Т.Г. Опыт применения ферментной терапии в комплексном лечении хронического простатита. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (4): 114–7. / *Avdoshin V.P., Andriukhin M.I., Mikhailikov T.G. Opyt primeneniia fermentnoi terapii v kompleksnom lechenii khronicheskogo prostatita. Consilium Medicum*. 2008; 10 (4): 114–7. [in Russian]
29. WHO Drug Information 2015; 29: 3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зайцев Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: msmsu@msmsu.ru

Пушкар Дмитрий Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: msmsu@msmsu.ru

Ходырева Любовь Алексеевна – д-р мед. наук, зав. отд. ГБУ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента. E-mail: niiozmm@zdrav.mos.ru

Дударева Анна Анатольевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ГБУ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента. E-mail: niiozmm@zdrav.mos.ru

Рациональное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы: эффективность длительной терапии дутастеридом

В.Н.Ткачук[✉], С.Ю.Боровец, И.Н.Ткачук, М.М.Изиев

ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

В статье приведены данные о результатах лечения 311 больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы дутастеридом. Длительность приема этого препарата была различной: от 6 до 48 мес. Оказалось, что для достижения стойкого клинического эффекта длительность лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы этим препаратом должна быть не менее 48 мес.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, медикаментозное лечение, дутастерид.

[✉]iakorneyev@yandex.ru

Для цитирования: Ткачук В.Н., Боровец С.Ю., Ткачук И.Н., Изиев М.М. Рациональное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы: эффективность длительной терапии дутастеридом. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 19–21.

Rational treatment of benign prostatic hyperplasia: efficacy of long-term treatment with dutasteride

V.N.Tkachuk[✉], S.Yu.Borovets, I.N.Tkachuk, M.M.Iziev

I.M.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8

The article shows the results of treatment of 311 patients with benign prostatic hyperplasia with dutasteride. Duration of the drug intake has ranged from 6 to 48 months. It turned out that in order to achieve a stable clinical effect duration of treatment of benign prostatic hyperplasia with this drug should not be less than 48 months.

Key words: benign prostatic hyperplasia, medication, dutasteride.

[✉]iakorneyev@yandex.ru

For citation: Tkachuk V.N., Borovets S.Yu., Tkachuk I.N., Iziev M.M. Rational treatment of benign prostatic hyperplasia: efficacy of long-term treatment with dutasteride. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 19–21.

Высокая распространенность доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) у мужчин среднего и пожилого возраста определяет актуальность проблемы лечения этой болезни. Неудовлетворенность результатами оперативного лечения пациентов с ДГПЖ привела к разработке в последние 25 лет принципов медикаментозной терапии данного заболевания [1, 2]. В последние годы предложены десятки препаратов для лечения больных, страдающих ДГПЖ. По данным литературы, около 85–90% больных с этим заболеванием в настоящее время подвергаются медикаментозному лечению [3, 4].

Доказано, что медикаментозная терапия больных ДГПЖ может быть эффективной лишь тогда, когда она патогенетически обоснована [5, 6]. Авторы считают, что медикаментозное лечение больных ДГПЖ должно отвечать следующим условиям:

- 1) замедлять рост эпителиального и стромального компонентов предстательной железы (ПЖ), воздействуя на патогенез этой болезни, а затем и прекращать рост этой ткани;
- 2) уменьшать объем ПЖ;
- 3) улучшать состояние пациентов при уменьшении симптомов болезни.

Среди разных групп препаратов, применяемых у больных ДГПЖ, этими условиями обладают только ингибиторы 5 α -редуктазы.

В настоящее время дигидротестостерону отводится основная роль в регуляции роста ПЖ [2]. При этом известно, что превращение тестостерона в дигидротестостерон происходит под воздействием фермента 5 α -редуктазы. С учетом ведущей роли фермента 5 α -редуктазы в патогенезе ДГПЖ с 1992 г. для лечения этой болезни стали применять ингибитор 5 α -редуктазы 2-го типа финастерид.

В 2005 г. в России был зарегистрирован и разрешен для лечения больных ДГПЖ новый препарат этого класса – дутастерид компании Glaxo Smith Kline (Великобритания), который обладает способностью ингибировать 5 α -редуктазу не только 2-го, но и 1-го типа.

Эффективность дутастерида у больных ДГПЖ была доказана в работах отечественных и зарубежных авторов [4–9]. Если оптимальная суточная доза дутастерида (0,5 мг) дискуссионна, то длительность курса лечения этим препаратом не уточнена. Одни авторы рекомендуют ограничивать длительность лечения больных ДГПЖ дутастеридом 3 мес, другие – принимать дутастерид как минимум 6 мес, третьи – 12 мес, четвертые – 24 мес, пятые – 48 мес. Эти данные опубликованы ранее в нашей работе [5] и приведены в табл. 1. Не определены оптимальные сроки лечения больных ДГПЖ дутастеридом и в опубликованном в 2015 г. Guidelines Европейской ассоциации урологов [2].

К сожалению, совершенно не изучены и отдаленные результаты терапии больных ДГПЖ дутастеридом в зависимости от длительности приема этого препарата, тогда как эти данные позволили бы уточнить оптимальные сроки лечения.

Целью данного исследования была оценка эффективности лечения больных ДГПЖ дутастеридом в зависимости от длительности проведенного курса терапии с учетом отдаленных результатов лечения.

Пациенты и методы

В исследование включены данные обследования и результаты лечения дутастеридом 311 больных ДГПЖ, которые в 2007–2014 гг. находились под наблюдением урологической клиники Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова. Больные получали дутастерид 1 раз

Таблица 1. Длительность лечения больных ДГПЖ дутастеридом (по данным литературы)		
Длительность приема дутастерида, мес	Авторы	Публикация работы, год
3	В.М.Попков и соавт.	2014
6	М.И.Петричко и соавт.	2012
	А.А.Волков	2013
	R.Clark и соавт.	2004
12	J.Parsons и соавт.	2012
	W.Rim	2014
24	Г.И.Спивак и соавт.	2012
	G.Andriola	2010
	T.Park и соавт.	2014
48	F.Debruy и соавт.	2004
	P.Toren и соавт.	2013

в сутки по 0,5 мг. В зависимости от длительности приема дутастерида больные были разделены на 4 группы. У 28 (9,0%) больных 1-й группы курс лечения продолжался в течение 6 мес, у 93 (29,9%) больных 2-й – в течение 12 мес, у 109 (35,1%) больных 3-й – в течение 24 мес, а у 81 (26,0%) больного 4-й – в течение 48 мес непрерывно. Других препаратов для лечения ДГПЖ больные всех 4 групп в процессе лечения дутастеридом не получали. Пациенты были обследованы многократно: перед назначением дутастерида, в процессе приема этого препарата и после завершения курса лечения в течение 3 лет для изучения отдаленных результатов проведенной терапии.

Средний возраст пациентов перед назначением дутастерида составил $63,5 \pm 4,4$ года (от 52 до 80 лет), средний показатель качества жизни (QoL) – $4,2 \pm 0,6$ балла (от 2 до 5 баллов). Сумма баллов симптоматики заболевания по Международной шкале IPSS в среднем составила $13,4 \pm 3,6$ балла, что соответствовало умеренной симптоматике болезни. При этом индекс обструктивной симптоматики болезни был равным $10,3 \pm 2,4$ балла, а ирритативной симптоматики – $3,1 \pm 1,2$, т.е. у всех больных преобладала обструктивная симптоматика заболевания. В исследование не были включены больные с выраженной ирритативной симптоматикой болезни, нуждающиеся в комбинированном применении ингибитора 5 α -редуктазы дутастерида и блокаторов α_1 -адренорецепторов.

Объем ПЖ по данным трансректальной ультрасонографии перед назначением дутастерида в среднем составил $56,5 \pm 9,9$ см³ (от 44 до 70 см³), в том числе у больных

1-й группы – $54,8 \pm 6,3$ см³, 2-й – $55,9 \pm 8,9$ см³, 3-й – $57,0 \pm 8,7$ см³, 4-й – $56,4 \pm 9,3$ см³. Максимальная скорость потока мочи при урофлоуметрии была равной $8,9 \pm 0,8$ мл/с (от 7 до 12 мл/с).

Симптоматика заболевания перед началом приема дутастерида у больных всех 4 групп была аналогичной, без статистически достоверных различий.

Оценку эффективности лечения больных ДГПЖ дутастеридом проводили в соответствии с критериями, рекомендованными Международным консультативным комитетом по ДГПЖ (Париж, 1997).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием специализированного пакета прикладных программ Statistica v6.0 Stat-Soft inc (США). Для сравнения количественных данных использовали И-тест Манна–Уитни, а для сравнения качественных данных – критерий Фишера. Достоверность различий определяли при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Положительный эффект после завершения курса приема дутастерида был отмечен у больных ДГПЖ всех 4 групп, но частота улучшения клинических симптомов заболевания и степень их выраженности были различными. Лучшие результаты лечения имели место у больных 4-й группы, получающих дутастерид в течение 48 мес (табл. 2).

Суммарный балл симптоматики по Международной шкале IPSS у больных 1-й группы снизился только на 2,6 балла, с $13,4 \pm 3,6$ до $10,8 \pm 3,0$ балла ($p = 0,02$), а объем ПЖ уменьшился лишь на 1,9 см³ (с $54,8 \pm 6,3$ до $52,9 \pm 8,8$ см³); $p = 0,01$.

У больных 2-й группы, которые получали дутастерид в течение 12 мес, было отмечено более значительное и статистически достоверное улучшение клинического течения заболевания. Суммарный балл симптоматики по шкале IPSS у больных этой группы снизился на 5,5 балла, с 13,2 до 7,2 балла ($p < 0,05$), а объем ПЖ уменьшился на 8,7 см³ (с $55,9 \pm 8,9$ до $47,2 \pm 6,2$ см³); $p < 0,05$.

Еще более существенное улучшение клинических симптомов ДГПЖ было выявлено у больных 3-й группы, получающих дутастерид в течение 24 мес. У больных этой группы суммарный балл симптоматики по шкале IPSS к концу лечения снизился на 8,2 балла, с $13,1 \pm 2,7$ до $4,9 \pm 1,8$ балла ($p < 0,01$), а объем ПЖ уменьшился на 12,1 см³ (с $57,0 \pm 8,7$ до $44,9 \pm 6,6$ см³); $p < 0,01$.

Однако у больных 4-й группы, получающих дутастерид в течение 48 мес, результаты лечения были еще лучше. Так, суммарный балл симптоматики у них к концу лечения снизился на 10,2 балла, с $13,3 \pm 3,0$ до $3,1 \pm 0,9$ балла ($p < 0,001$), а объем ПЖ уменьшился на 16,5 см³ (с $56,4 \pm 8,3$ до $39,9 \pm 4,1$ см³); $p < 0,001$.

Таблица 2. Непосредственные результаты лечения больных ДГПЖ дутастеридом в зависимости от длительности курса лечения (M $\pm$ m)								
Критерии оценки эффективности лечения	Группы больных							
	1-я (n=28)		2-я (n=93)		3-я (n=109)		4-я (n=81)	
	исходные данные	через 6 мес лечения	исходные данные	через 12 мес лечения	исходные данные	через 24 мес лечения	исходные данные	через 48 мес лечения
IPSS, баллы	$13,4 \pm 3,6$	$10,8 \pm 3,0$	$13,2 \pm 2,8$	$7,7 \pm 2,5$	$13,1 \pm 2,7$	$4,9 \pm 1,8$	$13,3 \pm 3,0$	$3,1 \pm 0,9$
QoL, баллы	$4,1 \pm 0,7$	$3,5 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,6$	$4,3 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,2$
Объем ПЖ, см ³	$54,8 \pm 6,3$	$52,9 \pm 8,8$	$55,9 \pm 8,9$	$47,2 \pm 6,2$	$57,0 \pm 8,7$	$44,9 \pm 6,6$	$56,4 \pm 8,3$	$39,9 \pm 4,1$
Количество остаточной мочи, мл	$74,3 \pm 10,1$	$59,8 \pm 16,6$	$74,8 \pm 25,0$	$40,2 \pm 10,4$	$77,2 \pm 20,7$	$27,7 \pm 8,1$	$76,9 \pm 18,6$	$20,4 \pm 5,4$
Qmax, мл/с	$9,2 \pm 1,0$	$11,0 \pm 0,9$	$9,0 \pm 0,7$	$13,1 \pm 0,5$	$8,9 \pm 0,9$	$14,2 \pm 0,7$	$8,8 \pm 0,8$	$16,7 \pm 0,5$
Уровень ПСА, нг/мл	$2,9 \pm 0,9$	$1,9 \pm 0,7$	$3,1 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,3$	$0,3 \pm 0,1$

Примечание. Qmax – максимальная объемная скорость потока мочи, ПСА – простат-специфический антиген.

При изучении отдаленных результатов лечения ДГПЖ дутастеридом в зависимости от длительности приема препарата оказалось, что у больных 1-й группы при контрольном обследовании через 12 мес показатели клинического течения заболевания оставались стабильными только у 19 (67,8%) из 28 больных, а через 36 мес – лишь у 15 (53,6%). У больных 2-й группы через 12 мес после завершения лечения показатели клинического течения заболевания оставались стабильными у 82 (88,2%) из 93 больных, а через 36 мес – у 80 (86,0%). У больных 3-й группы через 12 мес после окончания лечения показатели клинического течения заболевания оставались стабильными у 100 (91,7%) из 109 больных, а через 36 мес – у 98 (89,9%). Однако у больных 4-й группы, получающих дутастерид непрерывно в течение 48 мес, показатели клинического течения заболевания оставались стабильными и через 12 мес, и через 36 мес после завершения лечения у 80 (98,8%) из 81 больного этой группы. У больных 4-й группы суммарный балл симптоматики по Международной шкале IPSS к концу лечения снизился на 76,7% (с $13,3 \pm 3,0$ до $3,1 \pm 0,9$ балла) и оставался на этом же уровне и через 12 мес ($3,0 \pm 0,5$ балла), и через 36 мес ($2,9 \pm 0,6$ балла). Объем ПЖ у больных 4-й группы к концу лечения уменьшился на 29,3% (с $56,4 \pm 8,3$ до $39,9 \pm 4,1$ см³) и держался на этом уровне и через 12 мес после завершения лечения ($38,7 \pm 3,6$ см³), и через 36 мес ($38,9 \pm 3,9$ см³).

Эти данные позволяют заключить, что для достижения стабильного лечебного эффекта следует назначать дутастерид больным ДГПЖ не менее 48 мес непрерывно.

Литература/References

1. Ткачук В.Н. Медикаментозное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Медицина для всех. М., 2009; 1–128. / Tkachuk V.N. Medikamentoznoe lechenie dobrokachestvennoi giperplazii predstatelnoi zhelezy, Medicina dla vseh, M., 2009; 1–128. [in Russian]
2. Gravas S, Bach T, Bachmann A et al. Guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. Benign prostatic obstruction. European Association of Urology. Guidelines 2015; 3: 1–61.
3. Han L. Association of physician speciality and medical therapy for BPH. Med Care 2014; 52 (2): 128–36.
4. Cindolo L. Efficacy and safety of dutasteride for the treatment of BPH. World J Urol 2015; 33 (3): 441–2.
5. Ткачук В.Н., Изиев М.М. Оценка эффективности и безопасности длительной терапии дутастеридом больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Нефрология. 2016; 20 (1): 63–8. / Tkachuk V.N., Iziyev M.M. Evaluation of the efficacy and safety of long-term therapy with dutasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. Nephrology 2016; 20 (1): 63–8. [in Russian]
6. Roehrlöen C. The effects of combinatia therapy with dutasteride and tamsulasin in men with BPH: 4-year results from the combat study. Eur Urol 2010; 57 (1): 123–31.
7. Debruyne F, Barkin J, van Erps P et al. ARIA – 3001, ARIA – 3002 study investigators. Efficacy and safety of long term treatment with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride in men with BPH. Eur Urol 2004; 46: 488–94.
8. Park T, Choi J. Efficacy and safety of dutasteride for the treatment of BPH. World J Urol 2014; 32 (4): 1093–105.
9. Toren P, Margel D, Zlotta A et al. Effect of dutasteride on clinical progression of BPH. Br Med J 2013; 346: 2109–12.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ткачук Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. E-mail: iakorneyev@yandex.ru

Боровец Сергей Юрьевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. каф. урологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Ткачук Илья Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. урологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Изиев Мурат Магомедханович – аспирант каф. урологии ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

Эффективность сперматопротективной терапии на основе Селцинк плюс у больных туберкулезом предстательной железы

Е.В.Кульчаверья^{1,2}, А.В.Осадчий¹

¹ФГБУ Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России. 630040, Россия, Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а;

²ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России. 630091, Россия, Новосибирск, Красный пр-т, д. 52

Введение. Туберкулез половых органов приводит к нарушению репродуктивной функции. Учитывая, что у 77% мужчин, умерших от туберкулеза всех локализаций, при аутопсии был диагностирован туберкулез предстательной железы (ПЖ), актуальность проблемы высока.

Цель исследования – разработать и апробировать способ восстановления/сохранения фертильности больных туберкулезом ПЖ и оценить его эффективность.

Материал и методы. Проведено открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование, в которое были включены 72 больных туберкулезом ПЖ. Пациенты основной группы (n=49) получали стандартное противотуберкулезное лечение в комплексе с патогенетической сперматопротективной терапией, включавшей Селцинк плюс и хорионический гонадотропин. В группе сравнения (n=23) мужчины получали только этиотропное противотуберкулезное лечение.

Результаты. Противотуберкулезная химиотерапия оказала негативное влияние на эякулят: 2-месячный прием препаратов в группе сравнения обусловил уменьшение числа сперматозоидов на 23,9%, числа активно подвижных форм сперматозоидов – на 10,6%, числа нормальных спермиев – на 32,3%. Проведение патогенетической сперматопротективной терапии способствовало увеличению числа сперматозоидов на 47,8%, числа активно подвижных форм сперматозоидов (суммарно группы А и В) – на 40,5%, количества нормальных форм спермиев – на 41,9%.

Выводы. Сперматопротективная терапия, включающая Селцинк плюс и хорионический гонадотропин, позволяет достоверно повысить фертильность эякулята. Необходим длительный прием препаратов для предотвращения негативных последствий туберкулезного воспаления и противотуберкулезной терапии в отношении сперматогенеза.

Ключевые слова: туберкулез предстательной железы, химиотерапия, селен, цинк, Селцинк, бесплодие, спермограмма, эякулят, урогенитальный туберкулез, противотуберкулезная терапия, простатит, патогенетическая терапия.

✉urotub@yandex.ru

Для цитирования: Кульчаверья Е.В., Осадчий А.В. Эффективность сперматопротективной терапии на основе Селцинк плюс у больных туберкулезом предстательной железы. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 22–26.

The effectiveness of therapy based on sperm-protective Selzink plus in patients with tuberculosis of the prostate

E.V.Kulchavenya^{1,2}, A.V.Osadchiy¹

¹Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Health of the Russian Federation. 630040, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Okhotskaia, d. 81a;

²Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasnyi pr-t, d. 52

Introduction. Tuberculosis of genitals leads to disruption of reproductive function. Given that 77% of men who died of tuberculosis in all locations, tuberculosis of the prostate (PT) was diagnosed at autopsy, the problem of high relevance. The purpose of research is to develop and test a way to restore/preserve fertility patients with pancreatic tuberculosis and to evaluate its effectiveness.

Material and methods. An open, prospective, comparative, randomized study in which 72 patients with pancreatic tuberculosis were included. Patients of the main group (n=49) received standard tuberculosis (TB) treatment in combination with pathogenetic spermoprotective therapy include Selzink plus and chorionic gonadotropin. The comparison group (n=23) received only men etiotropic TB treatment.

Results. Treatment for TB had a negative effect on the ejaculate 2-month administration of drugs in the comparison group led to a decrease in sperm count of 23.9%, the number of actively motile sperm forms – by 10.6%, the number of normal spermatozoa – by 32.3%. Carrying sperm-protective pathogenetic therapy helped to increase the number of sperm by 47.8%, the number of active mobile forms of spermatozoa (total of A and B) – by 40.5%, the number of normal sperm forms – by 41.9%.

Conclusions. Sperm-protective therapy including Selzink plus and human chorionic gonadotropin, allows to significantly increase the fertility of an ejaculate. We need long-term use of drugs to prevent the negative effects of tuberculous inflammation and TB treatment in respect of spermatogenesis.

Key words: tuberculosis of the prostate, chemotherapy, selenium, zinc, Selzink, infertility, semen, ejaculate, urogenital tuberculosis, anti-tuberculosis therapy, prostatitis, pathogenetic therapy.

✉urotub@yandex.ru

For citation: Kulchavenya E.V., Osadchiy A.V. The effectiveness of therapy based on sperm-protective Selzink plus in patients with tuberculosis of the prostate. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 22–26.

Введение

Несмотря на положительные тенденции в эпидемической ситуации по туберкулезу, заболеваемость урогенитальным туберкулезом остается высокой, и в ее структуре преобладают запущенные, осложненные формы [1, 2]. В работах как отечественных, так и зарубежных авторов приведены доказательства негативного влияния хронического простатита (ХП) и инфекций урогенитального тракта на качество эякулята [3, 4]. M.Ludwig и соавт. [5] полагают, что воспаление и инфекционное поражение мужских половых органов являются важными факторами развития инфертильности; туберкулезное воспаление по сути является гиперхроническим, что позволяет предполагать негативное влияние этого заболевания на фертильную функцию пациента.

Больные ХП, ассоциированным с хламидией и папилломавирусом, имеют значительно худшие показатели эякуля-

та, преимущественно в плане подвижности и морфологии спермиев. ХП, вызванный хламидиями, резко снижает фертильность мужчины [6]. Доказана более высокая агрессивность микрофлоры, выделенной из эякулята больных ХП [7].

От 5 до 12% бесплодных мужчин имеют в анамнезе инфекционно-воспалительные заболевания половой системы. Хронический инфекционно-воспалительный процесс приводит к ухудшению качества, количества, подвижности и морфологии спермиев; частота обструкции семявыносящих протоков достигает 50% [8].

ХП, особенно рецидивирующего течения, неблагоприятно влияет на репродуктивную функцию, поскольку негативным образом сказывается на вязкости эякулята, подвижности спермиев, их жизнеспособности [9]. Активность воспаления предстательной железы (ПЖ) выражается в повышении числа лейкоцитов в ее секрете и в эякуля-

те. Лейкоспермию (пиоспермию) констатируют при обнаружении в 1 мл эякулята 1 млн лейкоцитов и более при подсчете в камере Горяева при стандартной световой микроскопии. Когда пиоспермия является проявлением активного инфекционно-воспалительного процесса в мужских половых органах, исследователи единодушны в негативной оценке влияния повышенного числа лейкоцитов в эякуляте на подвижность и морфологию спермиев [10, 11].

Выявлена сильная корреляция между концентрацией лейкоцитов в семенной жидкости и нарушением параметров эякулята [12]. Бактериоспермия была обнаружена у 15%, а пиоспермия – у 19% субфертильных мужчин, причем пиоспермия достоверно чаще ассоциировалась со сниженной концентрацией спермиев, их подвижностью и нарушением морфологии [13]. Туберкулез ПЖ (ТПЖ) всегда сопровождается пиоспермией [3, 14].

Инфекционно-воспалительный процесс в ПЖ любой этиологии, особенно обусловленный *Mycobacterium tuberculosis*, неизбежно ведет к избыточному фиброзированию и хронизации воспаления. Эпителий ПЖ препятствует проникновению в паренхиму значительного числа антибиотиков, а склеротические процессы и сопряженное с ними нарушение микроциркуляции еще больше затрудняют лечение больных ХП [14, 15], которое требует приема не менее 4 препаратов сроком не менее 6 мес. Именно эти два момента обуславливают необходимость проведения патогенетической терапии больных ХП, особенно в случае развития осложнений, например бесплодия [16].

В патогенетической терапии больных ХП наибольшее применение нашли антиоксиданты и препараты, улучшающие микроциркуляцию, обеспечивающие противовоспалительный эффект.

В функционировании репродуктивной системы огромное значение имеет баланс микроэлементов, в первую очередь селена и цинка, а также достаточное насыщение организма витаминами А и Е. Селен входит в состав многих ферментов и гормонов, поддерживает активность гуморального и клеточного иммунитета, влияет на репродуктивную функцию; накапливается в паренхиме гонад. Недостаточное содержание в организме этого элемента вызывает бесплодие у мужчин, так как нарушает морфологию спермиев и снижает их подвижность. Был выявлен достоверно более низкий уровень селена в плазме крови и семенной плазме у инфертильных мужчин, коррелирующий с концентрацией сперматозоидов, их подвижностью и морфологией [17].

Как было отмечено выше, хроническое воспаление вызывает оксидативный стресс, который, в свою очередь, повреждает спермий. Карнитин, витамины А и Е, селен и цинк, будучи антиоксидантами, защищают их, что было продемонстрировано в экспериментах *in vitro* и в исследовании с участием пациентов [18]. Цинк – кофактор большой группы ферментов, необходимых для протекания метаболических процессов. Экзогенный дефицит цинка возникает при заболеваниях, сопровождающихся интенсивным размножением микроорганизмов, потребляющих цинк. *M. tuberculosis* персистирует преимущественно в фагосомах макрофагов, препятствуя их слиянию с лизосомами. Высказано предположение, что в немалой степени это обусловлено тем, что в процессе эволюции у *M. tuberculosis* сформировалась способность эффективно использовать питательные ресурсы эукариотических клеток, в том числе ионы металлов [19].

Прием пищевых добавок с цинком и селеном достоверно улучшил качество эякулята (подвижность и морфологию спермиев) [20, 21], повысил эффективность лечения больных ХП, особенно в отношении боли [4]. Недавние исследования подтвердили высоко достоверную корреляцию с дефицитом в пище витамина С, цинка, селена и ненасыщенных жирных кислот и низким качеством эякуля-

та [22]. В эксперименте на крысах показана тестикулозащитная функция селена при интоксикации солями серебра [23]. Комплекс сереноа репенс + селен + ликопин оказался достоверно более эффективным в восстановлении мочеиспускания у мужчин с доброкачественной гиперплазией ПЖ, чем монофитотерапия [24]. Селен играет важную роль в точной настройке иммунного ответа. Противовоспалительный эффект селена обусловлен модуляцией цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α , моноцитарный хемотаксический протеин 1 и интерлейкин-10) [25]. Показано гепатопротекторное действие селена, преимущественно за счет купирования оксидативного стресса [26]. В ряде стран обогащают селеном подсолнечное масло для повышения его антиоксидантных свойств [27]. Популяционное исследование в Китае обнаружило, что регулярный прием пищи, обогащенной селеном, снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [28]. Эпидемиологическое исследование свидетельствует, что прием селена и витамина Е снижает риск развития рака ПЖ [29]. Отмечен высокий эффект комплексной терапии с включением селена у больных ХП [30, 31]. Обнаружен дефицит хрома, цинка и селена у мальчиков-подростков с функциональной задержкой полового развития [32].

Накоплен определенный опыт применения комбинированного антиоксиданта Селцинк плюс (PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская республика). Препарат выпускают в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой. В 1 таблетке содержатся активные компоненты: цинк 7,2 мг, витамин С 180 мг, селен 40–60 мкг, витамин Е 31,5 мг, β -каротин 4,8 мг. А.И.Неймарк, И.И.Клепикова [33] применяли Селцинк плюс в двойной дозе в течение 3 мес у инфертильных мужчин и достигли хороших результатов.

А.В.Сивков и соавт. [34] провели открытое сравнительное плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности Селцинка плюс у больных хроническим неинфекционным простатитом с нарушением фертильности. По завершении месячного курса приема препарата авторы констатировали увеличение объема эякулята на 39% и числа сперматозоидов на 56%. Однако влияние Селцинка плюс на репродуктивную функцию больных ТПЖ изучено не было.

Материал и методы

С целью разработать и апробировать способ сохранения/восстановления фертильности больных ТПЖ и оценить его эффективность проведено открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование, в которое включили 72 больных ТПЖ, находившихся на лечении в ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России в 2011–2014 гг.

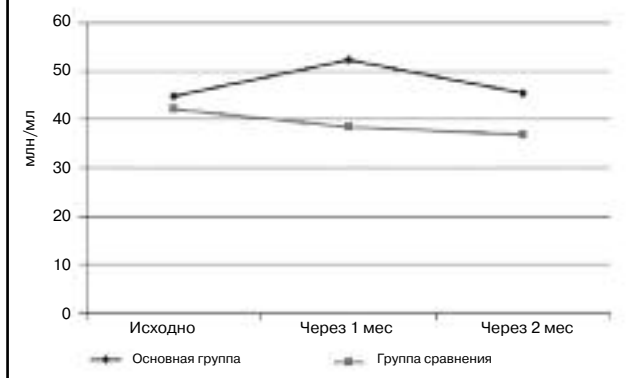
Критерии включения:

- возраст 20–60 лет;
- ТПЖ;
- возможность получения эякулята путем мастурбации;
- наличие патоспермии.

Критерии исключения:

- возраст младше 20 или старше 60 лет;
- сопутствующие онкологические заболевания;
- инфекции, передаваемые половым путем, в период проведения исследования;
- алкоголизм и наркомания;
- эндокринные заболевания, влияющие на уровень тестостерона (анорхизм, монорхизм, синдром Клайн-Фельтера, синдром Калмана, пангипопитуитаризм, гипотиреоз, опухоли гипофиза);
- лекарственно-обусловленное снижение секреции тестостерона (прием глюкокортикоидов, антиандрогенов, эстрогенов);
- сахарный диабет типа 1;

Рис. 1. Сравнение концентрации сперматозоидов в основной группе (n=49) и группе контроля (n=23).



- сопутствующие соматические и/или психические заболевания в стадии декомпенсации;
- ВИЧ-инфекция.

До начала терапии всем больным проводили стандартное обследование с целью установления диагноза, изучения эякулята и гормонального статуса. С помощью таблицы случайных чисел пациенты были распределены в 2 группы. Основную группу составили 49 человек, которые получали стандартное этиотропное противотуберкулезное лечение в комплексе с разработанной нами патогенетической сперматопротективной терапией (СПТ). В группу сравнения вошли 23 человека, получавшие только этиотропное противотуберкулезное лечение.

Противотуберкулезная терапия в обеих группах проводилась следующим образом. Интенсивная фаза включала в себя ежедневный прием изониазида 10 мг/кг + рифампицина 10 мг/кг + пиразинамида 25 мг/кг + пара-аминосалициловой кислоты 100 мг/кг + офлоксацина 800 мг в течение 1 мес. Затем офлоксацин отменяли и продолжали терапию 4 противотуберкулезными препаратами еще в течение 2 мес, после чего в фазу продолжения пациенты получали изониазид и рифампицин еще в течение 6 мес.

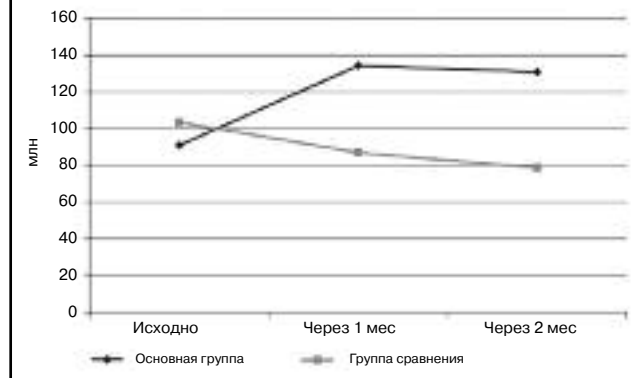
Рифампицин вводили в микроклизме с димексидом в следующей прописи: новокаин 0,5% 10 мл, рифампицин 0,6, димексид 2 мл. После самостоятельного утреннего стула пациент располагался на кушетке на левом боку с прижатыми к груди коленями, в задний проход осторожно вводили смазанный вазелином наконечник катетера, через который болюсно вводили лечебный коктейль. После процедуры пациенту предлагали полежать 20–30 мин. Послабляющего действия манипуляция не оказывала.

Пиразинамид, пара-аминосалициловую кислоту и офлоксацин пациенты принимали *per os* одновременно утром после завтрака, запивая большим количеством жидкости. Изониазид вводили внутривенно капельно в разведении на 100 мл физиологического раствора.

Всем пациентам основной группы дополнительно назначали патогенетическую СПТ, которая включала Селцинк плюс по 1 таблетке 2 раза в день и хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) в дозировке 1500 МЕ внутримышечно через 2 дня на 3-й в течение 1 мес. Патогенетическую СПТ назначали одновременно с началом химиотерапии. Через 1 мес патогенетическую СПТ завершали, после чего производили контрольные замеры показателей спермограммы. Дальнейшая химиотерапия проходила по описанной выше схеме, никакого патогенетического лечения пациенты в это время не получали. Через 1 мес вновь исследовали показатели эякулята для оценки отдаленных результатов.

У всех пациентов исследовали эякулят, полученный путем мастурбации, после 3-дневного воздержания, исходно, через 30 и 60 дней от начала химиотерапии, по стандартной методике.

Рис. 2. Сравнение количества сперматозоидов в основной группе (n=49) и группе контроля (n=23).



Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью пакетов статистических программ Microsoft Excel 2007 и Statistica for Windows 6.0. Определяли среднюю арифметическую ($\bar{x}$), отклонение от средней арифметической ($\bar{x}-\bar{x}$), далее рассчитывали среднеквадратическое отклонение (σ) и среднюю ошибку относительной величины (m). Для решения вопроса о случайности расхождений наблюдаемых средних (относительных) величин производили расчет средней ошибки разности двух средних. Полученные результаты представляли как среднее $\pm$ ошибка средней ($M \pm m$). Далее посредством сравнения средних значений двух выборочных совокупностей (M_1 и M_2) вычисляли *t*-критерий Стьюдента и определяли уровень значимости *p*. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

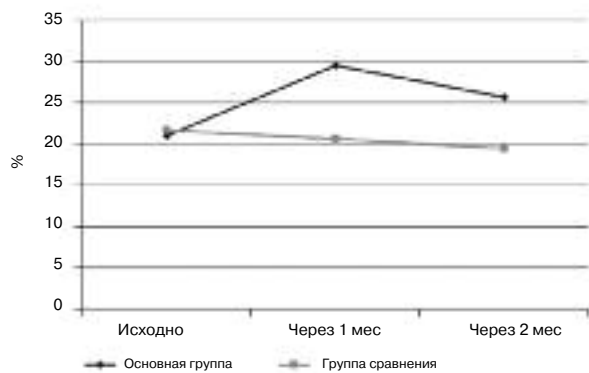
Исходно объем эякулята в основной группе колебался от 0,4 до 5,2 мл, составив в среднем 2,3 мл. Время разжижения составило 29,1 мин, вязкость – 4,9 см, pH колебалась от 6,9 до 8,9 (в среднем 7,7). Уровень лейкоцитоспермии находился в пределах от 1,0 до 8,8 млн в 1 мл, составив в среднем 2,1 млн. Концентрация сперматозоидов составила в среднем 44,8 (от 0,5 до 220) млн в 1 мл, количество сперматозоидов во всем эякуляте – 90,9 (от 1,6 до 440) млн. Доля активно подвижных (группа А) спермиев соответствовала в среднем 7% (от 0 до 21%), слабо подвижных спермиев (группа В) – 14% (от 0 до 49%), не прогрессивно подвижных спермиев (группа С) – 25,9% (от 5 до 60%), неподвижных спермиев (группа D) – 53,1% (от 22 до 100%). Количество патологических форм сперматозоидов варьировалось от 89 до 100% (в среднем 96,9%).

После месячного курса СПТ время разжижения уменьшилось в среднем на 8 мин (–27,8%), вязкость снизилась на 2,5 см (–51%). Количество лейкоцитов уменьшилось вдвое. Объем эякулята вырос на 0,3 мл (+11,3%), концентрация сперматозоидов увеличилась на 7,5 млн (+16,7%), а общее количество сперматозоидов – в 1,5 раза.

Ожидаемо получено существенное увеличение подвижности сперматозоидов: в группе А – на 52,9%, группе В – 34,3%, группе С – 8,9%. Соответственно уменьшилось количество неподвижных сперматозоидов (группа D) на 18,4%, на 1/3 увеличилось количество сперматозоидов с нормальной морфологией.

По завершении курса разработанной нами СПТ больные основной группы получали только стандартную противотуберкулезную химиотерапию, идентичную таковой в группе сравнения. Еще через 1 мес комплекс обследования был повторен. Установлено, что показатели pH и агглютинации практически не изменились, количество лейкоцитов в эякуляте снизилось еще на 30% и стало соответствовать стандартам Всемирной организации здравоохранения (2010 г.). Остальные же показатели претерпели уме-

Рис. 3. Сравнение количества подвижных сперматозоидов (А+В) в основной группе (n=49) и группе контроля (n=23).

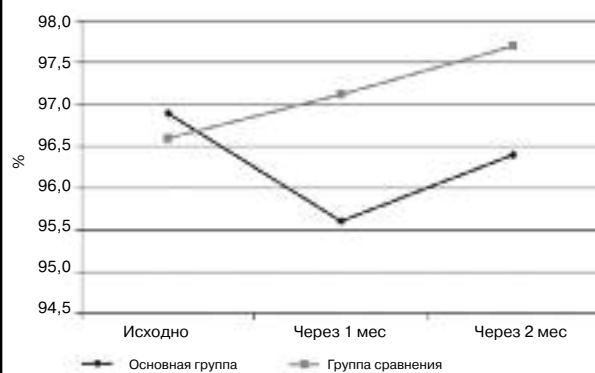


ренные отрицательные изменения, хотя и не достигли исходных значений. Время разжижения увеличилось на 6 мин (+28,4%). Объем эякулята на фоне химиотерапии без СПТ несколько уменьшился по сравнению с таковым на фоне СПТ, но был больше, чем до начала лечения. Вязкость выросла на 25%. Концентрация сперматозоидов снизилась в среднем на 6,9 млн в 1 мл эякулята (-13,9%), но оставалась существенно выше исходной. Общее количество сперматозоидов уменьшилось в среднем на 3,5 млн, но было в 1,4 раза больше, чем до начала патогенетической терапии. На фоне химиотерапии без прикрытия СПТ снизилась подвижность сперматозоидов: активно-подвижных форм (А) стало меньше на 19,6%, слабоподвижных (В) – на 9%. Доля непрогрессивно подвижных сперматозоидов (С) осталась на прежнем уровне. Возросло количество неподвижных сперматозоидов (D) на 9,1%. Отмечено снижение количества сперматозоидов с нормальной формой на 18,2%; соответственно увеличилось количество патологических форм.

В группе сравнения время разжижения спермы и ее вязкость на фоне химиотерапии практически не изменились. Количество лейкоцитов упало сопоставимо с основной группой: через 1 мес химиотерапии – на 47,8%, еще через 1 мес этиотропного лечения – на 69,7%, что составило 0,7 млн лейкоцитов в 1 мл. Таким образом, saniрующий эффект противотуберкулезной терапии оказался одинаковым в обеих группах.

Объем эякулята по прошествии месяца химиотерапии уменьшился на 0,2 мл (-8,3%), в отличие от основной груп-

Рис. 4. Сравнение количества патологических форм сперматозоидов в основной группе (n=49) и группе контроля (n=23).



пы, где во время проведения СПТ объем эякулята, напротив, увеличился на 13%. Продолжение химиотерапии привело к дальнейшему ухудшению этого показателя в группе сравнения. Концентрация сперматозоидов в группе сравнения также претерпела отрицательные изменения: за 1-й месяц терапии она снизилась на 3,6 млн (-8,5%) и продолжила снижение в течение 2-го месяца, упав в итоге на 12,3%. Соответственно, сходные изменения претерпело и общее количество сперматозоидов, снизившись на 23,9%. Отмечено снижение подвижности сперматозоидов на фоне химиотерапии: группа А уменьшилась на 7% за 2 мес, группа В – 12,3%, группа С – 13,5%. Количество неподвижных форм сперматозоидов выросло на 11,1%. Двухмесячный курс приема противотуберкулезных препаратов обусловил сокращение числа морфологически нормальных форм сперматозоидов в 1,5 раза. Сопоставление результатов между группами показано на рис. 1–4.

Ни у одного пациента не зафиксировано ни одной побочной реакции на введение Селцинга плюс и ХГЧ; также на их фоне не отмечено ухудшения переносимости противотуберкулезной терапии.

Выводы

1. Противотуберкулезная химиотерапия оказывает негативное влияние на эякулят больных ТПЖ: 2-месячный прием препаратов вызывает сокращение количества сперматозоидов на 23,9%, количества активно подвижных форм сперматозоидов – на 10,6%, количества нормальных спермиев – на 32,3%.

2. Проведение патогенетической СПТ на основе Селцинка плюс и ХГЧ больным ТПЖ способствовало увеличению количества сперматозоидов на 47,8%, активно подвижных форм сперматозоидов (суммарно группы А и В) – на 40,5%, нормальных форм спермиев – на 41,9%.
3. После завершения месячного курса патогенетической СПТ на основе Селцинка плюс и ХГЧ больным ТПЖ отмечена тенденция к ухудшению параметров эякулята, что является обоснованием для проведения более длительных курсов подобного лечения.
4. Комплексная СПТ Селцинком плюс и ХГЧ хорошо переносится и не влияет на частоту осложнений противотуберкулезной терапии.

Литература/References

1. Кульчаева Е.В., Брижатюк Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез экстрагаторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. Туберкулез и болезни легких. 2005; 6: 23–5. / Kulchavenya E.V., Brizhatiuk E.V., Khomiakov V.T. Tuberkulez ekstratorakal'nykh lokalizatsii v Sibiri i na Dal'nem Vostoke. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2005; 6: 23–5. [in Russian]
2. Кульчаева Е.В., Брижатюк Е.В., Ковешникова Е.Ю., Свешникова Н.Н. Новые тенденции в эпидемической ситуации по туберкулезу экстрагаторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. Туберкулез и болезни легких. 2009; 10: 27–31. / Kulchavenya E.V., Brizhatiuk E.V., Koveshnikova E.Yu., Sveshnikova N.N. Novye tendentsii v epidemicheskoi situatsii po tuberkulezu ekstratorakal'nykh lokalizatsii v Sibiri i na Dal'nem Vostoke. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2009; 10: 27–31. [in Russian]
3. Жукова И.И., Кульчаева Е.В., Холтобин Д.П. Туберкулез мочеполовой системы сегодня. Урология. 2013; 1: 13–6. / Zhukova I.I., Kulchavenya E.V., Kholto-bin D.P. Tuberkulez mocheполоvoi sistemy segodnia. Urologia. 2013; 1: 13–6. [in Russian]
4. Goodarzi D, Cyrus A, Baghinia MR et al. The efficacy of zinc for treatment of chronic prostatitis. Acta Med Indones 2013; 45 (4): 259–64.
5. Ludwig M, Dimitrakou J, Diemer T et al. Prostatitis syndrome. Changes in the ejaculate and effects on fertility. Urologe A 2001; 40 (1): 18–23.
6. Cai T, Wagenlehner FM, Mondaini N et al. Effect of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis co-infection on sperm quality in young heterosexual men with chronic prostatitis-related symptoms. BJU Int 2014; 113 (2): 281–7. doi: 10.1111/bju.12244
7. Ivanov IB, Gritsenko VA, Kuzmin MD. Phenotypic differences between coagulase-negative staphylococci isolated from seminal fluid of healthy men and men suffering from chronic prostatitis syndrome. Int J Androl 2010; 33 (3): 563–7. doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.00969.x
8. Dohle GR. Inflammatory-associated obstructions of the male reproductive tract. Andrologia 2003; 35 (5): 321–4.
9. Zhao H, Shen JH, Chen YP et al. Changes of seminal parameters, zinc concentration and antibacterial activity in patients with non-inflammatory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. Zhonghua Nan Ke Xue 2008; 14 (6): 530–2.
10. Flibotte JJ, Lee GE, Buser GL et al. Infertility, in vitro fertilization and congenital tuberculosis. J Perinatol 2013; 33 (7): 565–8. doi: 10.1038/jp.2012.146
11. Perletti G, Marras E, Wagenlehner FM, Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis. Cochrane Database Syst Rev 2013; 8: CD009071. doi: 10.1002/14651858.CD009071.pub2
12. Yanushpolsky EH, Politch JA, Hill JA, Anderson DJ. Is leukocytospermia clinically relevant? Fertil Steril 1996; 66 (5): 822–5.
13. Domes T, Lo KC, Grober ED et al. The incidence and effect of bacteriospermia and elevated seminal leukocytes on semen parameters. Fertil Steril 2012; 97 (5): 1050–5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.124
14. Кульчаева Е.В., Неймарк А.И. Простатит. Диагностика и лечение: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Kulchavenya E.V., Neimark A.I. Prostatit. Diagnostika i lechenie: rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
15. Kulchavenya E. Best practice in the diagnosis and management of Urogenital Tuberculosis. Ther Adv Urol 2013; 5 (3): 143–51. doi: 10.1177/1756287213476128
16. Кульчаева Е.В., Бреусов А.А. Эффективность уро-ваксома при рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях мочеполовой системы. Урология. 2011; 4: 7–11. / Kulchavenya E.V., Breusov A.A. Effektivnost' uro-vaksoma pri retsidiviruiushchikh infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniakh mocheполоvoi sistemy. Urologia. 2011; 4: 7–11. [in Russian]
17. Mirone M, Giannetta E, Isidori AM. Selenium and reproductive function. A systematic review. J Endocrinol Invest 2013; 36 (10 Suppl): 28–36.
18. Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczek J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. Cent European J Urol 2013; 66 (1): 60–7. doi: 10.5173/cej.2013.01.art19
19. Мохирева Л.В., Богдельникова И.В. Биологическая роль цинка в организме человека. Туберкулез и болезни легких. 2011; 7: 3–10. / Mokhireva L.V., Bogadel'nikova I.V. Biologicheskaya rol' tsinka v organizme cheloveka. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2011; 7: 3–10. [in Russian]
20. Lombardo F, Fiducia M, Lunghi R et al. Effects of a dietary supplement on chronic pelvic pain syndrome (Category IIIA), leucocytospermia and semen parameters. Andrologia 2012; 44 (Suppl. 1): 672–8. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01248.x
21. Witkowska-Zimny M, Gunerka A, Wietrak E et al. Verification of the effectiveness of the dietary supplementation in infertility treatment. Pol Merkur Lekarski 2013; 35 (210): 347–51.
22. Eslamian G, Amirjannati N, Rashidkhani B et al. Nutrient patterns and asthenozoospermia: a case-control study. Andrologia 2016. doi: 10.1111/and.12624. [Epub ahead of print]
23. Ansar S, Abudawood M, Hamed SS, Aleem MM. Sodium Selenite Protects Against Silver Nanoparticle-Induced Testicular Toxicity and Inflammation. Biol Trace Elem Res 2016. [Epub ahead of print]
24. Russo A, Capogrosso P, La Croce G et al. Serenoa repens, selenium and lycopene to manage lower urinary tract symptoms suggestive for benign prostatic hyperplasia. Expert Opin Drug Saf 2016 Jun 1: 1–10. [Epub ahead of print]
25. Zhu C, Ling Q, Cai Z et al. Selenium (Se) containing phycocyanin from Se-enriched Spirulina platensis reduces inflammation in DSS-induced colitis by inhibiting NF- κ B activation. J Agric Food Chem 2016. [Epub ahead of print]
26. Amin KA, Hashem KS, Alshehri FS et al. Antioxidant and Hepatoprotective Efficiency of Selenium Nanoparticles Against Acetaminophen-Induced Hepatic Damage. Biol Trace Elem Res 2016. [Epub ahead of print]
27. Bierla K, Flis-Borsuk A, Suchocki P et al. Speciation of selenium in selenium-enriched sunflower oil by HPLC-ICP MS/electrospray – Orbitrap MS/MS. J Agric Food Chem 2016. [Epub ahead of print]
28. Sun JW, Shu XO, Li HL et al. Dietary selenium intake and mortality in two population-based cohort studies of 133 957 Chinese men and women. Public Health Nutr. 2016 May 20: 1–8. [Epub ahead of print]
29. Chan JM, Darke AK, Penney KL et al. Selenium- or vitamin E-related gene variants, interaction with supplementation, and risk of high-grade prostate cancer in SELECT. Cancer Epidemiol Biomarkers Pre 2016. pii: cebp.0104.2016. [Epub ahead of print]
30. Magri V, Marras E, Restelli A et al. Multimodal therapy for category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in UPOINTs phenotyped patients. Exp Ther Med 2015; 9 (3): 658–66. Epub 2014 Dec 19.
31. Kim HW, Ha US, Woo JC et al. Preventive effect of selenium on chronic bacterial prostatitis. J Infect Chemother 2012; 18 (1): 30–4. doi: 10.1007/s10156-011-0276-4
32. Попова В.В., Кожин А.И., Афонин А.А. и др. Комплексная терапия функциональной задержки полового развития у мальчиков-подростков. Врач. 2015; 3: 50–3. / Popova V.V., Kozhin A.I., Afonin A.A. i dr. Kompleksnaia terapiia funktsional'noi zaderzhki polovogo razvitiia u mal'chikov-podrostkov. Vrach. 2015; 3: 50–3. [in Russian]
33. Неймарк А.И., Клепикова И.И. Применение препарата Селцинк плюс у мужчин с нарушением фертильности. Андрология и генитальная хирургия. 2013; 4: 77–80. / Neimark A.I., Klepikova I.I. Primenenie preparata Seltsink plus u muzhchin s narusheniem fert'il'nosti. Andrologia i genital'naia khirurgiia. 2013; 4: 77–80. [in Russian]
34. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Евдокимов В.В. и др. Применение препарата Селцинк Плюс у больных хроническим неинфекционным простатитом и нарушениями фертильности. Урология. 2011; 5: 27–33. / Sivkov A.V., Oshchepkov V.N., Evdokimov V.V. i dr. Primenenie preparata Seltsink Plus u bol'nykh khronicheskim neinfektsionnym prostatitom i narusheniami fert'il'nosti. Urologia. 2011; 5: 27–33. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кульчаева Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ НИИИТ, проф. каф. туберкулеза ГБОУ ВПО НГМУ. E-mail: urotub@yandex.ru
Осадчий Александр Владимирович – аспирант ФГБУ НИИИТ. E-mail: urotub@yandex.ru

Инкрустирующий цистит у мужчин

Л.А.Синякова^{1,2}, А.В.Серегин^{1,2}, А.Д.Морозов², Я.И.Незовибатко¹

¹ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П.Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 5

Крайне редкая встречаемость инкрустирующего цистита в урологической практике как отечественных, так и зарубежных клиник привела к тому, что на сегодня практически не проводились крупные исследования этого заболевания, а научные публикации сводятся к описанию единичных клинических случаев, в связи с чем не разработаны стандарты диагностики и лечения этой нозологической формы. Целью нашего исследования было проанализировать опыт ведения пациентов с инкрустирующим циститом в ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П.Боткина», предложить наиболее оптимальный алгоритм диагностики и терапии, выявить причины и возможные пути профилактики заболевания.

Ключевые слова: инкрустирующий цистит, *Corynebacterium urealyticum*, фторхинолоны, трансуретральная резекция.

✉ L.a.sinyakova@mail.ru

Для цитирования: Синякова Л.А., Серегин А.В., Морозов А.Д., Незовибатко Я.И. Инкрустирующий цистит у мужчин. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 27–29.

Encrusted cystitis in men

L.A.Siniakova^{1,2}, A.V.Seregin^{1,2}, A.D.Morozov^{1,2}, Ya.I.Nezovibatko¹

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

²S.P.Botkin City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 125284, Russian Federation, Moscow, 2-i Botkinskii pr., d. 5

Rather rare occurrence of encrusted cystitis led to that by today prominent researches haven't been done both at Russian and foreign clinics on this form of cystitis, while scientists' works contain only description of unit cases of this disease, seeing standards of diagnostics and treatment could not have been worked out. The aim of our research was to analyze experience in treating patients with encrusted cystitis at S.P.Botkin City Clinical Hospital, to suggest the most optimal algorithm of diagnostics and treatment and to reveal roots of disease and possible ways of prevention from it.

Key words: encrusted cystitis, *Corynebacterium urealyticum*, fluoroquinolones, transurethral resection.

✉ L.a.sinyakova@mail.ru

For citation: Siniakova L.A., Seregin A.V., Morozov A.D., Nezovibatko Ya.I. Encrusted cystitis in men. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 27–29.

Введение

Инкрустирующий цистит – хроническое воспалительное заболевание мочевого пузыря, сопровождающееся инкрустацией слизистой, вызываемой расщепляющими мочевины бактериями, такими как *Corynebacterium urealyticum* группы D2.

Впервые случай инкрустирующего цистита был описан в 1914 г. французским врачом Франсуа [1]. За прошедшее столетие четких алгоритмов диагностики и лечения инкрустирующего цистита не разработано, что связано с недостаточным количеством наблюдений. Расчет показателей заболеваемости также не производился.

В настоящее время считается, что предрасполагающими факторами развития инкрустирующего цистита являются пожилой возраст, травмы мочевого пузыря, эндоскопические вмешательства, внутривезикулярные инстилляции химиопрепаратов (Митомицин-С), иммуносупрессивные состояния, вызванные тяжелыми сопутствующими заболеваниями, иммуносупрессивная терапия после трансплантации органов [2–6].

В развитии заболевания главную роль играют бактерии *C. urealyticum* группы D2; реже – *Nanobacteria*, *Ureaplasma urealyticum*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* spp. [6] Бактерии вызывают ферментативное расщепление мочевины посредством уреаз, что способствует повышению концентрации бикарбонатов и аммония, а это, в свою очередь, приводит к повышению pH мочи. Щелочная реакция мочи – благоприятная среда для отложения фосфата кальция на слизистой оболочке мочевого пузыря [7–9].

Коринебактерии (лат. *corynebacterium*) представляют собой большую, таксономически разнородную, плохо изученную группу грамположительных полиморфных палочек, являясь аэробами и факультативными анаэробами. Вследствие содержания липидов клеточные стенки обладают адьювантным действием, продуцируют токсин и имеют ген токсигенности – *tox+gen*.

Токсичное действие коринебактерий реализуется на последнем этапе инфекционного процесса. Ему предшествуют этапы внедрения бактерий в организм. Инвазив-

ность присуща всем коринебактериям, способным существовать в организме человека и животных. Продуцируя нейраминидазу, фермент, отщепляющий сиаловые кислоты от полимеров межклеточного вещества соединительной ткани, способствует проникновению бактерии вглубь слизистой оболочки [8–10].

В 1985 г. установлено, что представители *C. urealyticum* – довольно распространенные возбудители инфекций мочевых путей, в том числе острого и хронического цистита и пиелонефрита [11].

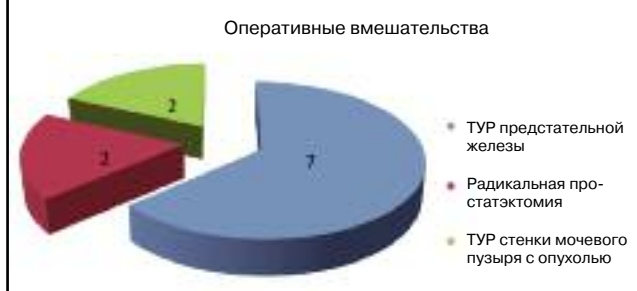
Исследования, проведенные на кафедре урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», установили, что коринебактерии участвуют в формировании биопленок, играя важную роль в этиопатогенезе наиболее тяжелой формы интерстициального цистита – гуннеровского поражения [12].

C. urealyticum относится к катетер-ассоциированным возбудителям [13], что составляет определенную проблему. Лечение катетер-ассоциированных заболеваний необходимо начинать с удаления катетера или замены его на стерильный, а при лечении инкрустирующего цистита показано капельное орошение мочевого пузыря, которое проводится не более 10 сут.

Отличительными особенностями клинической картины инкрустирующего цистита являются боли над лоном, выделение мелких конкрементов с мочой, интермиттирующая макрогематурия. При длительном течении заболевания возможно распространение воспаления на верхние мочевые пути с развитием инкрустирующего пиелита и, как следствие, хронической почечной недостаточности [14–16].

Диагностика инкрустирующего цистита сводится к визуализации, определению локализации и площади поражения при цистоскопии, которая и предопределяет метод лечения. В общем анализе мочи: эритроцитурия, лейкоцитурия, кристаллурия, щелочная pH. Результаты бактериологического исследования мочи с использованием стандартных питательных сред чаще всего стерильны либо высеиваются *Nanobacteria*, *U. urealyticum*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus* spp.

Рис. 1. Оперативные вмешательства на органах мочеполовой системы.



Связано это с тем, что для роста коринебактерий требуется применять кровяной агар или специальные среды и инкубировать посевы в течение 24–48 ч [13, 17]. При обзорной урографии нередко можно обнаружить множественные тени конкрементов в проекции мочевого пузыря. Ультразвуковое исследование (УЗИ) имеет невысокую специфичность для диагностики инкрустирующего цистита, однако выявление множественных линейных гиперэхогенных структур в области внутренней стенки мочевого пузыря с утолщением стенки может свидетельствовать о наличии заболевания. Выполнение компьютерной томографии (КТ) экономически нецелесообразно [15–19].

В настоящее время не разработаны четкие алгоритмы по лечению пациентов с инкрустирующим циститом. Основными составляющими лечения является антибактериальная терапия (гликопептиды, фторхинолоны, полусинтетические пенициллины), инстилляций кислыми растворами ренацидина (лимонно-кислотная смесь), ацетогидроксаминовой и борной кислоты [20–23].

Трансуретральная резекция (ТУР) инкрустированной стенки мочевого пузыря может быть использована при большой площади поражения, а также при неэффективности консервативной терапии [22, 23].

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 12 пациентов, которые проходили лечение по поводу инкрустирующего цистита в ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П.Боткина» с 2010 по 2016 г. Средний возраст пациентов составил 58,3 (40–72) года, все мужчины. В анамнезе 11 исследуемых проводились оперативные вмешательства на органах мочеполовой системы; 7 пациентам была выполнена ТУР предстательной железы, 2 – ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью, 2 пациента перенесли радикальную позадилодную простатэктомию (рис. 1).

Появление боли над лоном и дизурических симптомов отмечалось у пациентов в среднем через 74 ± 3 (28–93) дня после операции. В стационаре проводились стандартные методы лабораторной диагностики (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, бактериологический посев мочи) и инструментальные методы диагностики (УЗИ, рентгенологические исследования, цистоскопия). КТ не выполнялась в виду финансово-экономической нецелесообразности применения данного метода для диагностики инкрустирующего цистита, однако следует отметить, что она успешно используется в зарубежных клиниках (рис. 2).

При лечении инкрустирующего цистита применялись такие методы, как капельное орошение мочевого пузыря 3% водным раствором борной кислоты совместно с антибактериальной терапией фторхинолонами II поколения (ципрофлоксацин), ТУР инкрустированной стенки мочевого пузыря.

Результаты

Клинические симптомы были схожими у всех больных: боли над лоном, выделение мелких конкрементов с мочой.

Рис. 2. КТ-картина инкрустирующего цистита [19].

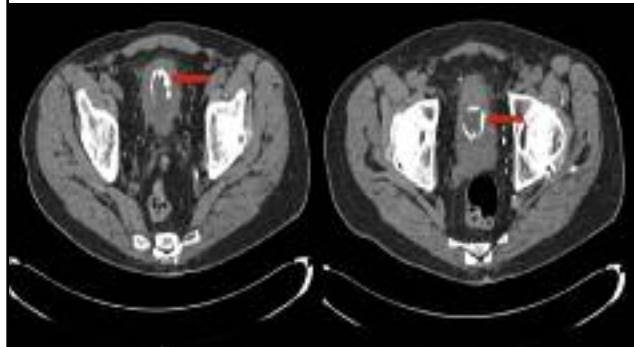


Рис. 3. Цистоскопическая картина инкрустирующего цистита.



Два пациента отмечали периодическое появление примеси крови в моче без сгустков. В лабораторных анализах – стойкая лейкоцитурия, микрогематурия, щелочная pH мочи. Посевы мочи у всех пациентов стерильны, что объясняется применением лишь стандартных питательных сред.

Всем пациентам было выполнено УЗИ органов мочевыводящей системы, у 2 выявлены гиперэхогенные включения в зоне операции. По данным цистоскопии у всех больных отмечались инкрустация солями ярко-желтого цвета, налет легко снимающегося фибрина на пораженной поверхности, 2 пациентам одномоментно выполнена ТУР инкрустированной стенки в связи с большой площадью и выраженностью поражения (рис. 3).

Всем пациентам проводилась антибактериальная терапия фторхинолонами на протяжении минимум 10 дней. Для коррекции pH мочи применялась система орошения мочевого пузыря через 3-ходовой уретральный катетер 3% водным раствором борной кислоты в течение 10 дней.

Одному пациенту потребовалось выполнение ТУР зоны инкрустированной стенки мочевого пузыря и измененных тканей в связи с неэффективностью консервативной терапии. К техническим особенностям выполнения ТУР у пациентов с инкрустирующим циститом стоит отнести минимизацию использования электрокоагуляции с целью сохранения васкуляризации тканей.

На фоне проводимого лечения у всех больных после окончания лечения и удаления уретрального катетера отмечено уменьшение симптомов дизурии, а при контрольном обследовании через 1–3 мес отмечены нормализация общего анализа мочи, отсутствие инкрустации слизистой при контрольной цистоскопии.

Выводы

Характерная клиническая картина – боли над лоном, выделение мелких конкрементов с мочой, интермиттирующая макрогематурия, сочетающаяся с высоким рН мочи, лейкоцитурией и микрогематурией на фоне оперативного вмешательства на органах мочеполовой системы, особенно ТУР, – дает повод заподозрить инкрустирующий цистит.

В раннем послеоперационном периоде пациентам, перенесшим ТУР, необходимо контролировать общий анализ мочи (рН), посев мочи. Больным с щелочной реакцией мочи требуется усиление антибактериальной терапии фторхинолонами, инстилляции кислыми растворами ренацидина или борной кислоты. Установлено, что наиболее достоверным методом подтверждения диагноза и дальнейшего контроля эффективности лечения является цистоскопия.

Орошение мочевого пузыря водным раствором борной кислоты в комбинации с антибактериальной терапией фторхинолонами II поколения (ципрофлоксацин) в течение 10 дней продемонстрировало положительный эффект лечения (75% пациентов). ТУР инкрустированной стенки мочевого пузыря может быть использована при большой площади поражения, а также при неэффективности консервативной терапии (25% пациентов).

Для профилактики инкрустирующего цистита требуется минимизация времени катетеризации мочевого пузыря в послеоперационном периоде, а при лечении капельное орошение мочевого пузыря следует проводить не более 10 сут.

Распространенность инкрустирующего цистита среди пациентов, перенесших ТУР, требует грамотного подхода к выбору антибактериальной профилактики при эндоурологических вмешательствах, соблюдению правил асептики, антисептики, стерилизации инструментов.

Литература/References

1. François J. La cystite incrustée. *J Urol Med Chir* 1914; 5: 35–52.
2. Aguado JM, Morales JM, Salto E et al. Encrusted pyelitis and cystitis by *Corynebacterium urealyticum* (CDC group D2): a new and threatening complication following renal transplant. *Transplantation* 1993; 56 (3): 617–22.
3. Vázquez V, Morales MD, Serrano C et al. *Corynebacterium urealyticum* in renal transplantation. CT and sonography imaging characteristics of encrusted cystitis and pyelitis. *Nefrologia* 2004; 24 (3): 288–93.
4. Penta M, Fioriti D, Chinazzi A et al. Encrusted cystitis in an immunocompromised patient: possible coinfection by *Corynebacterium urealyticum* and *E. coli*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19 (1): 241–4.
5. Lliopis M, Moreno J, Botella R, Algado M. Incrusted cystitis after intravesical mitomycin C treatment. *Acta Urol Belg* 1993; 61 (3): 21–3.
6. Hager BH, Magath TB. The aetiology of incrusted cystitis with alkaline urine. *J Am Med Assoc* 1925; 85: 1353–5.
7. Sofras F, Yiannopoulou K, Kostakopoulos A, Dimopoulos C. *Corynebacterium*-induced cystitis with mucosal incrustations. *J Urol* 1988; 139 (4): 810.
8. Soriano F, Ponte C, Santamaría M, Aguado JM, Wilhelm I, Vela R, et al. *Corynebacterium* group D2 as a cause of alkaline-encrusted cystitis: Report of four cases and characterization of the organisms. *J Clin Microbiol*. 1985;21:788-92.
9. Masson JC, Charriere D, Masson J, Variati JP. *Corynebacteria* D2 and encrusted cystitis with alkaline urine. *Prog Urol* 1992; 2 (6): 1012–7.
10. Stewart RG, Nowbath V, Carmichael M, Klugman KP. *Corynebacterium* group D2 urinary tract infection. *S Afr Med J* 1993; 83 (2): 95–6.
11. Salem N, Salem L, Sally Saber S et al. *Corynebacterium urealyticum*: a comprehensive review of an understated organism. *Infect Drug Resist* 2015; 8: 129–45.
12. Loran OB, Sinyakova LA, Kapelyanc AS, Vinarova NA. Possible role of *Corynebacterium* sp. in causing Hunner lesion subtype of bladder pain syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC) and results of comprehensive treatment. 2014.
13. Soriano F, Tauch A. Microbiological and clinical features of *Corynebacterium urealyticum*: urinary tract stones and genomics as the Rosetta Stone. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (7): 632–43.
14. O'Sullivan O, Clyne O, Drumm J. Encrusted cystitis – an unusual cause of recurrent frank haematuria. *Ir J Med Sci* 2006; 175 (4): 74–5.
15. Корнеев И.А., Люблинская А.А. Инкрустирующий цистит: случай из практики и обзор литературы. *Урологические ведомости*. 2011; 1. / Korneev I.A., Liublińskaia A.A. Inkrustriruiushchii tsistit: sluchai iz praktiki i obzor literatury. *Urologicheskie vedomosti*. 2011; 1. [in Russian]
16. Aguado JM, Ponte C, Soriano F. Bacteriuria with a multiple resistant species of *Corynebacterium* (*Corynebacterium* group D2) an unnoticed cause of urinary tract infection. *J Inf Dis* 1987; 156: 144–50.
17. Ohara H, Yoshimura K, Terada N et al. Two cases of encrusted cystitis. *Hinyokika Kyo* 2004; 50 (1): 33–5.
18. Serrano-Brambila E, López-S3mano V, Montoya-Martínez G et al. Encrusted prostatitis: case report and literature review. *Actas Urol Esp* 2006; 30 (3): 321–3.
19. Johnson MH, Strobe SA. Encrusted Cystitis. *Urology* 2012; 79 (3): e31–2. doi: 10.1016/j.jurology.2011.12.013
20. Meria P, Desgrappes A, Fournier R et al. The conservative management of *corynebacterium* group D2 encrusted pyelitis.
21. Khallouk A, Wallerand H, Kleinclauss F et al. Conservative management of *Corynebacterium urealyticum* encrusted cystitis. *Prog Urol* 2006; 16 (4): 496–8.
22. Aubert J, Dore B, Touchard G, Loetitia G. Alkaline-urine incrusted cystitis. Clinical aspects and treatment. *J Urol (Paris)* 1982; 88 (6): 359–63.
23. Namsupak J, Headley T, Morabito RA et al. Encrusted cystitis managed with multimodal therapy. *Can J Urol* 2008; 15 (1): 3917–9.
24. Meria P, Desgrappes A, Arfi C et al. Encrusted cystitis and pyelitis. *J Urol* 1998; 160 (1): 3–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Синякова Любовь Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО РМАПО, куратор 41-го урологического отд-ния ГБУЗ ГКБ им. С.П.Боткина. E-mail: l.a.sinyakova@mail.ru
Серегин Александр Васильевич – д-р мед. наук, проф. каф. урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО РМАПО, врач-уролог высшей категории, зав. 41-го урологического отд-ния ГБУЗ ГКБ им. С.П.Боткина
Морозов Андрей Дмитриевич – врач-уролог 41-го урологического отд-ния ГБУЗ ГКБ им. С.П.Боткина
Незавиба Яков Игоревич – клин. ординатор, ст. лаборант каф. урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: post.jacob@gmail.com

Симптомы нижних мочевых путей: медикаментозное лечение симптомов фазы накопления (клиническая лекция)

П.И.Раснер[✉], Д.Ю.Пушкар

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В последние годы наметилась тенденция, в рамках которой в основе выбора оптимальной лечебной тактики лежит анализ жалоб конкретного пациента с учетом его индивидуальных ожиданий от этого лечения. Внедрение в широкую практику некоторых элементов искусственного интеллекта, в частности валидизированных опросников, экспертных систем и номограмм, значительно облегчает диагностику. Статистический анализ предъявляемых больными жалоб свидетельствует об очевидно большей распространенности проблем фазы накопления, что, вероятно, является следствием наличия у многих из пациентов гиперактивности мочевого пузыря, симптомы которого присутствуют у 8–16% взрослого населения Европы и у 60% больных с выраженной инфравезикальной обструкцией. Медикаментозная терапия симптомов нижних мочевых путей (СНМП) фазы накопления может проводиться в режиме монотерапии, ступенчато или в формате комбинированного назначения препаратов с разным механизмом действия. Основой такой терапии являются α -адреноблокаторы, М-холинолитики и появившиеся недавно агонисты β_3 -адренорецепторов. Столь широкое многообразие вариантов лечения позволяет подойти индивидуально к каждому больному и обеспечивает высокую вероятность излечения от СНМП.

Ключевые слова: расстройство мочеиспускания, симптомы нижних мочевых путей, заболевания предстательной железы, гиперактивный мочевой пузырь.

[✉]dr.rasner@gmail.com

Для цитирования: Раснер П.И., Пушкар Д.Ю. Симптомы нижних мочевых путей: медикаментозное лечение симптомов фазы накопления (клиническая лекция). Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 30–36.

Lower urinary tract symptoms: drug treatment accumulation phase symptoms (clinical lecture)

P.I.Rasner[✉], D.Yu.Pushkar

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

In recent years, there has been a trend in which the basis for selection of the optimal treatment strategy is the analysis of the specific complaints of the patient, taking into account their individual expectations from this treatment. The introduction of the wide practice of some elements of artificial intelligence, such as validated questionnaires, expert systems and nomograms, greatly facilitates the diagnosis. Statistical analysis of the requirements of patient complaints indicates obviously a greater prevalence of the accumulation phase problems, which is probably a consequence of the fact that many of the patients overactive bladder symptoms is present 8–16% of the adult population in Europe and 60% of patients with severe bladder outlet obstruction. Drug therapy of lower urinary tract symptoms (LUTS) accumulation phase may be carried out as monotherapy, or in combination stepwise prescribing a format with a different mechanism of action. The basis of such therapy are α -blockers, anticholinergics M and recently appeared the β_3 -adrenergic receptor agonists. Such a wide variety of treatment options allows an individual approach to each patient and provides a high probability of getting rid of LUTS.

Key words: dysuria, lower urinary tract symptoms, prostate disease, overactive bladder.

[✉]dr.rasner@gmail.com

For citation: Rasner P.I., Pushkar D.Yu. Lower urinary tract symptoms: drug treatment accumulation phase symptoms (clinical lecture). Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 30–36.

Введение

Широкое внедрение принятых в англоговорящем мире медицинских терминов и определений является одним из условий интеграции нашей медицины в мировую систему здравоохранения. Вряд ли найдутся противники такой интеграции. Обратной стороной этого процесса становится большое количество прямых заимствований терминологии, звучание которых в случае буквального перевода не всегда благозвучно и логично. Это в полной мере можно отнести к термину, объединяющему огромное разнообразие разных расстройств мочеиспускания у пациентов обоего пола, – «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП). Очевидно, что у «мочевых путей» не может быть никаких «симптомов», но этот термин является общепризнанным и постепенно становится привычным и для русскоязычной аудитории.

Объединение этих расстройств в одну группу обусловлено общностью симптоматики многих заболеваний предстательной железы (ПЖ), мочевого пузыря и уретры. В последние годы наметилась тенденция, в рамках которой в основе выбора оптимальной лечебной тактики лежит анализ жалоб конкретного пациента с учетом его индивидуальных ожиданий от этого лечения. С другой стороны, многообразие вариантов медикаментозной терапии формирует определенный утилитарный подход в их назначении – определенная группа препаратов эффективна в устранении определенных симптомов заболевания, зачастую вне зависимости от механизма их возникновения.

В основе индивидуализации схемы лечения лежат тщательное обследование и уточнение беспокоящих больного расстройств. В этой статье мы коснемся проблемы терапии СНМП у мужчин. Наиболее частыми нозологиями у этой категории пациентов являются доброкачественная гиперплазия ПЖ (ДГПЖ), рак ПЖ (РПЖ), инфекционные заболевания, нейрогенные расстройства мочеиспускания, стриктуры уретры и новообразования мочевого пузыря. Алгоритмы обследования должны помочь уточнить диагноз, причем если инфекционные заболевания или РПЖ обнаруживаются благодаря определенным диагностическим тестам, то гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП), например, является диагнозом исключения.

В данной статье мы не ставим перед собой задачу дублировать рекомендации Российского общества урологов и ограничимся кратким перечислением необходимых элементов обследования пациента с расстройством мочеиспускания. Краеугольным камнем диагностики является подробный анализ жалоб больного. Для удобства понимания все жалобы в соответствии с современными представлениями стратифицируются на три группы – расстройства фазы накопления, расстройства фазы опорожнения и постмиктурические расстройства. К первым относятся увеличение частоты мочеиспусканий, наличие императивных позывов, ноктурия (ночная поллакиурия), urgentное недержание мочи. Ко вторым следует отнести вялую струю мочи, разбрызгивание струи, прерывание

струи, задержку и необходимость натуживания в начале мочеиспускания и капельное окончание микции. К постмиктурическим симптомам относятся постмиктурическое подкапывание и ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря. Нетрудно заметить, что первая группа симптомов связана в основном с нарушением накопительной функции мочевого пузыря, в то время как вторая группа может быть обусловлена как нарушением сокращения детрузора, так и инфравезикальной обструкцией (ИВО). Это условное деление СНМП помогает врачу при первичном осмотре выявить превалирующую симптоматику. СНМП разнообразны и неспецифичны, кроме того, специалисты различного уровня подготовки трактуют их по-разному. Внедрение в широкую практику некоторых элементов искусственного интеллекта, в частности экспертных систем и номограмм, значительно облегчает диагностику [1].

Методы обследования

Жалобы пациентов выявляют и анализируют с помощью опросника International Prostate Symptom Score (IPSS), который обладает высокой специфичностью (79%) и чувствительностью (83%) [2]. Следует особо отметить отсутствие корреляции между интенсивностью жалоб больных, объективной выраженностью расстройств мочеиспускания и размерами ПЖ [1]. Большой диагностической ценностью обладает «дневник регистрации качества и частоты мочеиспусканий», который заполняется пациентом в течение 3 сут и включает информацию о времени каждого мочеиспускания, объеме выделенной мочи, объеме и характеристике потребляемой жидкости, наличии ургентных позывов к мочеиспусканию, эпизодов недержания мочи и необходимости прерывать сон для опорожнения мочевого пузыря. Дневник прост в заполнении, не требует материальных затрат и предоставляет врачу наиболее полную клиническую картину заболевания, позволяя уточнить жалобы больного, например, отличить никтuriю (преобладание ночного диуреза над дневным) от ноктурии (ночная поллакиурия) [3].

Пальцевое ректальное исследование ПЖ позволяет определить ее примерный размер, консистенцию и болезненность при пальпации, а также тонус сфинктера прямой кишки. Наличие асимметрии ПЖ, участков уплотнения, зон хрящевидной консистенции является основанием для дополнительного обследования, цель которого – исключение РПЖ. Нарушение тонуса сфинктера прямой кишки может свидетельствовать о неврологической этиологии расстройств мочеиспускания [1].

Лабораторные методы обследования ограничиваются общим анализом мочи, клиническим анализом крови, определением концентрации креатинина и уровня общего простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови. Последний анализ выполняется в рамках скрининга на РПЖ ежегодно по достижении мужчиной возраста 45–50 лет.

Инструментальные методы исследования должны включать трансабдоминальное (иногда дополнительно и трансректальное) ультразвуковое исследование, определение остаточной мочи и урофлоуметрию. В отдельных случаях, когда это необходимо, список может быть дополнен комплексным уродинамическим исследованием, цистоскопией, компьютерной томографией, уретрографией и прочими методами лучевой диагностики [1].

В результате этого обследования врач должен оценить, насколько увеличена ПЖ, сформировать представление о вероятности наличия и выраженности ИВО и, главное, получить представление о том, что более всего беспокоит пациента и нарушает его качество жизни (КЖ). Ответы именно на эти вопросы позволят в дальнейшем подобрать адекватное лечение. Многообразие расстройств мочеиспускания компенсируется большим списком возможных вариантов терапии. Оценивая распространенность тех или иных жалоб, мы обращаемся к данным эпидемиологического исследования EPIC, опубликованного D.Irwin и соавт. в журнале «European Urology» в 2006 г. [4]. В исследовании приняли участие 19 165 мужчин и женщин старше 18 лет из Канады, Германии, Италии, Швеции и Великобритании. Из приведенной ниже таблицы очевидно, что, несмотря на возрастные различия, среди всех симптомов преобладали расстройства фазы накопления (51,3%). Симптомы расстройства фазы опорожнения присутствовали у 23,5% больных, постмиктурические симптомы – 16,9%. В общем СНМП разной степени выраженности присутствовали у 62,5% респондентов [4].

Эти данные свидетельствуют в пользу того, что большинству пациентов именно расстройства фазы накопления причиняют наибольшее беспокойство, а не снижение скорости мочеиспускания или другие симптомы. В 1997 г. в статье T.Peters и соавт. указывается, что порядка 70–75% мужчин страдают от ирритативных дизурических расстройств (термин, уступивший место понятию расстройств фазы накопления), которые причиняют им большее беспокойство, чем жалобы, напрямую связанные с ИВО [5].

Лечение

Если мы сформулируем показания к трем основным лечебным тактикам при ДГПЖ, то они будут звучать следующим образом:

- Динамическое наблюдение показано пациентам, у которых СНМП выражены не сильно, не снижают КЖ и уровень социальной активности. Обычно такая ситуация ассоциирована с суммарным баллом по шкале IPSS не более 7 и отсутствием остаточной мочи.
- Оперативное лечение показано больным с выраженной симптоматикой, вовлечением в процесс верхних мочевых путей, при наличии противопоказаний к назначению медикаментозной терапии или если есть основания предполагать, что медикаментозное лечение будет неэффективным. К таким факторам относятся увеличение суммарного балла IPSS до 20 и более, наличие выраженной ИВО (может быть заподозрено при значительном снижении максимальной скорости потока мочи по результатам урофлоуметрии), увеличение толщины передней стенки мочевого пузыря более 4 мм при наполнении его до 150 мл, большое количество остаточной мочи, а также любые осложнения ДГПЖ (камни мочевого пузыря, интермиттирующая гематурия, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, острая и хроническая задержка мочеиспускания, хроническая почечная недостаточность). Относительным показанием к оперативному вмешательству является такая особенность роста ПЖ, как «средняя доля», при которой медикаментозная терапия чаще всего оказывается неэффективной.
- Медикаментозная терапия может проводиться больным с умеренно выраженной симптоматикой, у которых отсут-

Симптомы расстройства мочеиспускания										
Возраст, лет	Ноктурия	Ургентность	Частые позывы	Недержание мочи	Капельное окончание микции	Вялая струя	Необходимость натуживания	Прерывистость	Неполное опорожнение	Подкапывание
Моложе 39	12,9	7,1	4,6	2,4	12,2	3,9	4,5	5,5	9,6	4,5
40–59	19,5	8,9	5,9	5,2	13,2	7,4	6,9	7,6	12,5	5,4
Старше 60	35,2	19,1	11,4	10,4	18,8	18,9	10,0	14,5	20,9	7,1

ствуют показания к операции либо имеются медицинские или социальные противопоказания к выполнению оперативного вмешательства. Это наиболее многочисленная группа пациентов с ДГПЖ – примерно 60–70%.

Для оценки популярности тех или иных вариантов лечения ДГПЖ в Европе было проведено исследование TRIUMPH, результаты которого были опубликованы в 2006 г. Согласно дизайну этого исследования в нем приняли участие 5057 больных с СНМП из 6 европейских стран: Франции, Германии, Польши, Италии, Великобритании и Испании. Средний возраст пациентов составил 66 лет, а суммарный балл IPSS на момент включения в исследование – 11,5. Продолжительность исследования составила 12 мес. За это время оперативное лечение было проведено у 4,9% больных. Около 30% пациентов находились под динамическим наблюдением и никакого активного лечения не получали. Остальные 65,1% больных получали лекарственную терапию [6].

Анализ заболеваемости в России также показывает уменьшение оперативной активности у пациентов с ДГПЖ на фоне увеличения интереса к медикаментозной терапии. В нашей клинике процент оперированных больных с этим диагнозом за последние 10 лет сократился в 2,5 раза [7].

Нужно сказать, что, несмотря на описанный стандартный сценарий развития ДГПЖ, характеризующийся постепенным увеличением выраженности симптомов расстройства мочеиспускания, существует и другой, в рамках которого у части пациентов (примерно 30%) симптомы могут оставаться стабильными на протяжении длительного периода времени. У некоторых больных может наблюдаться даже некоторое улучшение [8]. Единственная проблема – предсказать такое развитие событий довольно сложно.

Как бы то ни было, если мы оставим в стороне оперативное лечение, которое традиционно обеспечивает лучший результат в отношении уменьшения выраженности ИВО, далеко не всегда убирает проблемы фазы накопления и ассоциировано с более высоким риском осложнений, поведенческая терапия является крайне желательным, если не обязательным элементом медикаментозной терапии. В большом исследовании сравнили результаты динамического наблюдения и оперативного лечения (трансуретральная резекция ПЖ – ТУРП). Было установлено, что у пациентов после операции имела место лучшая функция мочевого пузыря, были выше объемная скорость мочеиспускания и меньше объем остаточной мочи. Из группы наблюдения около 33% больных были прооперированы за 5 лет участия в исследовании. С другой стороны, остальные 67% были удовлетворены качеством мочеиспускания и не отметили прогрессии симптоматики [9].

Изменение жизненного распорядка подразумевает ограничение приема жидкости за 3 ч перед сном или в ситуациях, когда учащение мочеиспускания нежелательно, ограничение в это время потребления алкоголя, кофе, фруктов и других продуктов с диуретической активностью, устранение запоров, дыхательные упражнения и гимнастика, направленная на укрепление мышц мочеполовой диафрагмы, коррекция списка лекарств, которые регулярно потребляет пациент.

Приступая к обсуждению наиболее популярных лечебных тактик, мы хотим предложить вашему вниманию клинический случай, который ляжет в основу дальнейшей дискуссии.

Пациент К. 68 лет, имеет небольших размеров ПЖ – 45 см³, среднюю выраженность СНМП (IPSS 16), умеренное снижение максимальной скорости потока мочи (Q_{max} 11,5 мл/с). У него нет остаточной мочи и признаков РПЖ (ПСА 1,1 нг/мл, данные пальцевого ректального исследования – без особенностей). Дневник мочеиспусканий свидетельствует о достаточной емкости мочевого пузыря (средний эффективный объем мочеиспускания 162,4 мл) и умеренной выраженности симптомов фазы накопления: количество мочеиспусканий в сутки – 9–11 и

не более 2 urgentных позывов к мочеиспусканию. В жалобах также преобладают симптомы фазы опорожнения: необходимость натуживаться в начале акта мочеиспускания (особенно утром), капельное окончание микции, вялая струя мочи. Больной обратился из-за страха развития острой задержки мочи – ОЗМ (у его товарища имел место подобный эпизод). Вместе с тем его беспокоят nocturia до 3 раз за ночь и периодические urgentные позывы.

α -Адреноблокаторы (α -АБ) являются наиболее распространенным вариантом медикаментозной терапии у пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми СНМП при отсутствии факторов риска прогрессирования ДГПЖ. К последним традиционно относятся высокий ПСА, большой объем ПЖ и т.д. Если считать ТУРП «золотым стандартом» хирургического лечения ДГПЖ, то применение α -АБ можно отнести к «золотому стандарту» консервативной терапии этого заболевания. Они по праву считаются препаратами выбора в лечении расстройств мочеиспускания у пациентов с ДГПЖ. Европейская урологическая ассоциация в настоящее время рекомендует их применение в качестве препаратов первого выбора для терапии СНМП у больных с ДГПЖ [1].

Если вопросы актуальности подобного лечения не вызывают у подавляющего большинства специалистов никаких сомнений, то прения по оптимальной длительности курса терапии не утихают уже более 10 лет. Наиболее радикальные точки зрения – от пожизненного постоянного приема препарата до коротких курсов длительностью несколько месяцев. Согласно современным данным статистики, среди всех пациентов с ДГПЖ, получающих медикаментозную терапию, α -АБ принимают около 70% [6]. Все α -АБ (тамсулозин, силодозин, альфузозин, доксазозин и теразозин) обладают равной клинической эффективностью при назначении в адекватной терапевтической дозировке, выпускаются в формах для однократного приема в течение суток и отличаются лишь вероятностью развития побочных эффектов, количество которых заметно ниже на фоне применения тамсулозина и силодозина [1]. Оценивая удельную долю того или иного или иного препарата в реальной клинической практике, необходимо заметить, что самым популярным α -АБ во всех странах Европы и США [6] (Россия – не исключение) является тамсулозин, который после появления лекарственной формы с контролируемым высвобождением препарата в кишечнике в течение 24 ч (Омник Окас) демонстрирует наиболее благоприятный профиль безопасности среди всех препаратов своей группы. Вообще тамсулозин, силодозин и альфузозин имеют меньший риск снижения артериального давления на фоне терапии, поскольку являются исходно «урологическими», т.е. имеют селективный механизм действия на α -1А-подтип адренорецепторов и созданы для лечения ДГПЖ, в то время как доксазозин и теразозин до обнаружения их способности уменьшать выраженность СНМП использовались в качестве гипотензивных лекарственных средств. Международные и отечественные данные свидетельствуют, что балл IPSS на фоне применения α -АБ уменьшается в среднем на 35–40%, а максимальная скорость потока мочи увеличивается на 20–25%. В открытых исследованиях эти показатели были еще выше – 50 и 40% соответственно [10]. Длительный непрерывный прием α -АБ не вызывает эффекта «привыкания», не требует коррекции дозы и обеспечивает стабильно высокую эффективность лечения на протяжении всего времени приема препарата. Имеются множественные публикации с результатами многолетнего – до 8 лет – постоянного применения тамсулозина [1, 10, 11].

Очевидно, что у «нашего» пациента назначение α -АБ весьма вероятно приведет к быстрому достижению эффекта и может оказаться достаточным лечением в режиме монотерапии. Невысокий риск прогрессии заболевания и небольшой объем ПЖ делает назначение ингибиторов 5 α -редуктазы (5-АРИ) в данном случае малоцелесообраз-

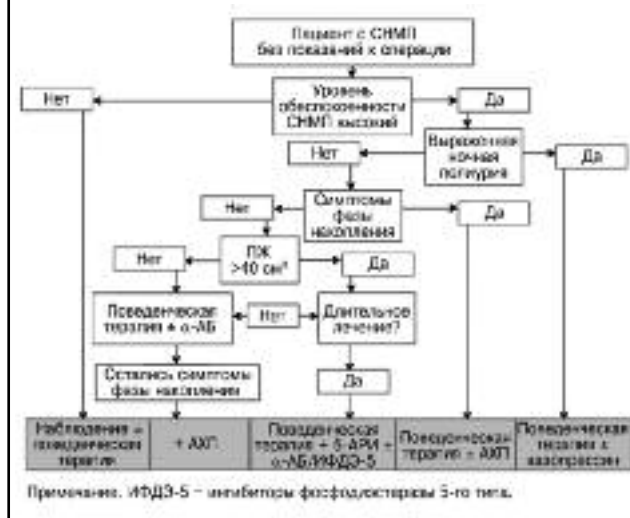
ным. Если клинический эффект достигнут и больной удовлетворен результатом лечения, можно остановиться на постоянном применении α -АБ с периодическими (раз в год) контрольными осмотрами. Однако что делать, если на фоне улучшения максимальной скорости потока мочи и общего снижения выраженности симптомов фазы опорожнения симптомы фазы накопления не регрессируют? После устранения необходимости натуживания, избавления от страха ОЗМ жалобы на наличие императивных позывов и ноктурию могут стать ведущими.

Для того чтобы понять, почему у части пациентов α -АБ не приводят к избавлению от симптомов накопления, следует осознать, что причина появления этих симптомов кроется не только в нарушении проходимости мочеиспускательного канала, но и в изменении функционального состояния детрузора. Доказано, что спонтанные сокращения детрузора приводят к возникновению частых, а иногда и императивных позывов к мочеиспусканию. Такая совокупность симптомов расстройства фазы накопления объединяется понятием ГАМП. Современные эпидемиологические исследования указывают на широкую распространенность симптомов ГАМП как у мужчин, так и женщин. ГАМП может быть диагностирован, по данным разных публикаций, у 8–16% взрослого населения Европы и 60% больных с выраженной ИВО [12]. Это состояние 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. Большинство специалистов сходятся во мнении, что эта гиперактивность носит вторичный характер и является «ответом» со стороны мочевого пузыря на ИВО и компенсаторную гипертрофию детрузора. В пользу данной теории свидетельствует и часто наблюдаемое уменьшение выраженности симптомов фазы накопления после устранения ИВО в результате хирургического вмешательства или медикаментозной терапии. Существует и альтернативная гипотеза, объясняющая патофизиологию развития ГАМП у пациентов с СНМП. Она сводится к прогрессированию специфических возрастных изменений в детрузоре, одним из которых является системная ишемия органов малого таза. ИВО в сочетании с ишемией приводит к холинергической денервации детрузора и далее – к развитию нарушения фазы накопления [13]. Эта точка зрения активно поддерживается специалистами, выступающими за общность патогенеза СНМП у мужчин и женщин. Очевидно, что ИВО у последних диагностируется весьма редко, в то время как возрастная зависимость частоты встречаемости ГАМП аналогична таковой у мужчин [14]. В одном из исследований, включавшем 2250 мужчин и женщин с симптомами ГАМП, было показано, что возраст, а не пол имеет важное влияние на появление симптомов ГАМП [15]. Также установлено, что с возрастом увеличивается частота ургентного недержания мочи. По данным шведского исследования, у пожилых людей в возрасте 75 лет и старше ургентное недержание мочи выявили у 35% мужчин [16].

Признавая роль ГАМП в развитии СНМП, мы, очевидно, приходим к необходимости назначения препаратов, эффективно устраняющих гиперактивность детрузора. Средства с антихолинергической активностью традиционно применяются для лечения расстройств мочеиспускания, причина которых кроется в нарушении сокращений детрузора. В лечении ГАМП как такового эти препараты применяются в режиме монотерапии, но у мужчин с сочетанием расстройств фазы опорожнения и накопления (пациент из нашего клинического случая относится именно к этой категории больных) целесообразно их сочетанное применение [17].

На рисунке приведен алгоритм выбора оптимальной тактики лечения пациентов с СНМП, рекомендуемый Ев-

Алгоритм выбора нехирургического метода лечения у пациентов с ДГПЖ [18].



ропейской урологической ассоциацией. Очевидно, что отсутствие эффекта от терапии α -АБ в течение 4 нед является основанием для назначения комбинированного лечения – α -АБ и антихолинергического препарата (АХП) [18].

При этом следует помнить, что назначение АХП у мужчин с выраженной ИВО не рекомендуется. Комбинированная терапия является более эффективной в устранении императивных позывов, ургентного недержания мочи, учащенного мочеиспускания, ноктурии, общем снижении балла IPSS и улучшении КЖ по сравнению с монотерапией α -АБ или плацебо. Проведен ряд исследований эффективности и безопасности комбинированного лечения α -АБ и АХП (солифенацин, толтеродин, фезотеродин) у пациентов с СНМП. В 2015 г. M.Gong и соавт. был представлен метаанализ 7 крупных исследований по данной проблеме. Работа включала данные 3063 больных: 1985 (64,81%) получали комбинированную терапию и 1078 (35,19%) – монотерапию [19]. Авторами было показано, что комбинированная терапия тамсулозином и солифенацином по сравнению с монотерапией тамсулозином имеет преимущество по динамике симптомов фазы накопления, уменьшению частоты мочеиспусканий и ургентных эпизодов в течение 24 ч и улучшению КЖ. Частота побочных эффектов в группе комбинированной терапии тамсулозином и солифенацином (30,82%) была сопоставимой с группой монотерапии тамсулозином (25,75%). Исследования NEPTUNE и NEPTUNE II оценивали эффективность и безопасность применения комбинированной терапии солифенацином и тамсулозином. Оказ у мужчин с СНМП на фоне ДГПЖ [20]. Было продемонстрировано превосходство комбинированной терапии по сравнению с монотерапией в отношении уменьшения выраженности симптомов накопления, частоты мочеиспусканий и эпизодов ургентности, улучшения КЖ. Эти работы стали основанием для появления в клинической практике первого и единственного на сегодня комбинированного препарата α -АБ + АХП, получившего название Везомни. В его состав входят α -АБ (тамсулозин Окас 0,4 мг) и М-холинолитик (солифенацин 6 мг). Безусловно, необязательно прибегать именно к такому сочетанию – можно произвольно выбрать любые препараты из этих фармакологических групп, продемонстрировавшие свою эффективность при сочетанном применении, но доказано, что комбинированная терапия в виде фиксированной дозы в одной таблетке существенно улучшает приверженность больных лечению и заметно уменьшает стоимость терапии. В настоящее время Везомни доступен по цене, сопоставимой со стоимостью препарата Омник Окас.

Отступая на один шаг от приведенного нами клинического случая и продолжая разговор о расстройствах мочеиспускания фазы накопления у мужчин с СНМП, мы должны признать, что у значительной части пациентов эти симптомы преобладают (мы уже говорили об этом) или даже присутствуют как «единственные». В реальной клинической практике нередко приходится наблюдать больных, у которых в отсутствие ИВО и увеличения ПЖ в размерах имеются интенсивные жалобы на ноктурию, учащение мочеиспускания в дневные часы и наличие ургентных позывов. Эти пациенты после необходимого обследования получают диагноз ГАМП. Следует признать, что у многих молодых мужчин такая симптоматика традиционно относится врачами амбулаторной практики к проявлениям хронического абактериального простатита. Подобный подход представляется ошибочным, равно как и крайне широкая распространенность диагноза «хронический простатит» как такового. Проблема состоит в том, что и при ГАМП, и при абактериальном хроническом простатите объективное обследование не выявляет никаких грубых отклонений от нормы. Дифференциальный диагноз, по нашему мнению, может быть проведен путем выполнения комплексного уродинамического исследования, но доступность этого метода обследования пока недостаточна. К тому же некоторые урологи считают, что хроническое воспаление в ПЖ само по себе может стать причиной изменения сократимости детрузора. По нашему мнению, в пользу диагноза ГАМП должны свидетельствовать резистентность симптоматики к традиционным методам лечения хронического простатита и очевидные признаки гиперактивности (приводились нами выше) по данным трехсуточного дневника регистрации мочеиспусканий.

Для терапии пациентов с СНМП, у которых преобладали расстройства фазы накопления, эффективность назначения монотерапии АХП была изучена во многих исследованиях, продолжительность которых составляла от 12 до 25 нед. При этом отмечалось снижение выраженности ноктурии, частоты дневных мочеиспусканий и выраженности ургентности. Отмечено также некоторое уменьшение балла IPSS [21]. В последние годы на рынке лекарственных средств появился новый холинолитик солифенадин (Везикар®). Клинические исследования показывают, что солифенадин по своей эффективности не уступает другим холинолитикам и даже превосходит их, обладая при этом хорошим профилем безопасности. Установлено, что солифенадин по сравнению с другими препаратами этой группы оказывает большее положительное влияние на интенсивность повелительных позывов и ургентное недержание мочи. Важное достоинство препарата заключается в том, что для достижения максимального эффекта лечения (при сохранении параметров безопасности) нет необходимости титровать дозу. Таким образом, препарат удобен при применении как для больного, так и врача. Он выпускается в двух дозировках, а именно 5 и 10 мг [14].

КЖ пациентов является очень значимым, если не самым важным критерием эффективности лечения больных с ГАМП. Оно находит свое отражение в повышении работоспособности пациентов, их социальной адаптации, улучшении сна и уровня ежедневной активности. Этой теме посвящена работа N.Zinner и соавт. [22], применявших солифенадин (Везикар®) в дозе 5 или 10 мг/сут однократно у 440 пациентов с ГАМП на протяжении 12 нед. Динамика изучаемых показателей оценивалась на основании регистрации данных опросника оценки трудоспособности (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire – Specific Health Problem) и опросника уровня общего состояния здоровья (Health Utilities Index). Были отмечены сокращение времени нетрудоспособности ($p=0,0017$) и увеличение уровня ежедневной активности ($p<0,0001$)

вследствие уменьшения частоты мочеиспусканий и снижения выраженности ургентности [22].

Разные авторы приводят опыт монотерапии разными М-холинолитиками у пациентов с СНМП. Так, P.Abrams и соавт. в 2006 г. изучили эффективность терапии толтероидом 2 мг по 2 раза в день [23]. Были зафиксированы значительное увеличение объема мочеиспускания, увеличение цистометрической емкости мочевого пузыря, на которой регистрировались первые признаки гиперактивности детрузора, а также максимальной емкости мочевого пузыря. Вместе с тем отмечено урежение позывов к мочеиспусканию [23]. К таким же результатам пришел A.Athanasopoulos и соавт. тремя годами ранее [24].

S.Kaplan и соавт. исследовали опыт назначения М-холинолитиков после безуспешной терапии α -АБ. Через 6 мес лечения толтероидом авторы отмечали значительное уменьшение поллакиурии и ноктурии. ОЗМ не возникла ни у одного из больных [25]. После назначения толтероидна пациентам, у которых имелись данные о неэффективности терапии α -АБ, у 63% больных J.Lee и соавт. [26] отметили уменьшение индекса IPSS на 3 балла и более. У 2 из 60 пациентов развилась ОЗМ, которая была успешно купирована после отмены М-холинолитиков и кратковременного дренирования мочевого пузыря.

В настоящее время АХП – основа медикаментозного лечения ГАМП, однако некоторые пациенты имеют частичный ответ на терапию или испытывают побочные эффекты, такие как сухость во рту и запоры. В результате многие больные прекращают лечение АХП. Совсем недавно в урологической практике в США, Японии, России и странах Европы появился препарат, отличный по своему механизму действия от М-холинолитиков. Мирабегрон (Бетмига в России) является первым агонистом β_3 -адренорецепторов, разрешенным к применению при ГАМП. В ряде исследований он зарекомендовал себя как препарат с хорошим профилем безопасности и даже выгодно отличался от столь популярных АХП [27].

В рандомизированном двойном слепом параллельном групповом исследовании, включавшем 1329 пациентов из 132 клиник США и Канады, изучались эффективность и безопасность мирабегрона у больных с ГАМП. После 2 нед приема плацебо пациенты были рандомизированы на 3 группы – 454 продолжили прием плацебо; 442 получали 50 мг мирабегрона и 433 – 100 мг мирабегрона ежедневно в течение 12 нед. По сравнению с группой плацебо обе группы мирабегрона показали статистически значимое ($p<0,05$) сокращение среднего количества эпизодов недержания и мочеиспусканий за 24 ч. Интересно, что средний эффективный объем мочеиспускания у больных, принимавших мирабегрон, увеличился в среднем на 18 мл, в то время как на фоне приема плацебо – лишь на 7 мл. Авторы исследования считают, что этот факт является достаточным основанием утверждать, что в отличие от АХП агонисты β_3 -адренорецепторов обеспечивают урежение позывов к мочеиспусканию за счет увеличения емкости мочевого пузыря. О проблемах с запорами (нередким побочным эффектом М-холинолитиков) сообщили менее 2% получавших активную терапию. Частота ОЗМ, эпизодов сердечной аритмии и гипертонии была сопоставима в группах терапии мирабегроном и плацебо [28].

Результаты похожего по дизайну исследования, включавшие также группу терапии толтероидом, опубликованы V.Khullar и соавт. [29]. В исследовании приняли участие 1978 пациентов из Европы и Австралии. Полученные ими данные полностью коррелируют с публикацией V.Nitty и соавт. Непрямое сравнение эффективности мирабегрона и толтероидина показало заметное преимущество первого по двум изучавшимся критериям эффективности – количеству мочеиспусканий и эпизодов ургентного недержания мочи за сутки [29]. Высокая эффективность мирабегрона в отношении симптомов ГАМП была засвидетельствована и C.Chapple и соавт. Это исследование стало наи-

большим по продолжительности – продолжалось 12 мес и включало 2448 пациентов [30].

Несмотря на дефицит российских данных по применению мирабегрона, можно с уверенностью утверждать, что у части больных с ГАМП он окажется востребованным и эффективным средством борьбы с расстройствами мочеиспускания, укладывающимся в понятие «симптомы фазы накопления» СНМП. Очевидны перспективы его применения у пациентов с низкой приверженностью терапии М-холиналитиками, плохой их переносимостью или недостаточной эффективностью.

Заключение

Подводя итог данной публикации, мы хотим еще раз остановиться на важности детального анализа жалоб больных с СНМП с позиции современных представлений об этиологии этих расстройств и действующих классификаций. Разделение симптомов на фазы опорожнения и накопления является одним из принципиальных этапов подбора оптимальной лечебной тактики. Использование предложенного Европейской ассоциацией урологов алгоритма делает этот выбор более прогнозируемым. Статистический анализ предъявляемых пациентами жалоб свидетельствует об очевидно большей распространенности проблем фазы накопления, что, вероятно, является следствием наличия у многих из больных ГАМП. Медикаментозная терапия у таких пациентов может проводиться в режиме монотерапии, ступенчато или в формате комбинированного назначения препаратов с разным механизмом действия. Основой такого лечения являются α -АБ, М-холинолитики и появившиеся недавно агонисты β_3 -адренорецепторов. Столь широкое многообразие вариантов терапии позволяет подойти индивидуально к каждому пациенту и обеспечивает высокую вероятность излечения от СНМП.

Литература/References

- EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. Eur Urol 2015; 67 (Issue 6): 1099–109.
- Barry MJ, Jr, Fowler FJ, O'Leary MP et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol 1992; 148: 1549–57.
- Van Venrooij GE, Eckhardt MD, Gisholf KW, Boon TA. Data from frequency-volume charts versus symptom scores and quality of life score in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2001; 39: 42–7.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. Eur Urol 2006; 50 (6): 1306–14.
- Peters TJ, Donovan JL, Kay HE et al. The ICS-“BPH” Study: the bothersomeness of urinary symptoms. J Urol 1997; 157 (3): 885–9.
- Van Exel NJ, Koopmanschap MA, McDonnell J et al. TRIUMPH Pan-European Expert Panel Medical consumption and costs during a one-year follow-up of patients with LUTS suggestive of BPH in six European countries: report of the TRIUMPH study. Eur Urol 2006; 49 (1): 92–102.
- Раснер П.И., Пушкар Д.Ю. Лечение симптомов нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: современные международные стандарты. Справ. поликлин. врача. 2015; 10: 20–6. / Rasner P.I., Pushkar D.Iu. Lechenie simptomov nizhnikh mochevykh putei u patsientov s dobrokachestvennoi giperplaziei predstatel'noi zhelezy: sovremennye mezhduнародnye standarty. Sprav. poliklin. vracha. 2015; 10: 20–6. [in Russian]
- Isaacs JT. Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. Prostate 1990; 3 (Suppl.): 1–7.
- Flanigan RC, Reda DJ, Wasson JH et al. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic BPH: a Department of Veterans Affairs cooperative study. J Urol 1998; 160 (1): 12–6.
- Djavan B, Chapple C, Milani S et al. State of the art on the efficacy and tolerability of α -1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. Urology 2004; 64 (6): 1081–8.
- Давидов М.И., Локшин К.Л., Горбунова И.С. Частота острой задержки мочи у больных аденомой предстательной железы при 8-летнем лечении тамсулозином. Урология. 2015; 2: 74–81. / Davidov M.I., Lokshin K.L., Gorbunova I.S. Chastota ostroi zaderzhki mochi u bol'nykh adenomoi predstatel'noi zhelezy pri 8-letnem lechenii tamsulozinom. Urologia. 2015; 2: 74–81. [in Russian]
- Kaplan SA. Medical Therapy for Benign Prostatic Hyperplasia: New Terminology, New Concepts, Better Choices. Rev Urol 2006; 8 (1): 14–22.
- Вишневский А.Е. Роль гипоксии детрузора в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и обоснование методов их консервативного лечения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. / Vishnevskii A.E. Rol' gipoksii detruzora v patogeneze rasstroistv mocheispuskaniia u bol'nykh dobrokachestvennoi giperplaziei predstatel'noi zhelezy i obosnovanie metodov ikh konservativnogo lecheniia. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 1998. [in Russian]
- Кривобородов Г.Г., Школьников М.Е., Ефремов Н.С. и др. Холинолитики в лечении симптомов накопления мочевого пузыря у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Эффективная фармакотерапия. Урология и Нефрология. 2011; 3: 26–8. / Krivoborodov G.G., Shkol'nikov M.E., Efremov N.S. i dr. Kholinolitiki v lechenii simptomov nakopleniia mochevogo puzrya u muzhchin s dobrokachestvennoi giperplaziei predstatel'noi zhelezy. Effektivnaia farmakoterapiia. Urologia i Nefrologia. 2011; 3: 26–8. [in Russian]
- Michel MC, Schneider T, Kregen S et al. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? J Urol 2002; 168 (3): 1027–31.
- Stenzelius K, Mattiasson A, Hallberg IR, Westergren A. Symptoms of urinary and faecal incontinence among men and women 75+ in relations to health complaints and quality of life. Neurourol Urodynam 2004; 23: 211–22.
- Борисов В.В. Гиперактивный мочевой пузырь: эффективное лечение. Consilium Medicum. 2014; 16 (7): 22–8. / Borisov V.V. Giperaktivnyi mochevoi puzyr': effektivnoe lechenie. Consilium Medicum. 2014; 16 (7): 22–8. [in Russian]
- Gravas S, Bachmann A, Descazeaud A et al. Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). [http://www.uroweb.org/gls/pdf/Non-Neurogenic%20Male%20LUTS_\(2705\).pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/Non-Neurogenic%20Male%20LUTS_(2705).pdf)
- Gong M, Dong W, Huang G et al. Tamsulosin Combined Solifenacin versus Tamsulosin Monotherapy on Male Lower Urinary Tract Symptoms: A Meta-analysis. Curr Med Res Opin 2015 20; 31 (9): 1781–92.
- Drake MJ, Chapple C, Sokol R et al. NEPTUNE Study Group. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. Eur Urol 2015; 67 (2): 262–70.
- Witte LP, Mulder WM, De la Rosette JJ et al. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder treatment: does one fit all? Curr Opin Urol 2009; 19 (1): 13–9.
- Zinner N, Noe L, Rasouliyan L et al. Impact of solifenacin on resource utilization, work productivity and health utility in overactive bladder patients switching from tolterodine ER. Curr Med Res Opin 2008.
- Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for treatment of overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective randomized, controlled multicenter study. J Urol 2006; 169: 2253–6.
- Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K et al. Combination treatment with an α -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. J Urol 2003; 169: 2253–6.
- Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol 2005; 174: 2273–6.
- Lee JY, Kim HW, Lee SJ et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. BJU Int 2004; 94: 817–20.
- Robinson D, Thiagamoorthy G, Cardozo L. A drug safety evaluation of mirabegron in the management of overactive bladder. Exp Opin Drug Saf 2016; 15 (5): 689–96. Doi: 10.1517/14740338.2016.1165663. Epub 2016 Apr 21.
- Nitti VW, Auerbach S, Martin N et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. J Urol 2013; 189: 1388.
- Khullar V, Amarengo G, Angulo JC et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomized European-Australian phase 3 trial. Eur Urol 2013; 63: 283.
- Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D et al. Randomized Double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. Eur Urol 2013; 63: 296.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Раснер Павел Ильич – канд. мед. наук, доц. каф. урологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: dr.rasner@gmail.com

Пушкар Дмитрий Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Цистит в практике амбулаторного уролога (лекция)

Е.В.Кульчавеня✉

ФГБУ Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России. 630040, Россия, Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а;
ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России. 630091, Россия, Новосибирск, Красный пр-т, д. 52

Введение. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) занимают лидирующую роль в структуре поликлинического приема уролога; этой проблеме посвящено огромное число публикаций как в отечественной, так и зарубежной литературе. Однако недопустимо высокий процент рецидивов подчеркивает неснижающуюся актуальность проблемы.

Материал и методы. Критически оценены результаты исследований по эпидемиологии и особенностям терапии ИМП по 37 источникам.

Результаты. Среди всех воспалительных заболеваний мочеполювой системы в структуре муниципального поликлинического приема 60,9% приходится на хронический пиелонефрит, острый цистит был диагностирован у 7,5% амбулаторных пациенток уролога. Выявлены неоднородность спектра уропатогенов и непостоянство резистентности микрофлоры. Вполне вероятно, что неудачи лечения и тенденция к хронизации ИМП обусловлена расширенным спектром уропатогенов и ростом их устойчивости к стандартным антибиотикам. В вопросе выбора антибиотика нельзя полностью полагаться на данные литературы, необходимо знать спектр микрофлоры и ее резистентность в своем регионе, причем иметь свежие, не старше 2 лет результаты бактериологических исследований, так как эти параметры чрезвычайно изменчивы. 82,4% молодых небеременных женщин, больных острым неосложненным циститом, были излечены без применения антибиотиков, путем сочетанного применения нестероидного противовоспалительного препарата и фитотерапии Канефроном.

Выводы. В структуре ИМП доля острого цистита минимальна. Неоптимальная терапия ведет к хронизации заболевания и ошибкам диагностики. В подборе лечения следует учитывать данные бактериологического исследования.

Ключевые слова: острый цистит, хронический цистит, инфекции нижних мочевыводящих путей, фосфомицин, уропатоген, резистентность микрофлоры.

✉ urotub@yandex.ru

Для цитирования: Кульчавеня Е.В. Цистит в практике амбулаторного уролога (лекция). Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 37–42.

Cystitis in ambulatory practice urologist (lecture)

E.V.Kulchavenya

Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Health of the Russian Federation. 630040, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Okhotskaia, d. 81a;
Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasnyi pr-t, d. 52

Introduction. Urinary tract infections (UTIs) have a leading role in the structure of outpatient reception of the urologist. This issue is dedicated to a great number of publications in domestic and foreign literature. However, unacceptably high relapse rate that underscores the urgency does not reduce the problem.

Material and methods. Critically evaluate the results of studies on the epidemiology and characteristics of UTI treatment for 37 and sources.

Results. Among all inflammatory diseases of the genitourinary system in the structure of municipal polyclinic receiving 60.9% are chronic pyelonephritis and acute cystitis – it was diagnosed in 7.5% of ambulatory patients of urologists. Revealed heterogeneity spectrum shows uropathogens and volatility of microflora resistance. It is likely that treatment failure and a tendency to chronic urinary tract infections caused by spread spectrum uropathogens and increasing their resistance to standard antibiotics. The issue of antibiotic selection can not fully rely on the data in the literature, it is necessary to know the range of flora and its resistance in the region, and have fresh, not older than 2 years, the results of bacteriological research, since these parameters are highly variable. 82.4% of young pregnant women with acute uncomplicated cystitis, were cured without the use of antibiotics, by combined use of non-steroidal anti-inflammatory drug and herbal medicine Canephron.

Conclusions. Within the structure of acute cystitis UTIs share is minimal. Sub-optimal treatment leads to chronic disease and diagnostic errors. The selection of treatment should take into account the data of bacteriological research.

Key words: acute cystitis, chronic cystitis, lower urinary tract infections, phosphomycin, uropathogens, resistance microflora.

✉ urotub@yandex.ru

For citation: Kulchavenya E.V. Cystitis in ambulatory practice urologist (lecture). Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 37–42.

Лидирующую роль в структуре поликлинического приема уролога занимают инфекции мочевыводящих путей (ИМП). Это одна из наиболее актуальных проблем в большинстве стран мира. В разных регионах земного шара на ИМП приходится 2–6% обращений к врачам амбулаторного звена. В общей структуре заболеваемости населения Российской Федерации болезни мочеполювой системы к концу 1990-х годов составили 7–10% [1].

В связи с нередко неожиданным началом, острым течением, ярко выраженной симптоматикой ИМП представляют для больных серьезные неудобства. Это приводит к резкому нарушению нормального ритма жизни, социальной адаптации, снижению физической и психической активности, работоспособности, ограничению свободы передвижений, невозможности посещения работы и учебных заведений в течение нескольких дней, что является важной социально-экономической проблемой [2].

Хронический цистит часто приводит к временной нетрудоспособности, а реабилитация требует дополнительных бюджетных ассигнований. В России провести оценку экономических потерь при ИМП не представляется возможным из-за неполного объема статистических данных.

В последнее десятилетие в России на фоне сексуальной революции в сочетании с низкой санитарной культурой наблюдается всплеск заболеваемости ИМП, ассоциированной с инфекциями, передаваемыми половым путем, среди

молодого населения. Частота выявления ИМП значительно зависит от уровня жизни, общей медицинской грамотности, доступности медицинских услуг и лекарственных средств.

Особое место в структуре урогенитальных инфекций занимает туберкулез мочевой системы. Несмотря на снижение абсолютного числа заболеваний, увеличивается количество впервые выявленных осложненных и запущенных форм, что свидетельствует о дефектах ранней диагностики [3, 4].

Структура урологической заболеваемости в Новосибирске

Основные причины ошибок при диагностике – отсутствие настороженности у врачей амбулаторного звена, незнание особенностей клинического течения, а в связи с этим – неправильная интерпретация как симптомов болезни, так и лабораторно-инструментальных исследований (патоморфоз клинических проявлений заболевания (отсутствие ярких, манифестных форм, неспецифичный характер течения) на фоне широкого использования антибактериальной терапии (АБТ) препаратами, обладающими туберкулоостатическим действием (фторхинолоны, рифампицин, стрептомицин, тетрациклины).

Именно эти причины заставили нас обратиться к изучению структуры поликлинического приема врача-уролога,

акцентируя особое внимание на инфекциях мочевыводящей системы.

Был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и данных статистических талонов по урологическому профилю 3544 больных за 10 мес (2012–2013 гг.) на базе ГБУЗ НСО «Городская поликлиника №26», расположенной в Ленинском районе г. Новосибирска. Общая численность обслуживаемого населения составляет 78 113 человек. В учреждении работают 2 врача-уролога. Среднее число пациентов на приеме – 24 человека [5].

Необходимо отметить, что в представленном исследовании анализ учета заболеваемости осуществлялся по доминирующему на момент обращения диагнозу. Сопутствующие урологические заболевания не включались в исследование. Таким образом, была отображена структура заболеваемости с учетом основной причины обращения пациента в поликлинику.

За 10 мес (2012–2013 гг.) работы урологического кабинета было зарегистрировано 3544 обращения пациентов. Среди них воспалительные заболевания мочеполовой системы (n=1519) – 42,9%; доброкачественная гиперплазия предстательной железы – ДГПЖ (n=960) – 27,1%; мочекаменная болезнь – МКБ (n=605) – 17,1%. Остальные нозологические формы (кисты почек, доброкачественные новообразования почек, нефроптоз и др.) занимали 12,9% [5].

Среди всех воспалительных заболеваний мочеполовой системы 60,9% (n=925) занимал хронический пиелонефрит, в 3% случаев заболевание было впервые выявлено. Заболеваемость женщин хроническим пиелонефритом практически в 4 раза превышает показатели у мужчин (79,7 и 20,3% соответственно). Наиболее часто хронический пиелонефрит у женщин встречался в возрасте 20–39 лет (36,4%) и старше 60 лет (43%), в то время как у мужского пола отмечалось относительно равномерное распределение заболевания во всех возрастных категориях. Острый пиелонефрит был зарегистрирован в 1,6% случаев (n=25), из них 52% (n=13) приходилось на женщин в возрасте от 20 до 39 лет, 12% (n=3) занимали мужчины 50–59 лет.

Циститы с учетом анатомических особенностей строения уретры характерны главным образом для лиц женского пола. В нашем случае острый цистит был диагностирован у 7,5% (n=114), хронический – у 20,6% (n=313), из которых в 6,6% случаев заболевание было впервые выявлено. Наибольшая частота острого цистита встречалась в возрастных категориях 20–29 лет (n=47; 41,2%) и 30–39 лет (n=19; 16,7%). Хронический цистит наиболее распространен у лиц старше 60 лет (n=144; 46%) и в возрасте 20–29 лет (n=65; 20,8%).

Острый и хронический простатиты (n=92) в структуре воспалительных заболеваний мочеполовой системы занимали 0,3% (n=4) и 5,8% (n=88) соответственно, из них в 4,5% случаев заболевание было впервые выявлено. Заболеваемость острым простатитом была диагностирована в 30–49-летнем возрасте, причем в 75% это лица моложе 40 лет. Хронический простатит был наиболее распространен в возрастных категориях моложе 50 лет: в 36,4% (n=32) он приходился на 20–29 лет, 25% (n=22) – на 40–49 лет, а 23,9% (n=21) – на 30–39-летний возраст.

Воспалительными заболеваниями головки полового члена, яичек, придатков яичек страдали 2,8% (n=43) пациентов. Орхит/эпидидимит диагностировали у лиц 20–59 лет примерно с одинаковой частотой: 20–29-летние пациенты встречались в 26% (n=7), 30–39-летние – в 26% (n=7), 40–49-летние – в 22% (n=6), 50–59-летние – в 26% (n=7) случаев. Баланопостит в основном был представлен в возрасте 40–49 лет (n=5; 31,2%) и 60–69 лет (n=5; 31,2%). В 25% случаев диагноз установлен у лиц моложе 20 лет.

В структуре невоспалительных заболеваний мочеполовой системы преобладают ДГПЖ и МКБ. ДГПЖ (n=960) за-

нимала 27,1%, МКБ (n=605) – 17,1% среди всех нозологий урологического профиля.

Заболеваемость МКБ (n=605) у женщин в 3 раза превышала показатели у мужчин (66,1 и 33,9% соответственно). Наиболее часто МКБ у женщин встречалась в возрасте 50–69 лет (n=160; 26,4%) и старше 70 лет (n=119; 19,7%). У мужчин пик заболевания был характерен для возрастных категорий 50–69 лет (n=90; 14,9%). В 13,3% случаев (n=81) МКБ диагностировалась в возрасте до 50 лет, а у пожилых людей старше 70 выявлялась в 5,6% (n=34) случаев.

ДГПЖ преимущественно встречалась у мужчин старше 50 лет. Из них 56,2% (n=540) – лица старше 70 лет, а в 25% (n=240) случаев заболевание выявлялось в 60–69-летнем возрасте.

Таким образом, в амбулаторной урологической практике муниципальной поликлиники большую часть занимают воспалительные заболевания мочеполовой системы, среди которых наиболее часто выявляются хронический пиелонефрит, острый и хронические циститы.

Чувствительность уропатогенов к антибактериальным препаратам

В эпоху растущей резистентности микробной флоры к антибактериальным препаратам и селекции штаммов, продуцирующих β-лактамазы широкого спектра (БЛШС), необходимо точное знание спектра патогенов и их устойчивости к антибиотикам.

В Бразилии определяли чувствительность к фосфомицину бактериальных изолятов, выделенных из мочи беременных женщин, в 2012–2013 гг., всего 134 образца. Обнаружили преобладание *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*; 89% штаммов были чувствительны к фосфомицину [6].

Оценивали динамику чувствительности микрофлоры мочи в 2005–2006 и 2010–2011 гг. Изучили 11 943 штамма аэробов и обнаружили, что на долю *E. coli* пришлось 70,2% изолятов. Резистентность к триметоприму/сульфаметоксазолу, норфлоксацину, нитрофурантоину, цефазолину и налидиксовой кислоте превышала 20% [7].

J.Rocha и соавт. [8] полагали, что чувствительность уропатогена к антибактериальным препаратам различна в разных половозрастных группах. По их данным, в целом у мужчин чувствительность микрофлоры ниже, однако комбинация гентамицин + нитрофурантоин является оптимальной для эмпирической терапии ИМП. С ними отчасти соглашались R.Edlin и соавт. [9], которые выделили *E. coli* из мочи у 83% девочек и только у 50% мальчиков. Наименьшая резистентность возбудителя (<1%) была к нитрофурантоину.

Национальное руководство по урологии во Франции в качестве 1-й линии эмпирической терапии больных острым циститом рекомендует однократный прием фосфомицина, предлагая 5-дневный прием нитрофурантоина или 3-дневный прием фторхинолонов как альтернативный вариант. Однако, согласно опросам, врачи общей практики только в 47% назначали фосфомицин; 45% начинали терапию с фторхинолонов, остальные выбирали другие препараты [10].

В Китае, анализируя чувствительность 908 штаммов *E. coli*, выделенной из мочи в течение 2004–2010 гг., установили, что всего 528 (58,1%) изолятов продуцировали БЛШС, причем если в 2004 г. их было 41,7%, то в 2010-м – уже 60,9%. Наибольшую активность в отношении *E. coli* показали фосфомицина трометамол, пиперацillin-тазобактам, амикацин и имипенем. Установлена положительная корреляция между продукцией БЛШС и резистентностью к левофлоксацину [11].

Другая большая группа китайских исследователей проанализировала спектр резистентности 1247 штаммов микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*. Среди изолятов *E. coli* 64,3% продуцировали БЛШС, среди *Klebsiella*

pneumonia таковых было 32,1%. В 100% *E. coli* была чувствительна к меропенему/имипенему, более чем в 90% – к амикацину. Однако свыше 60% штаммов *E. coli* оказались устойчивы к ципрофлоксацину, левофлоксацину, цефтриаксону и цефотаксиму. Авторы отметили рост *Acinetobacter baumannii* как этиологического фактора урогенитальных инфекций, притом что чувствительность этого возбудителя к карбопенемам не превышала 37% [12].

В Испании выделили 31 758 уропатогенов, причем более 1/2 (55,2%) из них пришлось на *E. coli*, *Enterococcus faecalis* был обнаружен в 18,0%, *Klebsiella* spp. – в 10,3%. Чувствительность *E. coli* стабильно была наивысшей к имипенему (99,8%), амикацину (99,5%), нитрофурантоину (98,9%) и фосфомицину (100%). Хотя к цефуроксиму устойчивость за 7 лет наблюдения увеличилась с 67,8 до 86,4%, частота штаммов, резистентных к ципрофлоксацину и ко-тримоксазолу, существенно не изменилась (чувствительность соответственно 69,8–65,5%) [13].

В вопросе выбора антибиотика нельзя полностью полагаться на данные литературы, необходимо знать спектр микрофлоры и ее резистентность в своем регионе, причем иметь свежие, не старше 2 лет результаты бактериологических исследований, так как эти параметры чрезвычайно изменчивы.

Было проведено бактериологическое исследование мочи от пациентов, находящихся в отделении урогенитальных форм туберкулеза ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России [14].

Пропорция выделенных микроорганизмов оказалась нестабильна в течение времени. В госпитальных образцах наибольшая частота грамотрицательной микрофлоры была в 2009 г. – 66,3%; наименьшая – в 2011 г. (35,0%). Отмечено двукратное увеличение доли грамположительных кокков среди уропатогенов с 25,7% в 2009 г. до 52,6% – в 2011 г.

Вопреки распространенному мнению, что основной возбудитель урогенитальных инфекций – *E. coli*, в нашем исследовании ее роль оказалась невелика. Доля *E. coli* выросла с 28,1% в 2009 г. до 49,4% – в 2013 г. с необъяснимым провалом до 33,5% в 2011 г.

Вероятно, более корректно будет оценивать долю *E. coli* не в общей структуре микроорганизмов, вызывающих воспаление мочевых путей, а среди грамотрицательной микрофлоры. В стационаре уровень встречаемости *E. coli* демонстрировал небольшой, но уверенный рост с 2009 по 2012 гг., однако в 2013 г. кривая неожиданно резко пошла вниз. Среди более чем 7 тыс. штаммов уропатогенов на долю *E. coli* не приходилось и пятой части, что позволяет подвергнуть сомнению постулат о ведущей роли этого возбудителя как этиологического фактора инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей. Вполне вероятно, что неудача лечения и тенденция к хронизации инфекций мочевых путей обусловлена расширенным спектром уропатогенов.

Принципы терапии инфекций мочеполовой системы

В лечении урогенитальных инфекций ведущее значение имеет резистентность терапии, особенно при выборе препарата для эмпирической терапии. Поскольку основным возбудителем принято считать *E. coli* (хотя данные нашего исследования опровергают этот постулат), мы проследили динамику ее чувствительности за последние 5 лет. Картина тоже оказалась не совсем однородна – отмечаются необъяснимые всплески резистентности в отдельные годы, например к гентамицину в 2010 г. с возвращением в 2011 г. к исходным цифрам. Нитрофурантоин продемонстрировал наибольшую резистентность в 2009 г. с постоянным снижением за весь срок наблюдения. Однако прочие группы антибиотиков показали неуклонный рост устойчивости. Так, резистентность микрофлоры к цефалоспорином II поколения увеличилась в 3 раза, ципрофлоксацину –

в 2 раза, амоксициллину – в 7 раз. Вместе с тем практически не было штаммов, устойчивых к карбапенемам, и отмечена нулевая резистентность к фосфомицину – все штаммы в течение 5 лет сохраняли чувствительность к этому антибиотику.

Таким образом, спектр видового состава уропатогенных возбудителей подвержен существенным колебаниям, выявить какой-либо закономерности не удалось. Уровень резистентности микрофлоры, напротив, логично нарастает – за 5 лет увеличился по основным антибиотикам до 7 раз, при сохранении малой резистентности к нитрофурантоину, гентамицину и имипенему и нулевой – к фосфомицину.

Результаты проведенного исследования подтвердили международные данные о частичной утрате кишечной палочкой роли ведущего уропатогена, грамположительные кокки приобретают все большее значение, и это необходимо учитывать при выборе препарата для эмпирической терапии. По-прежнему оптимальными антибиотиками и уросептиками для лечения больных острым неосложненным циститом являются фосфомицин и нитрофурантоин, как это было показано нами ранее [2].

Инфекции нижних мочевых путей, наиболее частым проявлением которых является острый бактериальный цистит, широко распространены повсеместно [15]. По мнению K.Naber и соавт. [16], каждый год 15% сексуально активных женщин имеют хотя бы один эпизод цистита; до 60% женщин в течение жизни хотя бы 1 раз страдали этим заболеванием, причем у 1/4 части отмечается рецидив в течение года. Развитию рецидива способствуют применение спермицидов, менопауза, сахарный диабет и множество других факторов. В целом не менее 60% пациентов имеют рецидивирующие формы заболевания, что делает крайне актуальными вопросы лечения и профилактики обострений цистита и пиелонефрита. По данным эпидемиологического исследования, проведенного В.В.Рафальским и соавт. [17], 17,8% женщин в возрасте от 15 до 51 года за истекший год перенесли острый цистит, причем у 1/2 из них заболевание рецидивировало в течение 12 мес как минимум 1 раз.

Структура инфекций нижних мочевых путей имеет четко выраженные гендерные различия: в возрасте до 55 лет значительно чаще болеют женщины, и лишь в более старшем возрасте отмечается выравнивание пропорции, в основном за счет развития у пожилых мужчин доброкачественной гиперплазии предстательной железы [2]. Причины кроются как в анатомических особенностях (у женщин уретра короткая и широкая, до 27% отмечается ее гипермобильность или наружное отверстие располагается низко, что облегчает проникновение инфекции из влагалища), так и в онтофилогенетическом единстве мочевой и половой систем. Разница эмбрионального происхождения мочевого пузыря обуславливает структурные отличия этих областей. Треугольник мочевого пузыря имеет общее происхождение с влагалищем и представляет собой эндокринно-рецепторный орган. С периода половой зрелости плоский эпителий треугольника Льево, подобно влагалищному, подвержен циклическим изменениям в течение менструального цикла соответственно гормональным сдвигам. В многослойном плоском эпителии треугольника Льево и влагалища происходит синтез гликогена, который является субстратом для молочной кислоты. Постоянная циклическая десквамация и цитоллиз поверхностных клеток плоского эпителия, ферментативное расщепление гликогена до глюкозы и молочной кислоты (концентрация последней поддерживает кислотность мочи) представляет собой один из механизмов защиты слизистой оболочки мочевого пузыря и влагалища. Любое нарушение в женской половой системе закономерно вызывает

расстройство в мочевого, которое может быть компенсированным и декомпенсированным [2].

Таким образом, существуют гендерные предпосылки к возникновению и рецидивированию цистита.

В качестве средств профилактики цистита хорошо себя зарекомендовали растительные препараты, одним из наиболее хорошо изученных является Канефрон, содержащий экстракты золототысячника, розмарина и любистока.

Результаты исследований

С целью изучения влияния способов контрацепции на частоту возникновения рецидива бактериального цистита у женщин и определения эффективности совокупного применения Канефрона и комбинированных оральных контрацептивов в качестве противорецидивного комплекса проведено исследование, в которое включили 3 группы сексуально активных женщин репродуктивного возраста, страдающих рецидивирующим бактериальным циститом (при частоте рецидивов не менее 3 в год) в возрасте от 27 до 36 лет (в среднем $31,4 \pm 2,8$), использующих в качестве средства предохранения от нежелательной беременности презерватив. В 1-ю группу вошли 26 пациенток, которые получали стандартную этиопатогенетическую терапию по поводу рецидива бактериального цистита. Вторая группа объединила 31 больную, им после завершения стандартной этиопатогенетической терапии по поводу рецидива бактериального цистита была рекомендована комбинированная оральная контрацепция – КОК (Жанин, Джес, Клайра). Третью группу составили 32 пациентки с циститом, которым после стандартной этиопатогенетической терапии была рекомендована КОК, а также назначен Канефрон по 50 капель трижды в день в течение 1 мес, с повторным курсом через 3 мес.

Исследование продолжалось в течение полутора, так как, согласно определению, рецидивирующим заболеванием считают цистит с 2 обострениями и более в течение 6 мес или 3 и более – в течение года; таким образом, 6 мес – достаточный срок для определения противорецидивной эффективности метода лечения. При возникновении рецидива пациентки сразу обращались в клинику. Все больные, в том числе и те, у которых какого-либо обострения не было, прошли контрольное обследование через 6 мес: общий анализ мочи, посев мочи на микрофлору.

Среди 26 больных 1-й группы у 11 (43,3%) за время наблюдения заболевание рецидивировало, причем у 7 из них (26,9% от всего числа больных) – дважды.

Во 2-й группе рецидив цистита был отмечен у 8 (25,8%) пациенток, из них у каждой второй (12,9%) – дважды.

Наилучшие результаты отмечены в 3-й группе, где пациентки в течение полутора постоянно принимали КОК и получили два месячных курса Канефрона. Эпизод острого цистита был отмечен лишь у 5 (15,6%) из 32 больных, причем ни у одной не повторялся. Таким образом, применение современных оральных контрацептивов достоверно снижает частоту рецидивов бактериального цистита. Дополнительный прием комбинированного растительного препарата Канефрон существенно усиливает эффект КОК в отношении рецидивов цистита. Ни в одном случае не было отмечено какой-либо значимой побочной реакции на Канефрон (у 2 пациенток возникла небольшая тяжесть в эпигастриальной области после приема Канефрона натошак; явления гастралгии были купированы после приема препарата через 40 мин после еды). В начале оральной контрацепции у 12 женщин отмечалась слабовыраженная мастодиния, у одной – мажущие кровянистые выделения. После периода адаптации, который продолжался в среднем $1,9 \pm 0,7$ мес, эти симптомы прекратились. Ни одна из женщин не отказалась от рекомендованного лечения.

Острый цистит у женщин является широко распространенным заболеванием. Основным методом лечения – АБТ с

использованием преимущественно фосфомицина, фуразидина, цефиксима, фторхинолонов (ципрофлоксацин и левофлоксацин). Поскольку цистит склонен к рецидивированию, женщины получают по несколько курсов антибиотиков ежегодно, что ведет к селекции резистентных штаммов и способствует частому развитию побочных эффектов АБТ [2].

К 25 годам 30% женщин имеют в анамнезе хотя бы 1 эпизод острого цистита; распространенность этого заболевания достигает 700 случаев на 1 тыс. женщин репродуктивного возраста [18]. Авторы не видят альтернативы назначению антибактериальных препаратов при остром цистите, хотя отмечают, что их ограниченный выбор, снижение активности и рост резистентности микрофлоры осложняют выбор схемы терапии [19–21].

В.В.Галкин [22] также считает антибактериальные препараты неотъемлемым компонентом терапии острого цистита, но при этом подчеркивает, что нежелательные явления при этом развивались с частотой до 21,6%. Несмотря на АБТ, являющуюся небезразличной для организма, в 1/2 случаев заболевание рецидивировало [19].

Основываясь на рекомендациях Европейской урологической ассоциации, многие авторы рекомендуют АБТ по поводу острого неосложненного цистита ограничить фосфомицином и фуразидином [22, 23], хотя встречаются и рекомендации начинать эмпирическую терапию с фторхинолонов, поскольку они способны проникать в паренхимы пораженного органа и активны в отношении внутриклеточных микроорганизмов [21].

Эмпирическая АБТ по поводу острого неосложненного цистита основывается на постулате, что в подавляющем большинстве случаев заболевание вызывает *E. coli*. Однако данные последних лет свидетельствуют о неуклонном снижении роли этого возбудителя [14, 24, 25]. Совершенно закономерны в такой ситуации, когда возбудитель достоверно неизвестен, растет частота резистентности микрофлоры, велик риск развития побочных реакций АБТ, попытки найти альтернативный подход к лечению больных острым неосложненным циститом – тем более что заболевание является доброкачественным и склонно к спонтанному разрешению [26].

В работе В.В.Иванова [27] было показано преимущество сочетанной АБТ и фитотерапии. С.Х.Аль-Шукри и соавт. [28] в эксперименте продемонстрировали высокую эффективность простатилена, сопоставимую с таковой при назначении цефалоспоринов. Т.Л.Киселева, А.Д.Скрипчак [29] на примере капсул Уролесана показали, что применение хорошо известных растительных препаратов в новых лекарственных формах позволяет оптимизировать лечение больных острым циститом.

С целью определить возможность купирования острого неосложненного цистита без применения антибиотиков провели пилотное открытое несравнительное проспективное исследование, в которое включили 17 женщин, больных острым циститом, в возрасте от 22 до 36 лет (в среднем $28,9 \pm 4,3$ года).

Критерии включения:

- диагноз «острый неосложненный цистит»;
- небеременные сексуально активные женщины репродуктивного возраста;
- применение оптимальной контрацепции. Известно, что барьерные методы контрацепции и спермициды способствуют рецидивам цистита [30–32], в то время как перевод пациенток на КОК достоверно уменьшает частоту рецидивирования заболевания [33];
- обращение к врачу в течение 12 ч с момента начала заболевания;
- согласие участвовать в исследовании.

Критерии исключения:

- применение презервативов/спермицидов;
- беременность/лактация;

- менопауза;
- прием хотя бы одной дозы любого антибактериального препарата по любому поводу в течение 10 дней до включения в исследование;
- симптомы, позволяющие заподозрить пиелонефрит (боль в поясничной области, температура тела выше 37°C, симптомы интоксикации);
- наличие осложняющих факторов (сопутствующий сахарный диабет, аномалии развития мочеполовой системы, перенесенные травмы и операции на органах малого таза, пролапс тазовых органов);
- длительность заболевания более 12 ч.

Все пациентки получали кетопрофен (Фламакс форте) по 100 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней и комбинированный растительный препарат Канефрон Н по 2 таблетки 3 раза в день в течение 1 мес.

Критерии эффективности: прекращение дизурии, нормализация анализов мочи, прекращение бактериурии.

Диагноз устанавливали на основании жалоб, данных анамнеза и физикального исследования и подтверждали в течение последующих дней лабораторными тестами (общий анализ мочи, посев мочи на микрофлору). Контрольные визиты: через 2 дня с целью определения возможности продолжать назначенное лечение и подтверждения бактериурии, через 7 дней с целью определения непосредственных результатов лечения и через 1 и 6 мес с целью определения стойкости достигнутых результатов.

У всех женщин в момент обращения присутствовала дизурия (учащенное болезненное мочеиспускание с резью), у 8 также имела место терминальная гематурия. У всех было повышено число лейкоцитов в общем анализе мочи (от 15 до 50 клеток). Уропатогенная микрофлора также была выявлена у всех пациенток в титре 10^3 – 10^4 КОЕ/мл: *E. coli* у 11 (64,7%) пациенток, *Klebsiella* spp. – у 3 (17,6%), *Enterobacter* spp. – у 2 (11,8%) и еще у 1 (5,9%) больной был получен рост *Acinetobacter*.

У 3 (17,6%) женщин через 2 дня выраженность симптомов сохранялась на прежнем уровне, и им дополнительно были назначены фосфомицина трометамол и фуразидин, из дальнейшего исследования они были исключены. У оставшихся 14 (82,4%) пациенток отмечалось значительное снижение интенсивности дизурии, и они продолжили прием Кетатифена и Канефрона Н.

Через 7 дней 12 (85,7%) пациенток не предъявляли никаких жалоб, анализы мочи у них нормализовались, что позволило констатировать выздоровление; тем не менее они продолжили прием Канефрона Н с целью сохранения достигнутых результатов и профилактики рецидива. У 2 (14,3%) пациенток после 7-дневной терапии сохранялись умеренная дизурия и лейкоцитурия, рост микрофлоры в диагностически незначимом титре (у обеих *Enterobacter* spp. 10^2 КОЕ/мл). Через 1 мес по завершении приема Канефрона Н, все пациентки были здоровы: не предъявляли жалоб; анализы мочи были нормальны, роста флоры в моче не было. При контрольном обследовании через 6 мес ни у одной пациентки не возник рецидив цистита.

Последние данные свидетельствует о сдаче казавшихся неизлечимыми позиций. Демонстрировавшая превосходный эффект иммунопрофилактика лиофилизатом 18 штаммов *E. coli* (ОМ-89S) утратила свою актуальность, что было показано в двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании [34].

Современная концепция лечения больных острым неосложненным циститом во главу угла ставит не эрадикацию возбудителя, а купирование воспаления и, следовательно, прекращение симптомов [35]. Бактериурия сама по себе не является состоянием, требующим терапии, и пациенты обращаются к врачу не потому, что у них в моче нахо-

дятся микроорганизмы, тем более что, как показали исследования ростовской школы [36], моча человека в норме не стерильна. Напротив, воспалительная реакция чревата нарушением микроциркуляции, сопровождается болью и нарушением функции органа.

К счастью, мировая урологическая общественность отказалась от практики длительного назначения антибиотиков в низких дозах с целью профилактики инфекций нижних мочевыводящих путей, отдав предпочтение поведенческой терапии и фитотерапии [37]. Но можем ли мы отказаться от назначения антибиотиков при остром инфекционно-воспалительном процессе? К.Г.Набер и соавт. [35] приводят убедительные данные, свидетельствующие о том, что при определенных условиях эффективность терапии без применения антибиотиков как минимум не ниже стандартной. Наше исследование – только первый шаг большой и кропотливой работы, но если ее конечным результатом станет получение доказательств возможности сокращения АБТ хотя бы на 1/3 – можно считать, что цель достигнута. В распоряжении врача – большой спектр современных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые лишены побочных эффектов, свойственных первым средствам этой группы (раздражающее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта, провоцирование кровотечений), и вполне безопасны при назначении кратковременными курсами. Трехкомпонентный фитопрепарат Канефрон Н хорошо изучен и у нас в стране, и за рубежом [35] и рассматривается как важная составляющая схемы комплексного лечения больных острым и рецидивирующим циститом, пиелонефритом, уrolитиазом. В литературе описаны первые попытки отойти от антибактериального лечения больных острым неосложненным циститом [35], и приведенный выше вариант такой терапии также показал обнадеживающие результаты.

Таким образом, у 82,4% молодых небеременных женщин, больных острым неосложненным циститом, заболевание было излечено без применения антибиотиков, и только 17,6% пациенток потребовалось дополнительное назначение антибактериальных препаратов. У всех пациенток, у которых констатировали уменьшение выраженности симптомов через 48 ч сочетанной терапии НПВП и комбинированным растительным препаратом Канефрон Н, было достигнуто излечение; ни у одной из них не развился рецидив заболевания в течение последующих 6 мес. При ранних (до 12 ч с момента заболевания) сроках обращения и контроле эффективности терапии в течение последующих 48 ч возможно ограничиться назначением НПВП и комбинированного растительного препарата Канефрон Н.

Литература/References

1. Лопаткин Н.А., Пугачев А. Г., Аполихин О.И. Урология: учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. / Lopatkin N.A., Pugachev A. G., Apolikhin O.I. Urologia: uc-hebnik dlia vuzov. M.: GEOTAR-Media, 2004. [in Russian]
2. Болезни мочевого пузыря. Под ред. Е.В.Кульчавеня, В.А.Краснова. Новосибирск: Наука, 2012. / Bolezni mochevogo puzrya. Pod red. E.V.Kulchavenya, V.A.Krasnova. Novosibirsk: Nauka, 2012. [in Russian]
3. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Ковешникова Е.Ю., Свешникова Н.Н. Новые тенденции в эпидемической ситуации по туберкулезу экстраторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. Туберкулез и болезни легких. 2009; 86 (10): 27–31. / Kulchavenya E.V., Brizhatiuk E.V., Koveshnikova E.Yu., Sveshnikova N.N. Novye tendentsii v epidemicheskoi situatsii po tuberkulezu ekstratora-kal'nykh lokalizatsii v Sibiri i na Dal'nem Vostoke. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2009; 86 (10): 27–31. [in Russian]
4. Кульчавеня Е.В., Краснов А.В., Скорняков С.Н. и др. Современные тенденции эпидемической ситуации по внеторакальному туберкулезу. Туберкулез и болезни легких. 2013; 90 (12): 34–9. / Kulchavenya E.V., Krasnov A.V., Skornikov S.N. i dr. Sovremennye tendentsii epidemicheskoi situatsii po vnetorakal'nomu tuberkulezu. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2013; 90 (12): 34–9. [in Russian]

5. Шевченко С.Ю., Кульчаева Е.В., Зулин Я.В. Инфекции мочевыводящих путей в структуре поликлинического приема уролога. Медицина и образование в Сибири [Электронный ресурс]. 2013; 5. http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1140. / Shevchenko S.Iu., Kulchavenya E.V., Zulin Ya.V. Infektsii mочevyvodiaschikh putei v strukture poliklinicheskogo priema urologa. Meditsina i obrazovanie v Sibiri [Elektronnyi resurs]. 2013; 5. http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1140. [in Russian]
6. Souza RB, Trevisol DJ, Schuelter-Trevisol F. Bacterial sensitivity to fosfomycin in pregnant women with urinary infection. *Braz J Infect Dis* 2015. pii: S1413-8670(15)00031-8. doi: 10.1016/j.bjid.2014.12.009.
7. Érique José Peixoto De Miranda, Gerson Sobrinho Salvador De Oliveira, Felício Lopes Roque et al. Susceptibility to antibiotics in urinary tract infections in a secondary care setting from 2005–2006 and 2010–2011, in Sao Paulo, Brazil: data from 11,943 urine cultures. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2014; 56 (4): 313–24. doi: 10.1590/S0036-46652014000400009. PMID: PMC4131818.
8. Rocha JL, Tuon FF, Johnson JR. Sex, drugs, bugs, and age: rational selection of empirical therapy for outpatient urinary tract infection in an era of extensive antimicrobial resistance. *Braz J Infect Dis* 2012; 16 (2): 115–21.
9. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol* 2013; 190 (1): 222–7. doi: 10.1016/j.juro.2013.01.069. Epub 2013 Jan 28.
10. Etienne M, Lefebvre E, Frebourg N et al; Bacyst Study Group. Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 137.
11. Lai B, Zheng B, Li Y et al. In vitro susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated from urine samples obtained in mainland China to fosfomycin trometamol and other antibiotics: a 9-year surveillance study (2004–2012). *BMC Infect Dis* 2014; 14: 66. doi: 10.1186/1471-2334-14-66.
12. Wang Q, Zhao CJ, Wang H et al. Antimicrobial resistance of Gram-negative bacilli isolated from 13 teaching hospitals across China. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2013; 93 (18): 1388–96.
13. Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, de Dios Luna Del Castillo J et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: A 7-year surveillance study. *Am J Infect Control* 2014; 42 (10): 1033–8. doi: 10.1016/j.ajic.2014.06.013.
14. Кульчаева Е.В., Чердынченко А.Г., Шевченко С.Ю., Хомяков В.Т. Динамика структуры и чувствительности уропатогенов в Новосибирске. Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. 2015; 18 (2): 10–6. / Kulchavenya E.V., Cherednichenko A.G., Shevchenko S.Iu., Khomiakov V.T. Dinamika struktury i chuvstvitel'nosti uropatogenov v Novosibirske. Effektivnaia farmakoterapiia. Urologiia i nefrologiia. 2015; 18 (2): 10–6. [in Russian]
15. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Годунов Б.Н., Давидьянц А.А. Диагностика и лечение различных форм цистита у женщин. М., 2002. / Pushkar' D.Iu., Zaitsev A.V., Godunov B.N., David'iants A.A. Diagnostika i lechenie razlichnykh form tsistita u zhenshchin. M., 2002. [in Russian]
16. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AS. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33 (2): 111–9.
17. Rafalskiy V et al. Epidemiology of acute cystitis. *Eur Urol Suppl* 2008; 7 (3): 267.
18. Рафальский В.В., Ходневич Л.В. Острый цистит: подходы к выбору антимикробной терапии. *Consilium Medicum* 2010; 12 (4): 48–53. / Rafal'skii V.V., Khodnevich L.V. Ostryi tsistit: podkhody k vyboru antimikrobnai terapii. Consilium Medicum. 2010; 12 (4): 48–53. [in Russian]
19. Кульчаева Е.В., Шевченко С.Ю. Анализ результатов эмпирической терапии амбулаторных больных урогенитальными инфекциями в условиях высокой заболеваемости туберкулезом [Электронный ресурс]. Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание. 2015; 2. http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1699. / Kulchavenya E.V., Shevchenko S.Iu. Analiz rezul'tatov empiricheskoi terapii ambulatornykh bol'nykh urogenital'nymi infektsiiami v usloviakh vysokoi zabolevaemosti tuberkulezom [Elektronnyi resurs]. Meditsina i obrazovanie v Sibiri: setevoe nauchnoe izdanie. 2015; 2. http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1699. [in Russian]
20. Синякова Л.А. Антибактериальная терапия острого цистита в эру растущей резистентности возбудителей. Тер. архив. 2014; 86 (4): 125–9. / Siniakova L.A. Antibakterial'naiia terapiia ostrogo tsistita v eru rastushchei rezistentnosti vozbuditelei. Ter. arkhiv. 2014; 86 (4): 125–9. [in Russian]
21. Локшин К.Л. Острый неосложненный цистит у женщин детородного возраста: современные подходы к диагностике и лечению. Справ. поликлин. врача. 2010; 9: 67–9. / Lokshin K.L. Ostryi neoslozhnennyi tsistit u zhenshchin detородного vozrasta: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu. Sprav. poliklin. vracha. 2010; 9: 67–9. [in Russian]
22. Галкин В.В. Сравнительная клинико-микробиологическая и фармакоэкономическая эффективность цеффиксима и ципрофлоксацина при остром неосложненном цистите. Дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2013. / Galkin V.V. Sravnitel'naiia kliniko-mikrobiologicheskaiia i farmakoeconomicheskaiia effektivnost' tsefiksima i tsiprofloksatsina pri ostrom neoslozhnennom tsistite. Dis. ... kand. med. nauk. Smolensk, 2013. [in Russian]
23. Попов С.В. Антимикробная терапия острого неосложненного цистита. Фарма-тека. 2012; 10 (243): 42–5. / Popov S.V. Antimikrobnaiia terapiia ostrogo neoslozhnennogo tsistita. Farmateka. 2012; 10 (243): 42–5. [in Russian]
24. Кульчаева Е.В., Чердынченко А.Г., Неймарк А.И., Шевченко С.Ю. Частота встречаемости госпитальных уропатогенов и динамика их чувствительности. Урология. 2015; 2: 13–6. / Kulchavenya E.V., Cherednichenko A.G., Neimark A.I., Shevchenko S.Iu. Chastota vstrechaemosti hospital'nykh uropatogenov i dinamika ikh chuvstvitel'nosti. Urologiia. 2015; 2: 13–6. [in Russian]
25. Геворкян А.Р., Авакян А.Ю., Павлюк М.Д., Пинчук И.С. Неосложненные инфекции нижних мочевых путей у пациентов Западного округа Москвы в 2013–2014 гг. Мед. вестн. Башкортостана. 2015; 10 (3): 90–2. / Gevorkian A.R., Avakian A.Iu., Pavliuk M.D., Pinchuk I.S. Neoslozhnennye infektsii nizhnikh mочevykh putei u patsientov Zapadnogo okruga Moskvyy v 2013–2014 gg. Med. vestn. Bashkortostana. 2015; 10 (3): 90–2. [in Russian]
26. Naber KG. New aspects on diagnostics and therapy of uncomplicated cystitis. *Urologe A* 2014; 53 (10): 1489–94. doi: 10.1007/s00120-014-3564-7.
27. Иванов В.В., Хитрихеев В.Е. Фитотерапия при остром цистите. Бюл. Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН. 2010; 3: 72–5. / Ivanov V.V., Khitrikheev V.E. Fitoterapiia pri ostrom tsistite. Biul. Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniia RAMN. 2010; 3: 72–5. [in Russian]
28. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Боровец С.Ю. Эффективность простатилена при остром цистите (экспериментально-клиническое исследование). Нефрология. 2009; 13 (2): 92–5. / Al'-Shukri S.Kh., Gorbachev A.G., Borovets S.Iu. Effektivnost' prostatilena pri ostrom tsistite (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie). Nefrologiia. 2009; 13 (2): 92–5. [in Russian]
29. Киселева Т.Л., Скрипчак А.Д. Современные подходы к лечению острого цистита: традиционные растительные рецептуры в современных лекарственных формах. Традиционная медицина. 2013; 3 (34): 36–42. / Kiseleva T.L., Skripchak A.D. Sovremennye podkhody k lecheniiu ostrogo tsistita: traditsionnye rastitel'nye retseptury v sovremennykh lekarstvennykh formakh. Traditsionnaia meditsina. 2013; 3 (34): 36–42. [in Russian]
30. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996; 335: 468–74.
31. Fihn SD, Boyko EJ, Normand EH et al. Association between use of spermicide-coated condoms and *Escherichia coli* urinary tract infection in young women. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 512–20.
32. Fihn SD, Boyko EJ, Chen CL et al. Use of spermicidal-coated condoms and other risk factors for urinary tract infection caused by *staphylococcus saprophyticus* use. *Arch Intern Med* 1998; 158: 281–7.
33. Кульчаева Е.В., Брижатюк Е.В., Хомяков В.Т., Бреусов А.А. Частота возникновения цистита в зависимости от вида контрацепции. Урология. 2013; 1: 41–2. / Kulchavenya E.V., Brizhatiuk E.V., Khomiakov V.T., Breusov A.A. Chastota vozniknoveniia tsistita v zavisimosti ot vida kontratsepsii. Urologiia. 2013; 1: 41–2. [in Russian]
34. Wagenlehner FM, Ballarín S, Pilatz A et al. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter Clinical Study of *Escherichia coli*-Lyophilized Lysate for the Prophylaxis of Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Urol Int* 2015; 95 (2): 167–76. doi: 10.1159/000371894. Epub 2015 Feb 18.
35. Набер К.Г., Алиджанов Ж.Ф. Существуют ли альтернативные методы антибактериальной терапии и профилактики неосложненных инфекций мочевыводящих путей? Урология. 2014; 6: 5–14. / Naber K.G., Alidzhanov Zh.F. Sushchestvuiut li al'ternativnye metody antibakterial'noi terapii i profilaktiki neoslozhnennykh infektsii mочevyvodiaschikh putei? Urologiia. 2014; 6: 5–14. [in Russian]
36. Kogan MI, Naboka YL, Ibishev KS et al. Human urine is not sterile – shift of paradigm. *Urol Int* 2015; 94 (4): 445–52. doi: 10.1159/000369631. Epub 2015 Mar 7.
37. Wagenlehner FM, Naber KG. Prescribing behavior in urinary tract infection: inadequate implementation of guidelines in clinical practice. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109 (50): 876–7. doi: 10.3238/arztebl.2012.0876. Epub 2012 Dec 14.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кульчаева Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ НИИТ, проф. каф. туберкулеза ГБОУ ВПО НГМУ. E-mail: urotub@yandex.ru

Острое почечное повреждение: современный взгляд на проблему

М.М.Батюшин, Л.И.Руденко[✉], А.А.Кастанаян, Б.И.Воробьев

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29

Острое повреждение почек (ОПП) – термин, пришедший взамен понятию «острая почечная недостаточность». ОПП представляет собой синдром резкого снижения функции почек, который характеризуется снижением диуреза вплоть до анурии, накоплением продуктов азотистого обмена и нарушением водно-электролитного обмена, а также ассоциируется с высокой летальностью и последующим развитием хронической почечной недостаточности. Диагностическими критериями ОПП являются показатели креатинина в сыворотке крови, величина скорости клубочковой фильтрации и объем диуреза. В основе развития ОПП лежат следующие группы причин: прerenальные, ренальные и постренальные. Тактика терапии ОПП, в свою очередь, должна быть выбрана с учетом основного заболевания и степени тяжести ОПП. Для оценки эффективности терапии ОПП необходимо постоянно контролировать диурез, креатинин, мочевины и электролиты.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, объем циркулирующей плазмы, хроническая болезнь почек.

[✉]rudenko.liliya@mail.ru

Для цитирования: Батюшин М.М., Руденко Л.И., Кастанаян А.А., Воробьев Б.И. Острое почечное повреждение: современный взгляд на проблему. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 43–48.

Acute kidney injury: a modern view on the problem

М.М.Батиушин, Л.И.Руденко[✉], А.А.Кастанаян, Б.И.Воробьев

Rostov State Medical University. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevanskii, d. 29

Acute kidney injury (AKI) is the term that has come to replace the concept of «acute renal failure», it is a syndrome of sharp decline in renal function, which is characterized by decreased urine output up to anuria, accumulation products of nitrogen metabolism, and the violation of water-electrolyte metabolism, and is associated with high mortality and the subsequent development of chronic renal failure. Diagnostic criteria of AKI are serum creatinine, glomerular filtration rate and the magnitude of the volume of urine output. At the base of AKI are the following groups of reasons: prerenal, renal and postrenal. The therapy should be selected taking into account the underlying disease and the degree of severity of the AKI. To evaluate the effectiveness of AKI therapy it must be constantly monitor diuresis, creatinine, urea and electrolytes.

Key words: acute kidney damage, the amount of circulating plasma, chronic kidney disease.

[✉]rudenko.liliya@mail.ru

For citation: Batiushin M.M., Rudenko L.I., Kastianyan A.A., Vorobiev B.I. Acute kidney injury: a modern view on the problem. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 43–48.

Острое повреждение почек (ОПП) является распространенным состоянием, которое требует дорогостоящего лечения, влияет на увеличение сроков госпитализации и ассоциируется с риском неблагоприятных исходов [1]. В последнее десятилетие взамен термину «острая почечная недостаточность» рабочей группой AKIN (Acute Kidney Injury Network) принят термин ОПП, что продиктовано необходимостью стандартизировать критерии диагностики, тяжести поражения почек, а также отражает этапность патогенеза экстраренальных проявлений ОПП. Несмотря на улучшение технологической оснащенности медицинских учреждений, частота развития ОПП высока, так, в США за 15 лет число случаев ОПП возросло почти в 4,7 раза [2], в общей популяции заболеваемость ОПП достигает 0,25% [3], что свидетельствует о необходимости усовершенствования подходов введения пациентов с ОПП. Летальность при развитии ОПП может достигать 30–90%, что обусловлено этиологией, тяжестью ОПП, сопутствующей патологией и рядом других факторов [15, 18, 28]. При этом необходимо отметить, что у пациентов, перенесших ОПП, увеличивается риск развития хронической болезни почек (ХБП) и терминальной хронической почечной недостаточности [4].

Таким образом, ОПП – симптомокомплекс внезапной потери функции почек, который сопровождается нарушением диуреза вплоть до анурии и ассоциируется с высоким риском ранней или отсроченной летальности, а также последующим развитием ХБП.

ОПП – синдром, характеризующийся резким нарушением функции почек и проявляющийся стремительным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), ретенцией продуктов азотистого обмена, таких как азот мочевины крови и креатинин, и нарушением жидкостного компартмента, кислотно-щелочного гомеостаза и развитием дисэлектролитемии.

Термин «острая почечная недостаточность» был известен в медицине много лет, однако отсутствовали четкие

критерии данного диагноза. В свою очередь, это не позволяло в полной мере определять распространенность ОПП и оценивать результаты лечения. В итоге с целью стандартизации было дано единое толкование указанного определения, определены стадии ОПП, разработаны рекомендации по тактике ведения пациентов. Так, в 2004 г. рабочей группой ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) принята классификация RIFLE: R – риск (Risk), I – повреждение (Injury), F – недостаточность (Failure), L – потеря (Loss), E – терминальная ХПН (End stage renal disease) [5]. В 2007 г. эксперты AKIN предложили единые стандарты определения и классификации ОПП [6], позднее в 2012 г. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) усовершенствовали критерии ОПП с учетом классификации RIFLE и AKIN [7]; табл. 1. В качестве диагностических критериев каждой из упомянутых стадий ОПП принято считать уровень креатинина в сыворотке крови, величину СКФ и объем диуреза.

Наиболее частыми этиологическими факторами ОПП являются сепсис, гипотензия, гиповолемия, прием нефротоксических веществ, обструкция мочевых путей. В основе классификации ОПП лежат три группы причин [8, 9]; табл. 2:

- прerenальные (связанные с гипоперфузией почек);
- ренальные (связанные с повреждением паренхимы почек);
- обструктивные (связанные с постренальной обструкцией тока мочи).

С целью установления причины и характера ОПП необходимо тщательный сбор анамнеза с изучением следующих данных:

1. Имеющаяся патология почек, артериальная гипертензия, сахарный диабет, аномалия развития и другие хронические заболевания.
2. Проведенные в недавнем прошлом оперативные вмешательства, гемотрансфузии, развившиеся от проведенных манипуляций осложнения.

Таблица 1. Стадии ОПП			
	Риск/ I стадия	Повреждение/II стадия	Недостаточность/III стадия
RIFLE	• ↑SCr в 1,5 раза • ↓СКФ>25% • V<0,5 мл/кг/ч за 6 ч	• ↑SCr в 2 раза • ↓СКФ>50% • V<0,5 мл/кг/ч за 12 ч	• ↑SCr в 3 раза • ↑SCr> 353,6 мкмоль/л (до 4,0 мг/дл) • ↑SCr>на 0,5 мг/дл • ↓СКФ>75% • V<0,3 мл/кг/ч за 24 ч • Анурия >12 ч
AKIN	• ↑SCr в 1,5–2 раза • ↑SCr>на 26,5 мкмоль/л (0,3 мг/дл) • V<0,5 мл/кг/ч за 6 ч	• ↑SCr в 2–3 раза • V<0,5 мл/кг/ч за 12 ч	• ↑SCr в 3 раза • ↑SCr>353,6 мкмоль/л (до 4,0 мг/дл) • ↑SCr> на 0,5 мг/дл • V<0,3 мл/кг/ч за 24 ч • Анурия >12 ч
KDIGO	• ↑SCr в 1,5–2 раза • ↑SCr> на 26,5 мкмоль/л (0,3 мг/дл) за 48 ч • V<0,5 мл/кг/ч за 6 ч	• ↑SCr в 2,0–2,9 раза • V<0,5 мл/кг/ч за 12 ч	• ↑SCr в 3 раза • ↑SCr>353,6 мкмоль/л (до 4,0 мг/дл) • Старт ЗПТ • СКФ<35 мл/мин/1,73 м² (в возрасте < 18 лет) • V<0,3 мл/кг/ч за 24 ч • Анурия >12 ч
Примечание. SCr – креатинин сыворотки крови.			

Таблица 2. Причины ОПП		
Преренальное ОПП	Ренальное ОПП	Постренальное ОПП
• Истинная гиповолемия • Гиповолемия перераспределения • Шок • ТЭЛА • Цирроз печени • Спинномозговая анестезия • Стеноз почечных артерий • Коагулопатии • Сепсис • Лихорадка • Диарея • Кровотечение • Острая сердечная недостаточность • Нефротический синдром • Ожоги • Аритмия	• Гломерулонефрит • Гломерулопатии • Интерстициальный нефрит • Рабдомиолиз • Стеноз почечных артерий • Инфильтративные заболевания • Васкулит сосудов мелкого калибра • Прием нефротоксичных препаратов • АФС • ТМА • Острый тубулонефроз	• Мочекаменная болезнь • Новообразования малого таза • Гиперплазия простаты • Стриктура уретры • Врожденные аномалии развития мочевых путей • Гинекологическая патология, вызывающая нарушение тока мочи
Примечание. ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, АФС – антифосфолипидный синдром, ТМА – тромботическая микроангиопатия.		

Таблица 3. Физикальный осмотр пациентов	
Почки и мочевого пузыря	Болезненность в проекции почек, мочевого пузыря, болезненность при пальпации почек, мочевого пузыря, положительный симптом поколачивания; олигурии, анурии, полиурии, никтурии
Кожные покровы и видимые слизистые	Бледность, желтушность, кожные высыпания; холодные на ощупь; асцит, периферические отеки, пастозность; замедление расправления кожной складки
Центральная нервная система	Возбуждение, сонливость, спутанность сознания, нарушение сухожильных рефлексов
Сердечно-сосудистая система	Снижение систолического АД, повышение диастолического АД, уменьшение пульсового АД, тахикардия, спадение яремных вен, набухание яремных вен, ортопноэ
Дыхательная система	Выявление пневмонии, гидроторакса, пневмоторакса, плеврита
Органы брюшной полости	Острая хирургическая патология, изменение размеров печени, селезенки

3. Результаты ранее имеющихся у пациента общего анализа мочи, крови, биохимических анализов крови, включая креатинин, мочевины, глюкозу, холестерин, мочевую кислоту, кальций и фосфор.

4. Наличие в недавнем прошлом острой респираторной вирусной инфекции, лихорадки, кашля с мокротой, рвоты, кровотечения, острой сердечной недостаточности, нарушений ритма, почечной колики, дизурии, установленных мочевых катетеров, болей в суставах, снижения массы тела, сыпи, боли в спине, травм и др.

5. Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, нестероидных противовоспалительных препаратов, диуретиков, аминогликозидов, фитотерапии, рентген-контрастных препаратов.

Клиническая картина ОПП определяется преимущественно основным заболеванием, не всегда в диагностическом процессе определяется такой значимый симптом, как олигурия/анурия, а снижение диуреза может быть незначительно, поэтому тщательный физикальный осмотр

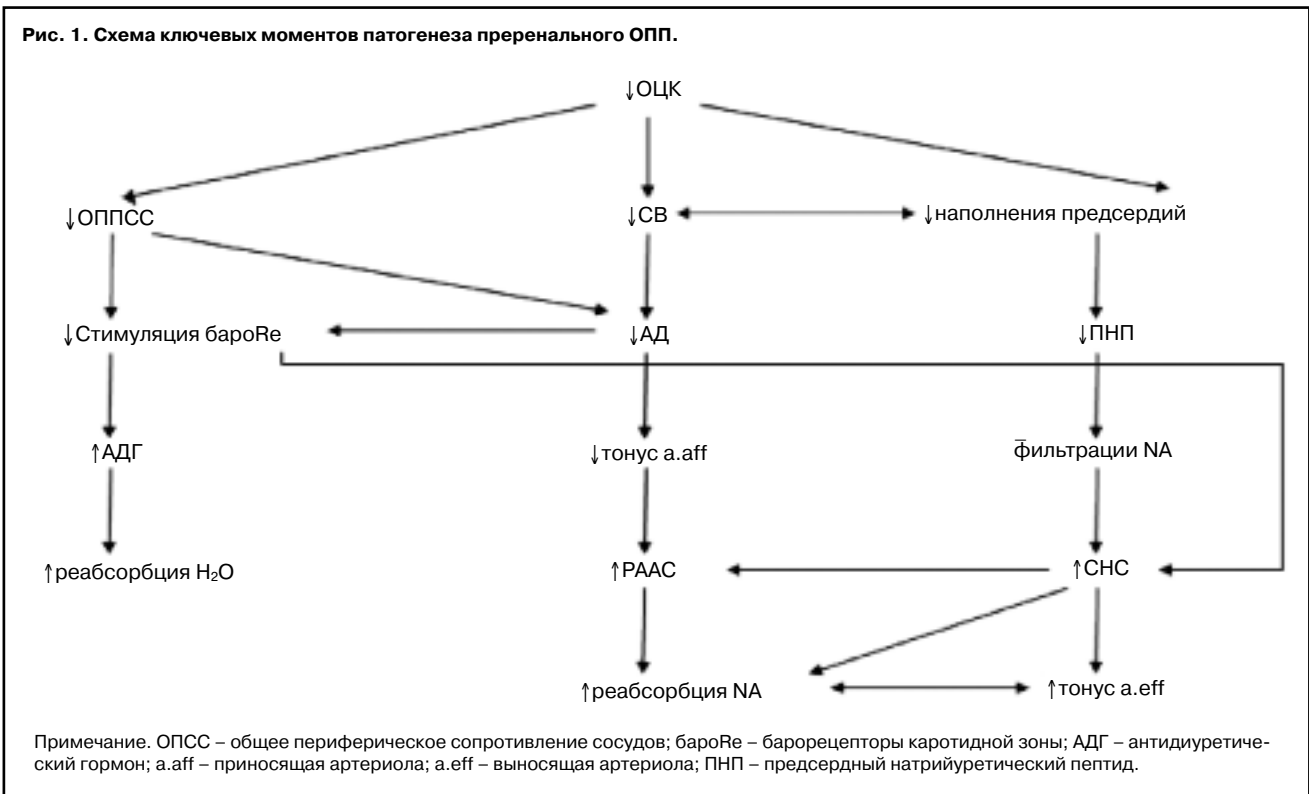
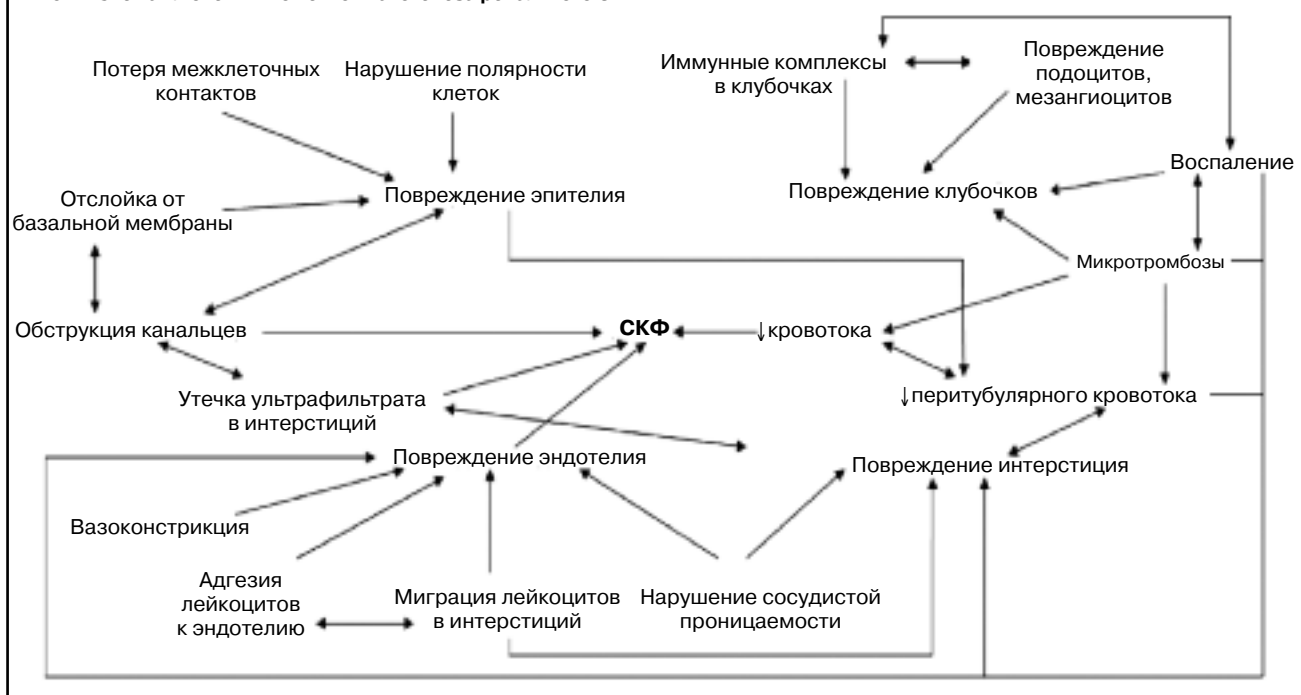


Рис. 2. Схема ключевых моментов патогенеза ренального ОПП.



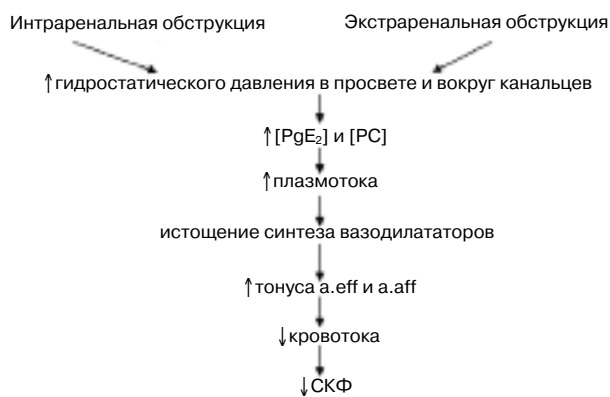
нефротоксичных препаратов, остро возникшая гипотония, сепсис, гиповолемия [16].

Профилактическими мерами в целях предупреждения развития ОПП являются: избегание использования нефротоксичных препаратов, нормализация гликемии, поддержание нормоволемии, контроль параметров гемодинамики, мониторинг диуреза. Тактика терапии ОПП должна быть выбрана с учетом основного заболевания и степени тяжести ОПП [17]. С целью оценки эффективности консервативной терапии ОПП необходимым является постоянный контроль СКФ, креатинина, мочевины, электролитов, параметров кислотно-щелочного состояния, нутритивного статуса.

Основной целью терапии преренального ОПП является устранение гипоперфузии почек и ее причин, что обуславливает необходимость проведения адекватной инфузионной терапии для борьбы с гиповолемией [18, 19]. Объем необходимых инфузий должен включать объем физиологических потребностей, патологических потерь и дефицита жидкости.

При развитии гипертонической гиповолемии необходимо восстановление осмотического давления плазмы,

Рис. 3. Схема ключевых моментов патогенеза постренального ОПП.



Примечание. PgE₂ – простагландин E₂; PC – простациклин.

что может быть достигнуто введением 5% раствора глюкозы. У пациентов с изотонической гиповолемией для

Таблица 4. Показания к началу ЗПТ

Параметры	Характеристика
Быстро нарастающее и/или тяжелое ОПП	• III стадия ОПП (KDIGO)
Диурез	• Олигурия (<200 мл мочи в течение 12 ч) • Анурия
Азотемия	• Уровень мочевины в сыворотке крови ≥ 35 ммоль/л • Уровень креатинина в сыворотке крови ≥ 400 мкмоль/л
Уремические осложнения	• Энцефалопатия, перикардит • Резистентные отеки
Дисэлектролитемия	• Калий $> 6,5$ ммоль/л • Магний ≥ 4 ммоль/л • Натрий > 160 ммоль/л • Натрий < 110 ммоль/л
Нарушение кислотно-щелочного состояния	• Декомпенсированный метаболический ацидоз ($\text{pH} \leq 7,15$)

поддержания внутрисосудистого объема следует использовать кристаллоиды (около 80% от рассчитанного дефицита жидкости) и коллоиды (20%). Больным с гипотонической гиповолемией без клинических проявлений гипонатриемии вводят физиологический раствор, с симптомами дефицита натрия следует использовать 3% натрия хлорида [20]. У пациентов с прerenальным ОПП, возникшим в результате кровопотери, помимо введения кристаллоидов и коллоидов (терапии которыми может быть достаточно при дефиците ОЦК до 20%), необходимо переливание компонентов крови при дефиците ОЦК от 20%.

При невозможности поддержания артериального давления (АД) для наиболее эффективного назначения терапии необходимо мониторинг параметров центральной гемодинамики: определение давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) и сердечного выброса (СВ). У пациентов с низким ДЗЛК в первую очередь необходимо восполнение дефицита жидкости для поддержания фракции СВ. При нормальных значениях ДЗЛК необходимо оценить значения среднего гемодинамического АД для решения о выборе инотропных препаратов. Наиболее распространенными являются адреностимулирующие препараты, все больше появляется исследований об использовании ингибиторов фосфодиэстеразы и других кардиотоников [21]. Больным с высокими значениями ДЗЛК при нормальной величине СВ необходимо введение петлевых диуретиков, при этом при снижении СКФ < 25 мл/мин следует вводить фуросемид в дозе 20 мг/ч, при отсутствии эффекта доза может быть увеличена до 40 мг/ч. Причем выявлено, что инфузии фуросемида более эффективны, нежели болюсное введение препарата. В клинической практике могут быть использованы инфузии фуросемида инфузоматом (до 20 мг/ч) [22].

Терапия ренального ОПП должна быть направлена не только на основное заболевание, являющееся причиной ОПП, но также на коррекцию осложнений ОПП, таких как артериальная гипертензия, гиперволемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз и др. Артериальная гипертензия является частым «спутником» ренального ОПП, наиболее часто используют блокаторы медленных кальциевых каналов, приводящие к дилатации афферентной артериолы клубочков.

С целью поддержания нормоволемии может быть применено болюсное, инфузионное введение фуросемида, использованы схемы высокодозного введения фуросемида (240 мг фуросемида + 250 мл натрия хлорида внутривенно капельно в течение 1 ч, с наращиванием дозы фуросемида при неэффективности).

При развитии гиперкалиемии для нормализации показателей данного электролита применяются 10% кальция хлорид, инфузии глюкозо-инсулиновой смеси, ингаляции β_2 -агонистами и инфузии петлевых диуретиков.

С целью коррекции метаболического ацидоза используется 4% гидрокарбонат натрия, объем введения которого рассчитывается, исходя из дефицита оснований. Если уровень pH > 7,2, то в проведении дополнительного лечения нарушения кислотно-щелочного состояния нет необходимости.

Для нормализации натриевого обмена при отсутствии неврологических симптомов гипонатриемии показано введение изотонического раствора натрия хлорида. У пациентов с клиникой дефицита натрия в сыворотке крови скорость повышения концентрации натрия в сыворотке крови следует ограничить 0,5 ммоль/л в 1 ч.

Гипергликемия часто ассоциируется с ОПП, что требует введения до 2 ЕД/ч инсулина короткого действия с контролем глюкозы в динамике.

Лечение постренального ОПП требует обязательного устранения нарушения оттока мочи, для чего необходимо

выполнение катетеризации мочевого пузыря, а также выявление генеза обструкции. При восстановлении диуреза после установки трансуретрального катетера следует исключить наличие гидронефроза, восстановить нормоволемию с применением кристаллоидов, петлевых диуретиков при необходимости. При отсутствии диуреза после катетеризации мочевого пузыря необходимо проведение нефростомии на стороне поражения, выполнение которой позволит снизить риск развития нефросклероза и формирования ХБП.

С целью поддержания нутритивного статуса необходимо назначение энтерального питания, по данным D.Fouque и соавт., это способствует улучшению выживаемости пациентов; при невозможности использования энтерального питания следует добавлять парентеральное питание пациентам с ОПП [23].

При сохранении признаков ОПП, несмотря на проводимую консервативную терапию, следует рассматривать вопрос о старте заместительной почечной терапии (ЗПТ) [24, 25]. Методами ЗПТ являются гемодиализ, гемодиализация, гемофильтрация, перитонеальный диализ. Согласно рекомендациям KDIGO ЗПТ следует начать немедленно при выявлении жизнеугрожающего водного и электролитного кислотно-основного дисбаланса [26]. Принятие решения о старте ЗПТ должно быть основано не только на параметрах креатинина и мочевины, но также на клинических проявлениях ОПП и результатах лабораторных анализов (KDIGO, 2012); табл. 4.

Таким образом, терапия ОПП требует постоянного контроля функции почек, при неэффективности консервативного лечения необходимо проведение ЗПТ. Благодаря появившимся рекомендациям обобщен международный и российский опыт с целью усовершенствования подходов к диагностике, профилактике и лечению ОПП, определения, а также унифицирована классификация ОПП.

Литература/References

1. Bellomo R, Cass A, Cole L et al. Intensity of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361: 1627–38.
2. Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (3): 672–9.
3. Piccini P, Cruz DN, Gramaticopolo S et al. NEFROINT investigators. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anesthesiol* 2011; 77: 1072–83.
4. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012; 81 (5): 442–8.
5. Bouman C, Kellum JA, Lamiere N, Levin N. Definition of acute renal failure. Acute Dialysis Quality Initiative. 2nd International Consensus Conference, 2002; National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl. 1): S1–S266.
6. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11 (2): R31.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* (Suppl.) 2012; Issue 1: 1–126.
8. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM et al. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9 (1): 12–20.
9. Батюшин М.М., Мационис А.Э., Повилайтите П.Е. и др. Клинико-морфологический анализ лекарственных поражений почек при терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. *Нефрология и диализ*. 2009; 11 (1): 44–8. / Batiushin M.M., Matsionis A.E., Povilaitite P.E. i dr. Kliniko-morfologicheskii analiz lekarstvennykh porazhenii pochek pri terapii nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami. *Nefrologia i dializ*. 2009; 11 (1): 44–8. [in Russian]
10. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Дегтерева О.А. и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. *Нефрология*. 2009; 13 (3): 9–18. / Smirnov A.V., Kaiukov I.G., Degtereva O.A. i dr. Problemy diagnostiki i stratifikatsii tiazhesti ostrogo povrezhdeniia pochek. *Nefrologia*. 2009; 13 (3): 9–18. [in Russian]
11. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005; 142: 510–24.
12. Bonventre JV, Vaidya VS, Schmolander R et al. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol* 2010; 28 (5): 436–40.
13. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D et al. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int* 2007; 72: 208–12.
14. Ostermann M, Chang RWS. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35 (8): 1837–43.
15. Panichi V, Pasquarello A, Innocenti M et al. The Pisa experience of renal biopsies, 1977–2005. *J Nephrol* 2007; 20 (3): 329–35.
16. Батюшин М.М., Врублевская Н.С. Клинические проявления поражения почек при хронической сердечной недостаточности. *Нефрология*. 2010; 14 (4): 27–30. / Batiushin M.M., Vrublevskaia N.S. Klinicheskie proiavleniia porazheniia pochek pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. *Nefrologia*. 2010; 14 (4): 27–30. [in Russian]
17. Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2008; 28 (5): 436–46.
18. Cogliati AA, Vellutini R, Nardini A et al. Fenoldopam infusion for renal protection in high-risk cardiac surgery patients: a randomized clinical study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 847–85.
19. Conti M, Moutereau S, Zater M et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44 (3): 288–91.
20. Каюков И.Г., Румянцев А.Ш. Контраст-индуцированное ОПП. В кн.: Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. Острое повреждение почек. М.: МИА, 2015; с. 30–79. / Kaiukov I.G., Rumiantsev A.Sh. Kontrast-indutsirovannoe OPP. V kn.: Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumiantsev A.Sh. Ostroe povrezhdenie pochek. M.: MIA, 2015; s. 30–79. [in Russian]
21. Kivikko M, Anttila S, Eha J et al. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 465–71.
22. Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. Острое повреждение почек. М.: МИА, 2015; с. 30–79. / Dobronravov V.A., Rumiantsev A.Sh. Ostroe povrezhdenie pochek. M.: MIA, 2015; s. 30–79. [in Russian]
23. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73 (4): 391–8.
24. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 209–17.
25. Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10 (3): R73.
26. Thakar CV, Christianson A, Almenoff P et al. Degree of acute kidney injury before dialysis initiation and hospital mortality in critically ill patients. *Int J Nephrol* 2013; 2013: 827459.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Батюшин Михаил Михайлович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №2, зав. нефрологическим отделением, ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: nephro-ruon@rambler.ru

Руденко Лилия Игоревна – канд. мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения ФГБОУ ВО РостГМУ

Кастаная Александр Алексаносович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО РостГМУ

Воробьев Борис Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО РостГМУ

Гестационный пиелонефрит: современные возможности диагностики и лечения

Д.В.Еникеев, Л.Г.Спивак✉

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье представлены современные данные по диагностике и лечению гестационного пиелонефрита. В настоящее время имеются все возможности для достоверной диагностики пиелонефрита при беременности благодаря внедрению таких современных методов, как магнитно-резонансная томография, ультразвуковая доплерография. Научный прогресс и появление инновационных диагностических методик повлияли также и на формирование нового этиопатогенетического подхода к лечению гестационного пиелонефрита. Современные возможности оценки структурно-функционального состояния паренхимы почек и мочевых путей на ранних этапах заболевания (магнитно-резонансная томография, ультразвуковая доплерография), появление малоинвазивных технологий и высокоэффективных антибиотиков широкого спектра действия позволили значительно снизить количество открытых оперативных пособий при гестационном пиелонефрите. В статье рассматриваются клинические примеры, позволяющие более полно ознакомиться с данной патологией и ее лечением.

Ключевые слова: гестационный пиелонефрит, острый пиелонефрит, магнитно-резонансная томография, ультразвуковая доплерография, антибактериальная терапия, цефалоспорины, цефиксим.

✉leonid.spivak@gmail.com

Для цитирования: Еникеев Д.В., Спивак Л.Г. Гестационный пиелонефрит: современные возможности диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 49–54.

Gestational pyelonephritis: modern diagnostic and treatment

D.V.Enikeev, L.G.Spivak✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

The paper presents the current data on the diagnosis and treatment of gestational pyelonephritis. Currently, there are opportunities for a reliable diagnosis of pyelonephritis in pregnancy due to the introduction of modern techniques such as magnetic resonance imaging, Doppler ultrasound. Scientific progress and the emergence of innovative diagnostic methods also influenced the formation of a new approach to the treatment etiopathogenetic gestational pyelonephritis. Modern possibilities of evaluation of structural and functional state of the parenchyma of the kidneys and urinary tract in the early stages of the disease (magnetic resonance imaging, Doppler ultrasound), the emergence of minimally invasive technologies and highly efficient broad-spectrum antibiotics significantly reduced the number of open surgical benefits with gestational pyelonephritis. This article discusses the clinical samples to more fully acquainted with this disorder and its treatment.

Key words: gestational pyelonephritis, acute pyelonephritis, magnetic resonance imaging, Doppler ultrasound, antibiotic therapy, cephalosporins, cefixime.

✉leonid.spivak@gmail.com

For citation: Enikeev D.V., Spivak L.G. Gestational pyelonephritis: modern diagnostic and treatment. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 49–54.

Введение

Среди причин обращения пациентов в амбулаторные лечебные учреждения неосложненные инфекции мочевых путей занимают второе место после инфекций респираторного тракта [21], являясь одним из самых частых заболеваний женщин репродуктивного возраста [19]. В настоящее время инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у женщин отличаются полиэтиологичностью, стертой клинической картиной, высокой частотой микстинфекции и склонностью к рецидивированию, что требует комплексного подхода к диагностике и лечению (А.П.Никонов и соавт., 2007). Происходящие во время беременности анатомические и функциональные изменения способствуют высокой восприимчивости к инфекции. По данным многоцентрового исследования БЕСТ ИМП составляют 39,9% в общей структуре инфекционных заболеваний у беременных [24]. Наиболее часто встречаются бессимптомная бактериурия (2–13%), острый цистит (1–2%) и пиелонефрит (2–10%) [28]. Бессимптомная бактериурия может наблюдаться на протяжении всей беременности и способна предшествовать развитию пиелонефрита [30, 31]. Частота данного заболевания у женщин молодого возраста в 5–7 раз выше, чем у мужчин, что объясняется не только анатомо-морфологическими особенностями мочеполовой системы женщины, но и частой манифестацией пиелонефрита в период беременности (6–10%) [28]. Острый пиелонефрит и обострение хронического являются очень серьезными заболеваниями, которые могут прогрессировать вплоть до уросепсиса и вызывать преждевременные роды [29]. Среди факторов, способствующих развитию пиелонефрита, можно выделить наличие очагов инфекции в организме, сдавление мочеточников растущей маткой, гормональные изменения, происходящие во время беременности. Под влиянием прогестерона, продуцируемого плацентой, расслабляется гладкая мускула-

тура кишечника, мочевого пузыря и мочеточников, вследствие чего у беременных наблюдаются склонность к запорам и значительное замедление пассажа мочи; отмечаются расширение, удлинение, искривление мочеточников с перегибами и петлеобразованием, увеличение полости лоханок, нарушается уродинамика верхних мочевыводящих путей и кровообращение в почках. У 70% беременных отмечается глюкозурия, способствующая размножению бактерий в моче. Повышение в моче уровня прогестина и эстрогена снижает устойчивость уроэпителия к инвазии бактерий. Все это формирует благоприятный фон для распространения инфекции восходящим путем из уретры, мочевого пузыря по субэпителиальному слою ткани в почечные лоханки [28]. Возбудителями пиелонефрита у беременных часто являются условно-патогенные микроорганизмы. В основном это *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. В 70–80% случаев у беременных этиологическим фактором развития ИМП является *E. coli*. Грамотрицательные аэробы, такие как *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacteriaceae* spp., выселяются в случаях ИМП, характеризующихся резистентностью к лечению. Грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecium* и др.) чаще обнаруживаются при воспалении мочевыводящих путей, осложненном мочекаменной болезнью [28].

Несмотря на значительные успехи в изучении этиопатогенеза и лечения гестационного пиелонефрита (ГП), меры раннего выявления и стадирования заболевания остаются недостаточно эффективными, о чем свидетельствует высокая частота (27,4%) развития бактериотоксического шока у пациенток с ГП (И.В.Михайлов, 2006). Среди осложнений гнойного ГП автор также наблюдал острую почечную недостаточность (7,5%), острую печеночную недостаточ-

Рис. 1. УЗДГ.



Примечание. Стрелкой указан гипоэхогенный очаг в верхнем сегменте почки округлой формы, в центре которого практически отсутствует кровоток, отмечается усиление периферического сопротивления в огибающих сосудах (зона инфильтрации).

ность (5,7%), отек легких (1,9%). Все это указывает на необходимость раннего выявления, стадирования и патогенетического лечения ГП.

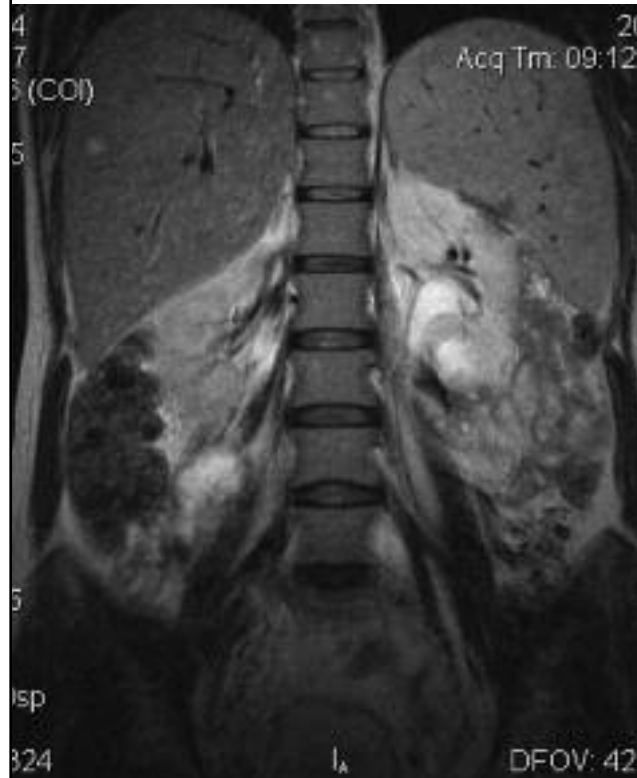
Как известно, рентгенологические и радиоизотопные методы исследования при беременности нежелательны из-за неблагоприятного воздействия излучения на плод (А.А.Довлатян, 2004). По этой причине в акушерской практике доминирующая роль принадлежит ультразвуковому исследованию (УЗИ), которое позволяет дифференцировать характер патологических изменений в паренхиме почек и выделить пациенток, требующих более углубленного обследования. Однако ультразвуковые признаки не всегда могут служить ранними диагностическими критериями перехода серозной формы заболевания в гнойную. Отчасти по этой причине в последние годы все большее применение находят ультразвуковая доплерография (УЗДГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), которые позволяют не только объективно диагностировать и в дальнейшем наблюдать стадию заболевания, но и контролировать лечение в динамике (М.Е.Чалый, 2005).

Научный прогресс и появление новых диагностических методик не могли не повлиять на формирование нового этиопатогенетического подхода к лечению ГП. Современные возможности оценки структурно-функционального состояния паренхимы почек и мочевых путей на ранних этапах заболевания (УЗДГ, МРТ), появление малоинвазивных технологий и высокоэффективных антибиотиков широкого спектра действия позволили значительно снизить количество открытых оперативных пособий при ГП (И.В.Михайлов, 2006, О.Ваугак и соавт., 2007). На смену открытым нефростомиям под интубационным наркозом пришли малоинвазивные вмешательства (стендирование, пункционная нефростомия) под местной анестезией. И только в случае гнойно-деструктивных изменений в почечной паренхиме с угрозой развития септического состояния прибегают к открытому оперативному вмешательству (А.А.Довлатян, 2004, S.Micelyte и соавт., 2002).

Клинические наблюдения и методы обследования

За период 2007–2010 гг. в Клинике урологии ММА им. И.М.Сеченова наблюдались 57 пациенток с острым ГП в сроки беременности от 18 до 36 нед. Диагностика ГП базировалась и включала клинические, лабораторные, инстру-

Рис. 2. МРТ: дилатация ЧЛС слева.



ментальные и ультразвуковые (включая УЗДГ) методы исследования. В ряде наблюдений при подозрении на гнойный характер заболевания мы проводили МРТ. При обращении пациентки предъявляли жалобы на лихорадку с ознобом, боль в поясничной области, присутствовали признаки интоксикации. В лабораторных анализах – лейкоцитоз и лейкоцитурия, бактериурия.

Микробиологические исследования позволили установить, что этиологическим фактором ГП наиболее часто служили *E. coli* (64,91%), реже – *P. mirabilis* (12,28%), *Klebsiella* spp. (7,01%), *Staphylococcus* (10,52%), в 5,26% наблюдениях нами зарегистрирована ассоциация *E. coli* и *Staphylococcus aureus*.

При УЗИ у 44 (77,19%) пациенток были выявлены признаки суправезикальной обструкции (дилатация чашечно-лоханочной системы – ЧЛС). У 13 (22,81%) пациенток с ГП предшествовала дизурия. Для оценки органного кровотока и выявления морфоструктурных изменений в паренхиме у 49 (86%) пациенток нами выполнялась УЗДГ почек. При этом у 14 (28,57%) пациенток из 49 в паренхиме почки выявлены гипоэхогенные очаги от 0,5 до 3,5 см неправильной или округлой формы, в центре которых практически не регистрировался кровоток, однако отмечено усиление периферического сопротивления в огибающих сосудах (зоны инфильтрации); рис. 1.

У 1 пациентки выявлен анэхогенный очаг 2,5×2,9 см округлой формы (абсцесс), по поводу которого пациентка оперирована открытым путем. С целью уточнения диагноза, определения стадии ГП и тактики лечения 12 (21,05%) пациенткам нами выполнена МРТ (рис. 2).

У 10 из них МРТ выполнялась без контрастного вещества, это исследование именуется МР-урографией. У 2 пациенток в связи с выраженной интоксикацией и подозрением на абсцедирование (карбункул) МРТ осуществлялась с препаратом Магневист.

При выявлении суправезикальной обструкции у пациентки с ГП первым и неотложным мероприятием являлось восстановление оттока мочи из пораженной почки (стендирование верхних мочевых путей – ВМП, пункционная нефростомия, открытая нефростомия) с последующим на-

Рис. 3. Уретероскопия слева: камень мочеточника (указано стрелкой).



значением адекватной антибактериальной и инфузионной терапии.

У 40 (70,1%) пациенток выполнено одностороннее дренирование ВМП катетером-стентом, у 3 (5,26%) женщин диагностирован двусторонний обструктивный пиелонефрит, который потребовал стентирования с обеих сторон. Удаление катетера-стента нами производилось на 10–14-е сутки после родоразрешения.

У 2 (3,5%) пациенток причиной острого пиелонефрита были камни мочеточников, у одной после родоразрешения камень был удален путем контактной уретеролитотрипсии (рис. 3), у второй камень отошел самостоятельно после удаления катетера-стента.

В 43 (75,4%) наблюдениях с целью восстановления адекватного оттока мочи из почки нами выполнялось стентирование ВМП, в одном наблюдении были выполнены открытая нефростомия, вскрытие абсцесса и декапсуляция почки. Одной пациентке выполнена пункционная нефростомия под ультразвуковым наведением. В тех наблюдениях (12 пациенток), когда при УЗИ нами не выявлена дилатация ЧЛС, мы ограничились дренированием мочевого пузыря на фоне антибактериальной и инфузионной терапии.

В выборе антимикробного препарата для лечения беременных кроме микробиологической активности, уровня резистентности, фармакокинетического профиля, доказанной эффективности препарата мы должны учитывать его безопасность и переносимость. Рациональное и эффективное применение антимикробных препаратов во время беременности предполагает выполнение следующих условий:

- необходимо использовать лекарственные средства только с установленной безопасностью при беременности, с известными путями метаболизма (критерии Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США);
- при назначении препаратов следует учитывать срок беременности: ранний или поздний. Поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, то необходимо особенно тщательно подходить к назначению антимикробного препарата до 5 мес беременности;
- в процессе лечения необходим тщательный контроль состояния матери и плода (Л.А.Синякова, 2008).

Наиболее приемлемая группа антибиотиков для лечения ИМП у беременных – это β -лактамы, из числа которых наибольшую активность в отношении основных уропато-

Рис. 4. УЗИ почек: острый левосторонний обструктивный пиелонефрит.



Рис. 5. МРТ: в нижнем сегменте левой почки участок снижения МР-сигнала неправильной округлой формы (указано стрелкой).

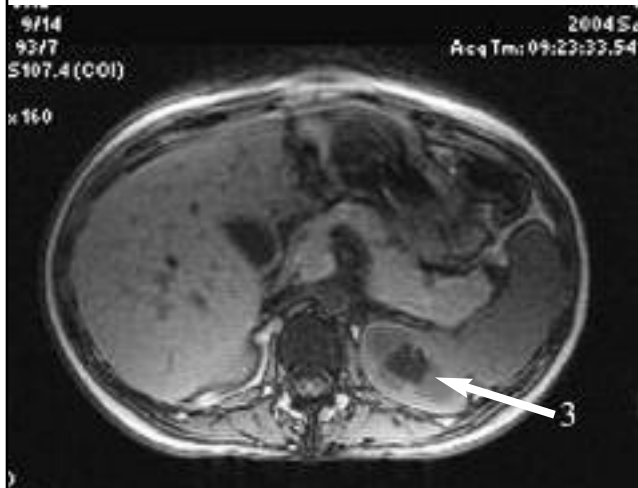


Рис. 6. МР-урография: в нижнем сегменте левой почки участок неправильной округлой формы (указано стрелкой).

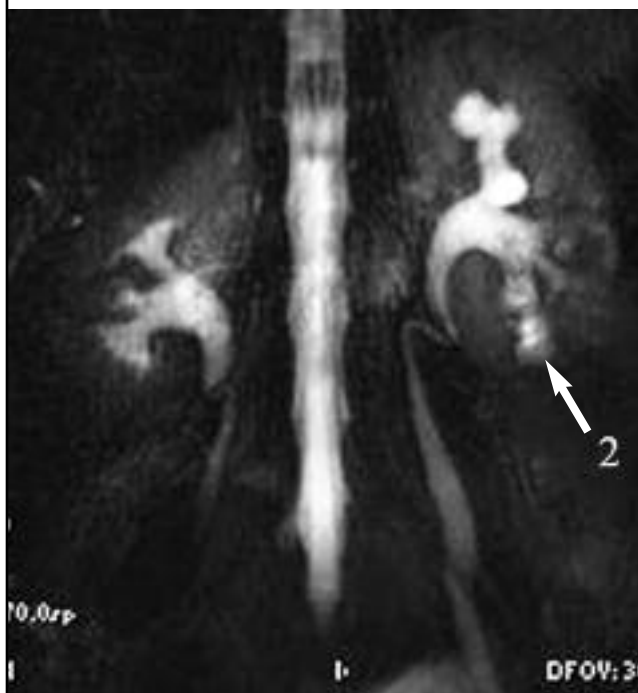
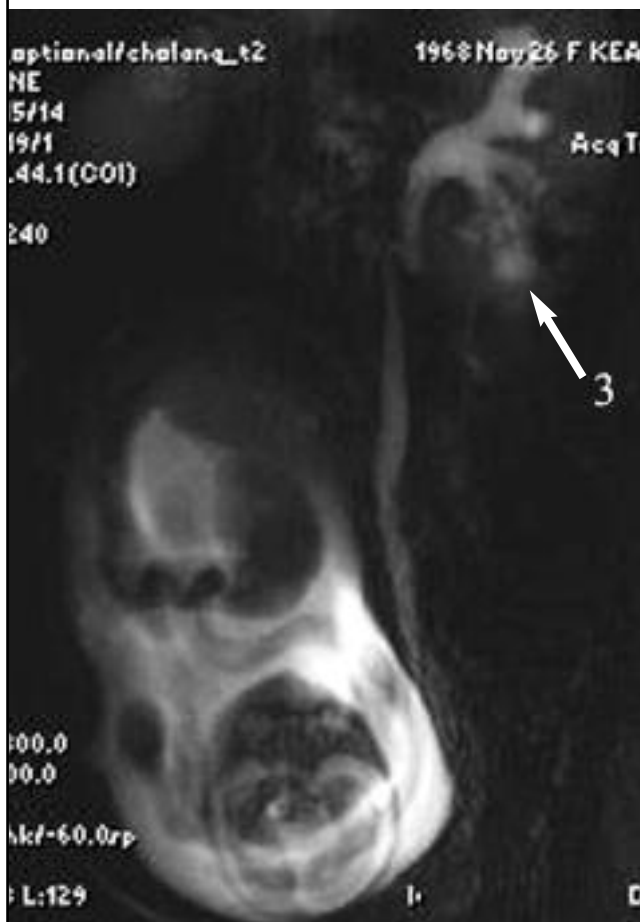


Рис. 7. МР-урография: в нижнем сегменте левой почки участок неправильной округлой формы (указано стрелкой).



генов проявляют цефалоспорины III поколения (цеффиксим, цефотаксим, цефтриаксон) [27]. При лечении ИМП у беременных в амбулаторных условиях предпочтение отдается пероральным формам. Одним из наиболее изученных цефалоспоринов III поколения для перорального приема является цеффиксим [19]. Его высокая клиническая и бактериологическая эффективность была показана в ряде исследований [27, 33–35]. Препарат обладает активностью в отношении микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, способен создавать высокие концентрации в моче, почках и мочевыводящих путях, в несколько раз превышающие минимальную ингибирующую концентрацию для основных возбудителей [20]. В настоящее время в России препарат обладает высокой активностью *in vitro* в отношении основных возбудителей инфекций органов урогенитального тракта [19–21]. Цеффиксим имеет высокую биодоступность (40–52%), на которую существенного влияния не оказывает прием пищи [22, 23]. После приема препарата в дозе 400 мг время достижения его максимальной концентрации в сыворотке достигается между 3 и 5-м часом, медиана времени достижения пиковой концентрации составляет 4 ч. Пиковые концентрации в тканях достигаются позднее, чем в сыворотке, и составляют 6 ч. В среднем 12–20% цеффиксима выводится в неизменном виде почками в течение 24 ч при пероральном приеме препарата [36].

В современных клинических рекомендациях предлагается применение цеффиксима при лечении неосложненных инфекций мочевых путей у беременных в качестве альтернативной терапии при бессимптомной бактериурии: 400 мг внутрь 1 раз в сутки – 5–7 дней и в качестве терапии выбора при легком течении пиелонефрита – 400 мг 1 раз в сутки внутрь в течение 14 дней [32]. Мы применяли цеффиксим 400 мг 1 раз в сутки в течение 5–10 дней.

Рис. 8. Цистоскопия, катетеризация слева: из устья левого мочеточника выделяется мутная моча с хлопьями.



Рис. 9. УЗДГ.



Примечание. Стрелкой указан гипоэхогенный очаг в нижнем сегменте почки округлой формы, в центре которого отсутствует кровоток, отмечается усиление периферического сопротивления в огибающих сосудах (зона инфильтрации).

В Российской Федерации цеффиксим представлен рядом препаратов, одним из которых является Панцеф (производитель «Алкалоид АО», Республика Македония). Панцеф выпускается в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, для детей и взрослых и гранул для приготовления суспензии для приема внутрь для детей.

Результаты

Ранняя диагностика, стадирование, своевременное дренирование ВМП и адекватная антибактериальная терапия позволили в 56 (98,2%) наблюдениях купировать атаку острого пиелонефрита, не прибегая к открытым оперативным пособиям. У 55 пациенток родоразрешение осуществлено в сроки 39–40 нед. Из них самостоятельно родили 43 пациентки, у 12 выполнено кесарево сечение. У 2 пациенток из-за индивидуальной непереносимости катетера-стента родоразрешение осуществлялось в сроки 36 и 37 нед путем кесарева сечения. Во всех наших наблюдениях дети родились здоровыми (7–9 баллов по шкале Апгар).

Клинический пример

Пациентка К., 36 лет. Диагноз: беременность 32 нед. При поступлении предъявляла жалобы на боль в поясничной области слева, сопровождающуюся подъемом температуры тела до 38,5°C с ознобом. При осмотре: общее состояние средней тяжести, температура тела 38,5°C, пульс 88 уд/мин, артериальное давление 115/70 мм рт. ст. Отмечалась болезненность в левых отделах живота при глубокой пальпации. Симптом Пастернацкого положительный слева. Бимануальный симптом острого пиелонефрита положительный слева. Дизурии не было, моча визуально не из-

менена. Лабораторные данные: лейкоциты крови $12 \times 10^9/\text{л}$. Общий анализ мочи: лейкоциты – 50–100 в поле зрения, эритроциты 15–20 в поле зрения. При УЗИ выявлены дилатация ЧЛС слева, расширение верхней трети мочеточника (рис. 4), контралатеральная почка без патологических изменений.

Для выявления причин обструкции и необходимости оценки состояния паренхимы почки выполнена МРТ (рис. 5).

В нижнем сегменте левой почки выявлен неправильной округлой формы участок снижения МР-сигнала размером 28×2 мм.

В режиме гидрографии (МР-урографии) описанный участок располагается в нижнем сегменте в непосредственной близости к нижней чашечке, лоханка и чашечки расширены, мочеточник в верхней трети имеет S-образный изгиб, прослеживается до нижней трети и расширен (рис. 6).

Для исключения артефакта (жидкость в кишечнике) выполнена реконструкция МР-изображений в боковой проекции, что подтвердило принадлежность данного участка к паренхиме почки (рис. 7).

Учитывая клинические проявления заболевания (лихорадка, озноб), данные лабораторных (лейкоцитурия, пиурия, бактериурия) и инструментальных (дилатация ЧЛС при УЗИ и данные МРТ) исследований больной решено выполнить цистоскопию, дренирование ВМП слева катетером-стентом и назначить антибактериальную терапию.

При цистоскопии на 7 см слева катетер встретил легко преодолимое препятствие, после которого отмечалось выделение мутной мочи с хлопьями (рис. 8).

Произведено дренирование ВМП слева катетером-стентом. На фоне дренирования ВМП слева катетером-стентом отток мочи из почки восстановлен. Выполнена УЗИ почек, при которой описанный участок паренхимы почки определялся в виде зоны обеднения кровотока (рис. 9).

Пациентке проводилась дезинтоксикационная, антибактериальная терапия, на фоне которой температура тела нормализовалась, боль в поясничной области исчезла. В контрольных анализах крови и мочи через 10 дней без патологических изменений.

Родоразрешение в срок путем кесарева сечения, послеоперационный период без особенностей. Ребенок родился здоровым, однако при родах отмечалась незначительная асфиксия (7–8 баллов по шкале Апгар). На 14-е сутки после родоразрешения катетер-стент удален.

Заключение

Накопленный в последние годы опыт ранней диагностики и лечения больных ГП с хорошими отдаленными результатами доказывает возможность применения при ГП малоинвазивных методов диагностики (УЗИ, УЗДГ и МРТ) и лечения (стентирование ВМП, пункционная нефростомия). Ранняя диагностика, стадирование, своевременное дренирование ВМП и адекватная антибактериальная терапия позволили в 56 (98,2%) наблюдениях купировать атаку острого пиелонефрита, не прибегая к открытым оперативным пособиям.

Литература/References

1. Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Капительный В.А. Инфекции мочевыводящих путей и беременность. Гинекология. 2007; 9 (1). / Nikonov A.P., Astaturova O.R., Kapitel'nyi V.A. Infektsii mochevyvodi-

ashchikh putei i beremennost'. Ginekologiya. 2007; 9 (1). [in Russian]

2. Безнощенко Г.Б. Беременность и пиелонефрит. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Омск, 1983. / Beznozhchenko G.B. Beremennost' i pielonefrit. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Omsk, 1983. [in Russian]
3. Герасимович Г.И. Пиелонефрит беременных. Здравоохранение. 2000; 4: 30–4. / Gerasimovich G.I. Pielonefrit beremennykh. Zdravookhranenie. 2000; 4: 30–4. [in Russian]
4. Глыбочко П.В., Михайлов И.В., Чехонацкая М.Л., Храбров Т.Ю. К вопросу о предикторах течения острого гестационного пиелонефрита. Вестн. Волгоградского гос. мед. ун-та. 2006; 1: 51–5. / Glybochko P.V., Mikhailov I.V., Chekhonatskaia M.L., Khrabrov T.Yu. K voprosu o prediktorakh techeniya ostrogo gestatsionnogo pielonefrita. Vestn. Volgogradskogo gos. med. un-ta. 2006; 1: 51–5. [in Russian]
5. Довлатян А.А. Острый пиелонефрит беременных. 2004; с. 53. / Dovlatian A.A. Ostriy pielonefrit beremennykh. 2004; s. 53. [in Russian]

6. Пытель Ю.А., Лоран О.Б. Пленум Правления Всероссийского общества урологов. Екатеринбург; 1996; с. 229–33. / Pytel' Ju.A., Loran O.B. Plenum Pravleniia Vserossiiskogo obshchestva urologov. Ekaterinburg, 1996; s. 229–33. [in Russian]
7. Лопаткин Н.А., Шабат А.Л. Урологические заболевания почек у женщин. М.: Медицина, 1985. / Lopatkin N.A., Shabad A.L. Urologicheskie zabolevaniia почек u zhenshchin. M.: Meditsina, 1985. [in Russian]
8. Мысяков В.Б. Бессимптомная бактериурия. Акуш. и гинекол. 1991. / Mysia-kov V.B. Bessimptomnaia bakteriuriia. Akush. i ginek. 1991. [in Russian]
9. Михайлов И.В. Гестационный пиелонефрит: клинико-патогенетические и диагностические аспекты. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Саратов, 2006; с. 13–4. / Mikhailov I.V. Gestatsionnyi pielonefrit: kliniko-patogeneticheskie i diagnosticheskie aspekty. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Saratov, 2006; s. 13–4. [in Russian]
10. Новиков С.Б. Острый гестационный пиелонефрит: интенсивная терапия, урологическая тактика, ведение беременности. Доклад на VIII Всероссийский съезд анестезиологов-реаниматологов. Омск, 2002. / Novikov S.B. Ostryi gestatsionnyi pielonefrit: intensivnaia terapiia, urologicheskaiia taktika, vedenie beremennosti. Doklad na VIII Vserossiiskii s'ezd anesteziologov-reanimatologov. Omsk, 2002. [in Russian]
11. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Гвоздарев И.О. Острый гестационный пиелонефрит. Нефрология. 2000; 4 (3): 53–7. / Tkachuk V.N., Al'-Shukri S.Kh., Gvozdarev I.O. Ostryi gestatsionnyi pielonefrit. Nefrologiia. 2000; 4 (3): 53–7. [in Russian]
12. Чалый М.Е. Оценка органо кровообращения при урологических заболеваниях. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. / Chalyi M.E. Otsenka organno krovoob-rashcheniia pri urologicheskikh zabolevaniakh. Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2005. [in Russian]
13. Coonrod DV, Bay RC, Mills TE, Gamble SL. Asymptomatic bacteriuria and intimate partner violence in pregnant women. Am J Obstet Gynecol 2007; 196 (6): 581.e1–4.
14. Hazhir S. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women. Urol J 2007; 4 (1): 24–7.
15. Herraiz MA, Hernandez A, Asenjo E, Herraiz I. Urinary tract infection in pregnancy. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005 (Suppl. 4): 40–6. Review. Spanish.
16. Bayrak O, Cimentepe E, Inegol I et al. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2007; 18 (5): 525–9.
17. Micelyte S, Glinskis G, Cekauskas Z, Dasevicius V. Hydronephrosis in pregnancy: importance of urologic actions and their volume. Medicina (Kaunas). 2002; 38 (Suppl 1): 22–9.
18. Сениякова Л.А., Косова И.В. Инфекции мочевых путей у беременных. Современные подходы к лечению. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2008; 1. / Siniakova L.A., Kosova I.V. Infektsii mochevykh putei u beremennykh. Sovremennye podkhody k lecheniiu. Effektivnaia farmakoterapiia v akusherstve i ginekologii. 2008; 1. [in Russian]
19. Сениякова Л.А. Антимикробная терапия неосложненных инфекций мочевых путей. Consilium Medicum. 2014; 16 (7): 29–33. / Siniakova L.A. Antimikrobnaiia terapiia neoslozhnennykh infektsii mochevykh putei. Consilium Medicum. 2014; 16 (7): 29–33. [in Russian]
20. Рафальский В.В. и др. Цефаксим: клиническая фармакология и место в терапии инфекций урогенитального тракта. Урология. 2011; 2: 63–6. / Rafal'skii V.V. i dr. Tsefaksim: klinicheskaiia farmakologiia i mesto v terapii infektsii urogenital'nogo trakta. Urologiia. 2011; 2: 63–6. [in Russian]
21. Рафальский В.В. Чувствительность возбудителей инфекций мочевыводящих путей к цефаксиму. Лечащий врач. 2008; 8: 89–91. / Rafal'skii V.V. Chuvstvitel'nost' vozbuditelei infektsii mochevyvodiashchikh putei k tsefaksimu. Lechashchii vrach. 2008; 8: 89–91. [in Russian]
22. Faulkner RD, Yocobi LA, Barone JS et al. Pharmacokinetic profile of cefixime in man. Pediatr Infect Dis 1987; 6: 963–70.
23. Faulkner RD, Fernandez P, Lawrence G et al. Absolute bioavailability of cefixime in men. J Clin Pharmacol 1988; 28: 700–6.
24. Чилова Р.А., Ищенко А.И., Антонович Н.И. Антимикробная терапия инфекций мочевых путей у беременных: многоцентровое фармакоэпидемиологическое исследование. Журн. акушерства и женских болезней. 2006; 2: 38–43. / Chilova R.A., Ishchenko A.I., Antonovich N.I. Antimikrobnaiia terapiia infektsii mochevykh putei u beremennykh: mnogotsentrovoe farmakoeidemiologicheskoe issledovanie. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei. 2006; 2: 38–43. [in Russian]
25. Рафальский В.В., Чилова Р.А., Остроумова М.В. Место современных β-лактамов антибиотиков в терапии инфекций мочевых путей у беременных. Урология. 2009; 5: 14–8. / Rafal'skii V.V., Chilova R.A., Ostroumova M.V. Mesto sovremennykh β-laktamnykh antibiotikov v terapii infektsii mochevykh putei u beremennykh. Urologiia. 2009; 5: 14–8. [in Russian]
26. Карпов О.И. Пиелонефрит: актуальны ли цефалоспорины III поколения? Фарматека. 2005; 6: 65–9. / Karpov O.I. Pielonefrit: aktual'ny li tsefalosporiny III pokoleniia? Farmateka. 2005; 6: 65–9. [in Russian]
27. Белов Б.С. Цефаксим в терапии бактериальных инфекций: вопросы эффективности и безопасности РМЖ. 2013; 3: 147. / Belov B.S. Tsefaksim v terapii bakterial'nykh infektsii: voprosy effektivnosti i bezopasnosti RMZh. 2013; 3: 147. [in Russian]
28. Михайлова О.И., Елохина Т.Б., Балущкина А.А. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных. Акуш. и гинекол. 2013; 1: 16–21. / Mikhailova O.I., Elokhina T.B., Balushkina A.A. Antibakterial'naia terapiia infektsii mochevyvodiashchikh putei u beremennykh. Akush. i ginek. 2013; 1: 16–21. [in Russian]
29. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD. Acute pyelonephritis in pregnancy. Obstet Gynecol 2005; 105; 1: 18–23.
30. Jolley JA, Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy: an update on treatment options for optimal outcomes. Drugs 2010; 70 (13): 1643–55.
31. Sharma P, Thapa L. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective study. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007; 47 (4): 313–5.
32. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. 2015. / Antimikrobnaiia terapiia i profilaktika infektsii почек, mochevyvodiashchikh putei i muzhskikh polovykh organov. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. 2015. [in Russian]
33. Asbach HW. Single dose oral administration of cefixime 400 mg in the treatment of acute uncomplicated cystitis and gonorrhoea. Drugs 1991; 42: 10–3.
34. 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.
35. 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.
36. Brogden RN, Campoli-Richards DM. Cefixime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs 1989; 38: 524–50.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Еникеев Дмитрий Викторович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Спивак Леонид Григорьевич – канд. мед. наук, доц. каф. урологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: leonid.spivak@gmail.com

Троспия хлорид в лечении гиперактивного мочевого пузыря у пациентов пожилого и старческого возраста с неврологическими заболеваниями (данные многоцентровой наблюдательной программы «Ресурс»)

Г.Г.Кривобородов[✉], Е.И.Тур, Н.С.Ефремов

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Симптомы гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) у неврологических больных пожилого и старческого возраста приводят к снижению качества жизни (КЖ). В нашей работе мы исследовали возможность применения разных доз тропия хлорида у 197 пациентов с нейрогенным ГМП пожилого и старческого возраста. У больных, принимавших препарат в дозировке 30 мг/сут, количество эпизодов ургентного недержания мочи снизилось с $3,7 \pm 0,02$ до $2,2 \pm 0,09$ ($p \leq 0,05$); количество мочеиспусканий в сутки – с $13,5 \pm 0,4$ до $11,8 \pm 0,2$ ($p \leq 0,05$). Средний балл КЖ по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) увеличился с $60,1 \pm 2,2$ до $76,1 \pm 2,7$ ($p \leq 0,05$). В группе, получавшей 45 мг тропия хлорида в сутки, среднее количество эпизодов ургентного недержания мочи уменьшилось с $4,1 \pm 0,02$ до $1,7 \pm 0,1$ ($p \leq 0,05$), количество мочеиспусканий – с $13,9 \pm 0,6$ до $10,8 \pm 0,9$ ($p \leq 0,05$). Средний балл ВАШ увеличился с $57,9 \pm 1,8$ до $82,6 \pm 2,5$ ($p \leq 0,05$). У пациентов, принимавших препарат в дозе 60 мг/сут, среднее количество эпизодов ургентного недержания мочи до лечения составляло $3,9 \pm 0,08$; после лечения – $1,2 \pm 0,07$ ($p \leq 0,05$). Среднее количество мочеиспусканий в сутки у них уменьшилось с $14,1 \pm 0,7$ до $10,5 \pm 0,3$ ($p \leq 0,05$). Средний балл ВАШ увеличился с $59,4 \pm 2,7$ до $86,1 \pm 3,0$ ($p \leq 0,05$) через 12 нед терапии тропия хлоридом. Таким образом, во всех трех основных группах мы отмечаем достоверное улучшение симптомов ургентного и учащенного мочеиспускания, а также улучшение КЖ больных. Для достижения оптимального результата необходим индивидуальный подбор дозы препарата. Профиль и частота побочных эффектов тропия хлорида, включая связанные с воздействием на центральную нервную систему у пациентов пожилого и старческого возраста, не отличаются от других возрастных групп.

Ключевые слова: тропия хлорид, нейрогенный гиперактивный мочевой пузырь, пожилые пациенты, ургентное недержание мочи, учащенное мочеиспускание.

[✉]dr.krivoborodov@yandex.ru

Для цитирования: Кривобородов Г.Г., Тур Е.И., Ефремов Н.С. Тропия хлорид в лечении гиперактивного мочевого пузыря у пациентов пожилого и старческого возраста с неврологическими заболеваниями (данные многоцентровой наблюдательной программы «Ресурс»). Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 55–59.

Trospium chloride in the treatment of overactive bladder in elderly patients with neurological diseases (data multicenter observational program "Resource")

G.G.Krivoborodov[✉], E.I.Tur, N.S.Efremov

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Symptoms of overactive bladder (OAB) in neurological patients of middle and old age lead to a decrease in quality of life (QOL). In our study, we investigated the possibility of using different doses of trospium chloride in 197 patients with neurogenic OAB elderly. Patients taking the drug at a dose of 30 mg/day, the number of episodes of urge incontinence decreased from 3.7 ± 0.02 to 2.2 ± 0.09 ($p \leq 0.05$); urination at night – with 13.5 ± 0.4 to 11.8 ± 0.2 ($p \leq 0.05$). Average quality of life on a visual analog scale (VAS) increased from 60.1 ± 2.2 to 76.1 ± 2.7 ($p \leq 0.05$). In the group receiving 45 mg of trospium chloride per day, the average number of episodes of urge incontinence decreased from 4.1 ± 0.02 to 1.7 ± 0.1 ($p \leq 0.05$). Number of urination – with 13.9 ± 0.6 to 10.8 ± 0.9 ($p \leq 0.05$). Average VAS increased from 57.9 ± 1.8 to 82.6 ± 2.5 ($p \leq 0.05$). Patients taking the drug at a dose of 60 mg/day, the mean number of episodes of urge incontinence before treatment was 3.9 ± 0.08 ; after treatment – 1.2 ± 0.07 ($p \leq 0.05$). The average number of daily micturition have decreased from 14.1 ± 0.7 to 10.5 ± 0.3 ($p \leq 0.05$). Average VAS increased from 59.4 ± 2.7 to 86.1 ± 3.0 ($p \leq 0.05$) after 12 weeks of treatment with trospium chloride. Thus, all three main groups, was noted a significant improvement in symptoms of urgent and frequent urination, as well as improving the quality of life of patients. For optimal results, individual selection of doses. The profile and incidence of adverse events trospium chloride, including the related effects on the central nervous system in patients with middle and old age, are no different from other age groups.

Key words: trospium chloride, neurogenic overactive bladder, elderly patients, urge incontinence, urinary frequency.

[✉]dr.krivoborodov@yandex.ru

For citation: Krivoborodov G.G., Tur E.I., Efremov N.S. Trospium chloride in the treatment of overactive bladder in elderly patients with neurological diseases (data multicenter observational program "Resource"). Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 55–59.

Введение

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – это клинический синдром, для которого характерно наличие ургентного мочеиспускания с/без ургентного недержания мочи в сочетании с учащенным мочеиспусканием в дневное и ночное время суток [1].

По данным ряда эпидемиологических исследований установлено, что ГМП является широко распространенным состоянием и встречается примерно у 11% населения разных стран мира. У женщин имеет место примерно одинаковая распространенность ГМП во второй половине жизни [2, 3].

В мужской популяции установлено увеличение числа больных в возрасте после 60 лет. Это, вероятно, связано с инфравезикальной обструкцией вследствие доброкаче-

ственной гиперплазии предстательной железы [4]. Популяция пациентов с ГМП является неоднородной по своему составу и включает больных с идиопатической и нейрогенной детрузорной гиперактивностью (ДГ), а также пациентов с ГМП без ДГ. Необходимо принимать во внимание тот факт, что распространенность указанных форм ГМП у больных разных возрастов не изучена. Однако с большой долей вероятности можно предположить высокую распространенность нейрогенной ДГ у пожилых пациентов, принимая во внимание увеличение частоты инсультов, болезни Паркинсона и других неврологических заболеваний с возрастом.

Симптомы ГМП в значительной степени приводят к снижению качества жизни (КЖ), зачастую способствуя полной социальной дезадаптацией больных, становящейся причиной сниженного настроения и депрессии [5].

Установлено, что urgenность как основной симптом ГМП – одна из основных причин падения пожилых пациентов, что нередко приводит к перелому шейки бедра [6]. На сегодняшний день терапией 1-й линии для больных с ГМП по-прежнему являются антихолинергические препараты [7, 8]. Старение связано с большим количеством физиологических изменений в органах и системах организма, функциональное состояние которых может измениться при назначении холинолитиков [6]. С другой стороны, важно помнить, что эти изменения могут влиять на фармакокинетику лекарственных средств. Кроме этого, необходимо учитывать межлекарственные взаимодействия, так как пожилые пациенты нередко получают пожизненную медикаментозную терапию разных заболеваний. Лечение ГМП холинолитиками также предполагает их использование в течение длительного периода времени. Все эти перечисленные факты нужно учитывать при выборе холинолитика для терапии симптомов ГМП у пожилых. Именно поэтому мы сочли необходимым и целесообразным оценить эффективность и безопасность разных доз троспия хлорида у пациентов с ГМП пожилого возраста.

Материалы и методы

В многоцентровую общероссийскую наблюдательную программу «Ресурс» были включены 197 пациентов пожилого и старческого возраста (109 женщин и 88 мужчин) с ГМП вследствие каких-либо неврологических заболеваний. Средний возраст больных составил $66,2 \pm 0,69$ года (от 56 до 93). Неврологические заболевания были установлены после консультации невролога и соответствующего обследования. Так, острое нарушение мозгового кровообращения имело место у 112 (57%) пациентов, болезнь Паркинсона – у 67 (34%), рассеянный склероз – 8 (4%), диабетическая полинейропатия – 10 (5%).

Критериями включения в исследование являлись: не менее двух эпизодов ургентного недержания мочи в течение 3 дней, более 8 мочеиспусканий в сутки, продолжительность симптомов не менее 3 мес, максимальная скорость потока мочи более 14 мл/с, отсутствие остаточной мочи, а также бактериурии и лейкоцитурии. ГМП определяли на основании заполнения дневника мочеиспусканий, в котором фиксировали частоту мочеиспусканий, количество ургентных позывов и эпизодов ургентного недержания мочи за 72 ч. Оценку КЖ осуществляли при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), которая представляет собой нанесенную на листе бумаги горизонтальную линию длиной 100 мм. Левый конец линии соответствует состоянию больного, когда «имеющиеся симптомы ГМП крайне негативно влияют на КЖ», а правый конец соответствует состоянию, когда «симптомов ГМП нет». Также всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование почек, МП и остаточной мочи. Больные должны были прекратить прием других М-холиноблокаторов, включая троспия хлорид, не менее чем за 3 мес до начала исследования. На 1-м визите всем пациентам назначали троспия хлорид в стандартной дозе 45 мг/сут. Результаты лечения оценивали на 4 последующих визитах, имевших место через 3, 6, 9 и 12 нед с интервалом в 3 нед. Помимо дневника мочеиспусканий, шкалы ВАШ и данных ультразвукового исследования на визитах также производили подробный расспрос пациентов с целью выявления возможных побочных эффектов. В зависимости от результатов обследования корректировали дозу препарата в сторону как ее снижения (при наличии побочных эффектов), так и увеличения (при недостаточном эффекте лечения). Перед началом исследования все больные подписали информированное согласие.

Результаты

Согласно дизайну исследования, всем пациентам на 1-м визите назначали троспия хлорид в дозировке 45 мг/сут.

На 2-м визите, который состоялся через 3 нед в соответствии с данными дневников мочеиспусканий, улучшение симптомов ГМП отмечалось у 136 больных. Однако 28 из них предъявляли жалобы на наличие побочных эффектов, что потребовало снизить дозу препарата у данной группы до 30 мг/сут на 2-м визите; 61 пациент, напротив, высказался о недостаточной эффективности 45 мг троспия хлорида в сутки, эти больные также отмечали хорошую переносимость препарата. Данное обстоятельство позволило увеличить дозу препарата у этой группы пациентов до 60 мг/сут. Остальные 108 больных на 2-м визите были удовлетворены эффективностью и переносимостью дозы троспия хлорида 45 мг/сут.

На 3-м визите 8 пациентов из тех, которые принимали препарат в дозировке 30 мг/сут, отметили, что, несмотря на снижение дозы, они плохо переносят лечение. Именно поэтому им предложили уменьшить дозу до 15 мг/сут; 20 человек из этой группы заявили о значительном уменьшении побочных эффектов при приеме 30 мг троспия хлорида в сутки. Однако большинство из них расценили дозу 45 мг/сут несколько более эффективной. Тем не менее они не были готовы вновь увеличить дозировку препарата в ущерб его переносимости и продолжили принимать 30 мг троспия хлорида в сутки до конца исследования.

Что касается 108 пациентов, принимавших троспия хлорид в дозировке 45 мг/сут, то на 3-м визите один из участников заявил о недостаточной эффективности в отношении симптомов ургентного и учащенного мочеиспускания и пожелал увеличить дозу до 60 мг/сут. Трое из 61 больного, получавших 60 мг троспия хлорида в сутки, также отметили, что хорошо переносят препарат, но хотели бы улучшить результат лечения. Именно поэтому на 3-м визите они стали получать 75 мг/сут троспия хлорида.

На 4-м визите 5 пациентов, принимавших препарат в дозе 15 мг/сут, заявили о своем желании покинуть исследование ввиду того, что даже значительное снижение дозы М-холинолитика не привело к уменьшению побочных эффектов. В группе больных, принимавших 60 мг троспия хлорида в сутки, 10 участников пожаловались на возникновение разных нежелательных явлений, и им предложили вернуться к приему 45 мг препарата в сутки. Один пациент из тех, что начали прием 75 мг/сут на 3-м визите, на 4-м пожаловался на ухудшение переносимости М-холиноблокатора, поэтому также снизил дозу до 60 мг/сут.

Учитывая представленные данные, очевидно, что наиболее рациональной является оценка эффективности и безопасности препарата у трех групп больных. Первую составили пациенты, которые принимали троспия хлорид в дозировке 30 мг/сут; 2-ю – 45 мг/сут; и в 3-ю группу вошли больные, которые получали 60 мг/сут троспия хлорида.

Так, у пациентов 1-й группы среднее количество мочеиспусканий в сутки до лечения составило $13,5 \pm 0,4$, тогда как по окончании терапии этот показатель был равен $11,8 \pm 0,2$ ($p \leq 0,05$). Среднее количество эпизодов ургентного недержания мочи у них уменьшилось с $3,7 \pm 0,02$ до $2,2 \pm 0,09$ ($p \leq 0,05$). Также отмечалось достоверное улучшение КЖ у данной группы больных, что выражалось в повышении среднего балла по ВАШ. До начала лечения он равнялся $60,1 \pm 2,2$, тогда как на 5-м визите составил $76,1 \pm 2,7$ ($p \leq 0,05$).

В группе пациентов, получавших троспия хлорид в дозе 45 мг/сут, также отмечалось достоверное улучшение симптомов ургентного и учащенного мочеиспускания и КЖ больных. Среднее количество мочеиспусканий в сутки до лечения составило $13,9 \pm 0,6$, а после терапии – $10,8 \pm 0,9$ ($p \leq 0,05$). Среднее количество эпизодов ургентного недержания мочи снизилось с $4,1 \pm 0,02$ до $1,7 \pm 0,1$ ($p \leq 0,05$). Средний балл по ВАШ увеличился с $57,9 \pm 1,8$ до $82,6 \pm 2,5$ ($p \leq 0,05$).

Что касается пациентов, принимавших 60 мг троспия хлорида в сутки, то среднее количество мочеиспусканий в сутки у них уменьшилось с $14,1 \pm 0,7$ до $10,5 \pm 0,3$ ($p \leq 0,05$). Среднее количество эпизодов ургентного недержания мочи в сутки также уменьшилось и составило $3,9 \pm 0,08$ до лечения и $1,2 \pm 0,07$ – после терапии ($p \leq 0,05$). Средний балл ВАШ увеличился с $59,4 \pm 2,7$ до $86,1 \pm 3,0$ ($p \leq 0,05$) через 12 нед терапии троспия хлоридом.

Таким образом, во всех трех основных группах мы отмечали достоверное улучшение симптомов ургентного и учащенного мочеиспускания, а также улучшение КЖ больных.

Говоря о переносимости препарата, необходимо отметить, что 28 (14%) пациентов, принимавших изначально 45 мг троспия хлорида в сутки, предъявляли жалобы на выраженные побочные эффекты, в результате чего дозу снизили до 15 мг/сут. Трое из них затем и вовсе покинули исследование ввиду полной непереносимости М-холиноблокатора. Так, самым распространенным из побочных эффектов являлась сухость во рту – типичное нежелательное явление всех М-холиноблокаторов. Это явление отмечали у 11 (39%) больных; нарушение опорожнения кишечника наблюдали у 6 (21%); нарушение функции опорожнения МП имело место у 7 (25%), 3 (11%) участника предъявляли жалобы на выраженную сухость кожных покровов, а у 1 (4%) пациента было выявлено нарушение сердечного ритма. Необходимо отметить, что под нарушением опорожнения МП понимали связанные с приемом препарата увеличение количества остаточной мочи свыше 100 мл, а также снижение максимальной скорости потока мочи по данным урофлоуметрии.

Что касается 10 больных, пожелавших на 4-м визите снизить дозу препарата с 60 до 45 мг/сут, то они также отмечали возникновение разных нежелательных явлений. Сухость во рту возникла у 5 пациентов, у 3 человек наблюдали нарушение опорожнения кишечника, а 2 участника предъявляли жалобы на выраженную сухость кожных покровов.

Обсуждение

Как известно, ГМП является диагнозом исключения. Иными словами, о ГМП мы говорим в тех случаях, когда обследование больного не выявило каких-либо заболеваний, способных вызвать ургентность и учащенное мочеиспускание. Хорошо известно, что данное состояние часто встречается среди женщин и мужчин любого возраста с тенденцией к увеличению в пожилом возрасте [2, 3].

По своей распространенности ГМП сопоставим с такими заболеваниями, как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет. Бесспорно, ГМП заслуживает внимательного структурного исследования, так как является широко распространенным состоянием, приводящим прежде всего к снижению такого важного показателя, как КЖ.

Наиболее часто у пациентов возникают снижение настроения, развитие разных видов депрессивных состояний, что связано с необходимостью изменения привычного образа жизни по причине наличия и прогрессивного ухудшения симптомов ГМП [9].

Согласно прогнозам ученых, процент населения, страдающего симптомами ГМП, будет прогрессивно увеличиваться год от года [10].

Одна из причин такой тенденции – увеличение продолжительности жизни населения развитых стран. Это обстоятельство заставляет уделять больше внимания проблемам диагностики и лечения ГМП у пожилых больных с позиции улучшения их КЖ.

Изучение проблемы ГМП особенно актуально для пациентов пожилого возраста, и это связано не только с вопросами увеличения средней продолжительности жизни населения разных стран, что, несомненно, очень важно, но и с вопросами медицинского характера. Так, хорошо известно и доказано, что ургентное недержание мочи и ургентность, вызывающие необходимость экстренного посещения туалета, – одна из основных причин перелома шейки бедра у пожилых больных. Это, в свою очередь, нередко приводит к инвалидизации, а также необходимости выполнять оперативное вмешательство, которое имеет ряд тяжелых осложнений специфического и общего характера.

Как известно, старение обладает широким спектром эффектов на сердечно-сосудистую, легочную и органо-специфическую физиологию так же, как и на особенность состава тела, например, общее содержание воды и масса жировой ткани. Все эти факторы могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. В данном контексте многие эффекты препаратов могут быть усилены, и рекомендуются корректировки доз лекарств препаратов у пожилых пациентов [11, 12].

Ну и, наконец, вопросы полипрогмазии актуальны для пожилых больных, так как последние зачастую на постоянной основе используют разные медикаментозные средства по различным показаниям, что создает условия для взаимодействия не только исходных веществ, но и их метаболитов и может привести к развитию

побочных эффектов. В этой связи актуальным является выбор холинолитика для лечения симптомов ГМП, так как последние до настоящего момента являются основными медикаментозными средствами для лечения такой категории пациентов. К сожалению, поведенческая терапия, которая является одними из первых методов лечения больных с ГМП, мало применима у пациентов пожилого возраста. Известно, что больной с ГМП стремится опорожнить МП при возникновении даже незначительного позыва к акту мочеиспускания в основном из-за страха развития ургентного недержания мочи. При этом вырабатывается определенный стереотип мочеиспускания. Поведенческая терапия в виде тренировки МП направлена на изменение такого стереотипа. Она заключается в составлении дневника мочеиспусканий с последующей оценкой интервалов между микциями и подсчетом количества эпизодов ургентного недержания мочи. Основываясь на полученных данных, больному предлагают задерживать мочеиспускание при возникновении позыва, при этом каждый раз увеличивая промежутки между ними. Все эти процедуры требуют от пациента определенной целеустремленности, способности к запоминанию и осмыслению полученной информации, что нередко неприменимо у пожилых людей из-за нарушенных когнитивных функций. Особенно это имеет место у больных с нейрогенной ДГ как одной из форм ГМП, когда пациенты имеют ургентность вследствие разных неврологических заболеваний, при которых одновременно имеют место когнитивные нарушения. Указанные обстоятельства заставляют расценивать холинолитики как основной метод лечения ургентного и учащенного мочеиспускания у лиц пожилого и старческого возраста.

Нежелательные побочные эффекты антихолинэргических препаратов хорошо известны и во многом зависят от возрастных изменений, фармакокинетических параметров, базовых показателей когнитивного статуса больного, проницаемости через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), влияния на дегенерацию холинэргических нейронов, дозы антихолинэргического препарата. Особенно важным побочным эффектом холинолитиков у пожилых пациентов становится их влияние на функцию центральной нервной системы (ЦНС). Спектр антихолинэргических побочных эффектов на ЦНС колеблется от сонливости, галлюцинации до тяжелых когнитивных расстройств и комы. Именно поэтому выбор холинолитика является важным моментом в лечении симптомов ГМП у такой категории больных [13, 14].

Данная группа лекарственных средств включает в себя так называемые третичные и четвертичные аммониевые соединения. Основным отличием между ними является наличие положительного заряда в структуре четвертичных аминов, что придает им свойство гидрофильности. Как известно, гидрофильные соединения, распределяясь в плазме крови и контактируя с плотными межклеточными соединениями ГЭБ, не способны преодолевать его. Вот почему молекулы четвертичных аминов в отличие от третичных не проникают через ГЭБ, и, соответственно, не оказывают воздействия на ЦНС. Это обстоятельство особенно важно у пациентов с неврологическими заболеваниями и пожилых людей с когнитивными нарушениями, так как в данном случае у специалистов появляется возможность увеличения дозы препарата с целью достижения хорошего клинического результата, вызывая при этом минимальные побочные эффекты [15, 16]. На сегодняшний день единственным таким М-холинэргическим препаратом является препарат тропсия хлорид, который был изобретен специально для лечения больных с нейрогенной ДГ. К существенным достоинствам препарата следует отнести и то, что в отличие от третичных аминов тропсия хлорид не метаболизируется в системе цитохромов P450, не оказы-

вает дополнительной нагрузки на печень, что важно у пожилых пациентов, зачастую получающих несколько лекарственных средств для лечения различных заболеваний. В нашем исследовании эти обстоятельства явились решающими в выборе антихолинэргического препарата для терапии 197 пациентов с ГМП пожилого и старческого возраста. По результатам нашего исследования оказалось, что тропсия хлорид является эффективным препаратом для купирования и снижения ургентности у такой категории больных. При этом выявлено, что вероятность наступления положительного эффекта напрямую зависит от дозы тропсия хлорида. Ряд пациентов отметили улучшение симптомов при использовании дозы тропсия хлорида 30 мг. Таких больных оказалось 20 человек; 117 пациентов были удовлетворены результатами лечения при дозе препарата 45 мг, и 49 больных – при дозе препарата 60 мг. При этом в каждой из указанных групп имело место статистически достоверное улучшение параметров мочеиспускания. Однако прямой зависимости между улучшением симптомов и увеличением дозировки препарата мы не обнаружили. Это становится очевидным при сравнении результатов лечения между группами: статистически достоверной разницы между показателями не отмечалось. Основываясь на полученных результатах, мы пришли к заключению, что выбор эффективной дозы тропсия хлорида во многом зависит не только от степени выраженности симптомов ГМП, но и фармакокинетики препарата в условиях физиологических изменений ряда органов и систем пожилого пациента.

Анализ побочных эффектов различных доз тропсия хлорида у больных с ГМП пожилого и старческого возраста показывает, что спектр последних не отличается от таковых при его использовании у пациентов других возрастных групп. Наиболее частым побочным эффектом становилась сухость во рту, что характерно для всех холинолитиков.

Таким образом, тропсия хлорид является эффективным холинолитиком для лечения симптомов ГМП у больных пожилого и старческого возраста. Для достижения оптимального результата необходим индивидуальный подбор дозы препарата. Профиль и частота побочных эффектов тропсия хлорида, включая связанные с воздействием на ЦНС у пациентов пожилого и старческого, не отличаются от других возрастных групп.

Литература/References

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The Standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167–78.
2. 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.
3. Stewart WF, VanRooyen JB, Cundiff GW et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20: 327–36.
4. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь. М.: Вече, 2003. / Mazo E.B., Krivoborodov G.G. Giperaktivnyi mochevoi puzyr'. M.: Vechе, 2003. [in Russian]
5. Kinsey D, Pretorius S, Glover L, Alexander T. The psychological impact of overactive bladder: A systematic review. *J Health Psychol* 2016; 21 (1): 69–81.
6. American Geriatrics Society/British Geriatrics Society Panel on Prevention of Falls in Older Persons. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society Clinical Practice Guideline for Prevention of Falls in Older Persons. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59 (1): 148–57.
7. Stohrer M et al. EAU guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Eur Urol* 2009; 56 (1): 81–8.
8. Andersson KE. Antimuscarinic mechanisms and the overactive detrusor: an update. *Eur Urol* 2011.
9. Кузьмин И. В. Оценка качества жизни у больных с гиперактивностью мочевого пузыря. *Нефрология*. 2006; 10 (4): 93–7. / Kuz'min I. V. Otsenka kachestva zhizni u

- bol'nykh s giperaktivnost'iu mochevogo puzyrja. Nefrologiia. 2006; 10 (4): 93–7. [in Russian]
10. Reeves P, Irwin D, Kelleher C et al. The current and future burden and cost of overactive bladder in five European countries. *Eur Urol* 2006; 50 (5): 1050–7.
 11. Madhuvrata P et al. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor over activity: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2012; 62 (5): 816–30.
 12. Menarini M et al. Trosipium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: is dose titration of benefit to the patients? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44 (12): 623–32.
 13. Chancellor M, Boone T. Anticholinergics for overactive bladder therapy: central nervous system effects. *CNS Neurosci Ther* 2012; 18 (2): 167–74.
 14. Kerdraon J, Robain G, Jeandel C et al. Impact on cognitive function of anticholinergic drugs used for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Prog Urol* 2014; 24 (11): 672–81.
 15. Doroshenko O, Jetter A, Odenthal KP, Fuhr U. Clinical pharmacokinetics of trosipium chloride. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (7): 701–20.
 16. Biastre K, Burnakis T. Trosipium chloride treatment of overactive bladder. *Ann Pharmacother* 2009; 43 (2): 283–95.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кривобородов Григорий Георгиевич – проф. каф. хирургии, урологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: dr.krivoborodov@yandex.ru

Тур Елена Ивановна – аспирант каф. хирургии, урологии лечебного фак-та ГБОУ РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: amadeymozart@yandex.ru

Ефремов Николай Сергеевич – ассистент каф. хирургии, урологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Инфекция мочевыводящих путей у больных с позвоночно-спинномозговой травмой: обзор литературы

Р.В.Салюков^{✉1}, А.С.Колмаков¹, А.Г.Мартов²

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²ГБУЗ Городская клиническая больница №57 Департамента здравоохранения Москвы. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Инфекция мочевыводящих путей является одним из наиболее частых осложнений позвоночно-спинномозговой травмы. Влияние ее на течение основного заболевания возможно в остром периоде спинального шока и прослеживается на протяжении всего последующего за ним восстановительного периода. В обзоре литературы дана оценка факторам, обуславливающим развитие инфекции мочевыводящих путей при позвоночно-спинномозговой травме, подчеркнуто влияние катетер-ассоциированной инфекции, рассмотрены вопросы диагностики, лечения и профилактики инфекций мочевыводящих путей.

Ключевые слова: осложненная инфекция мочевыводящих путей, нейрогенная дисфункция мочеиспускания, позвоночно-спинномозговая травма, детрузорно-сфинктерная диссинергия, периодическая катетеризация мочевого пузыря.

✉salyukov2012@yandex.ru

Для цитирования: Салюков Р.В., Колмаков А.С., Мартов А.Г. Инфекция мочевыводящих путей у больных с позвоночно-спинномозговой травмой: обзор литературы. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 60–65.

Urinary tract infection in patients with spinal cord injury

R.V.Salukov^{✉1}, A.S.Kolmakov¹, A.G.Martov²

¹People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6;

²105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32

Urinary tract infection is one of the most common complication of spinal cord injury. Its influence on the course of the underlying disease is possible in the acute period of spinal shock, and can be traced throughout the subsequent recovery period. The literature review assesses the factors, which cause development of urinary tract infection in spinal cord injury patients, shows the impact of catheter-related infection and issues of diagnosis, treatment and prevention of urinary tract infection.

Key words: complicated urinary tract infection, neurogenic bladder dysfunction, spinal cord injury, detrusor-sphincter dyssynergia, intermittent bladder catheterization.

✉salyukov2012@yandex.ru

For citation: Salukov R.V., Kolmakov A.S., Martov A.G. Urinary tract infection in patients with spinal cord injury. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 60–65.

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) является одним из наиболее частых урологических осложнений позвоночно-спинномозговой травмы (ПСМТ). Влияние ее на течение основного заболевания прослеживается в остром и на протяжении последующих восстановительных периодов ПСМТ. Актуальность проблемы определяется связанным с ней снижением качества жизни пациента с ПСМТ и его окружения, частыми госпитализациями, увеличением стоимости восстановительного лечения и общим влиянием на реабилитационный прогресс [1, 2].

Российское общество урологов рассматривает ИМП при ПСМТ как осложненную (ОИМП), осложняющие факторы которой не могут быть полностью удалены в процессе лечения основного заболевания. Среди причин развития ОИМП выделяют нарушения уродинамики и возможность контаминации мочевыводящих путей дренажами при постоянном или периодическом дренировании мочевого пузыря [3].

Эпидемиология

Частота эпизодов ОИМП у 1 пациента с ПСМТ составляет 2,5 эпизода в год [4]. В течение 1-го года после ПСМТ встречаемость ОИМП составляет от 20 до 36%, а частота обусловленных ею госпитализаций достигает 6,5% случаев. Эти данные получены в результате крупного ретроспективного исследования А.Мапак и соавт. в 2011 г., основанного на анализе 50 тыс. пациентов с нейрогенной дисфункцией мочеиспускания (НДМ), у 4168 из которых была ПСМТ [1].

Схожие результаты были получены G.DeJong и соавт. при проспективном исследовании 951 случая ПСМТ. По данным авторов, частота повторной госпитализации в течение 1-го года ПСМТ достигает 36,2%; при этом причиной 1/5 повторных госпитализаций является ИМП [2]. По другим источникам, ОИМП составляет 51,2% всех случаев

обращений за неотложной медицинской помощью в течение 1-го года после ПСМТ [5].

Среди уропатогенов ОИМП наиболее распространены представители семейства *Enterobacteriaceae*, среди которых чаще встречаются *Escherichia coli* (50%) и *Klebsiella* spp. (19%) [6]. Также распространены другие представители госпитальной инфекции – *Pseudomonas aeruginosa* (8,7–15%), *Acinetobacter* (6–15%), *Enterococcus faecalis* (6–12%), *Serratia* и *Proteus mirabilis* [7]. Частота кандидурии при НДМ может достигать 17%, например, у пациентов с постоянным уретральным дренажем [8].

Патогенез

К факторам развития ОИМП при ПСМТ причисляют структурные и функциональные изменения мочевого пузыря на фоне инфравезикальной обструкции, наличие остаточной мочи, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, склонность к образованию конкрементов, длительные и эпизодические катетеризации мочевыводящих путей, интермиттирующую катетеризацию.

Одним из проявлений НДМ является нарушение функции опорожнения мочевого пузыря вследствие нарушения его сократительной способности или детрузорно-сфинктерной диссинергии (ДСД). Возникающие при этом перерастяжение детрузора при переполнении и стаз мочи одинаково повышают риск развития ОИМП. Доказано, что при объеме остаточной мочи менее 50 мл у пациентов с НДМ частота ОИМП составляет 5%, а при объеме более 251 мм – достигает 24% [9]. Высокое внутрипузырное давление при ДСД – фактор возникновения пузырно-мочеточникового рефлюкса. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс опасен вторичными изменениями со стороны верхних мочевыводящих путей, рецидивирующим пиелонефритом и почечной недостаточностью на фоне нефросклероза. Значительное, 23-кратное увеличение риска ре-

цидивирования ОИМП при пузырно-мочеточниковом рефлюксе доказано в проспективном исследовании 128 пациентов с НДМ [10].

Нарушения уродинамики при НДМ различны, и ДСД не всегда сопровождается нарушением функции опорожнения мочевого пузыря. Но установленным является факт уменьшения эпизодов ОИМП при улучшении показателей уродинамики [11].

P.Vasudeva и H.Madersbacher (2014 г.) указывают, что перерастяжение стенок мочевого пузыря и высокое внутрипузырное давление можно рассматривать как причину снижения местной тканевой перфузии, способствующую замедлению миграции клеток иммунной системы и скорости накопления антибактериальных препаратов в стенке мочевого пузыря. Как дополнительный фактор развития ОИМП при ПСМТ рассматривают угнетение местных иммунных механизмов защиты, в частности повреждения гликозаминогликанового слоя. Гликозаминогликановый слой, покрывающий уротелий, является защитным барьером, предотвращающим адгезию и инвазию бактерий. Хроническое воспаление на фоне ИМП приводит к нарушению гликозаминогликанового слоя и препятствует его восстановлению, что повышает риск персистенции ОИМП [12].

Не менее важным компонентом локального иммунитета считается иммуноглобулин А (IgA), который секретируется слизистой мочевого пузыря и препятствует адгезии микробного агента к уротелию. По данным S.Vaidyanathan и соавт. (2000 г.), в биоптатах стенки мочевого пузыря концентрация IgA снижается у 50% пациентов с НДМ. Еще одним механизмом защиты является эксфолиация инфицированных зонтикообразных клеток апикального слоя уротелия за счет быстрого апоптоноподобного механизма. Ряд исследований показал резкое угнетение или отсутствие работы данного защитного механизма при НДМ [13].

В последних исследованиях R.Chaudhry и соавт. (2014 г.) доказывают нарушение иммунного ответа при ПСМТ, обусловленного миграцией макрофагов и тучных клеток в зону воспаления [14]. Аспираты костного мозга у пациентов с квадро- или параплегией показали значительное нарушение лимфоцитарнозависимого неспецифического и адаптивного иммунитета в независимости от длительности травмы [15].

При ПСМТ нарушаются не только иммунные механизмы защиты нижних мочевыводящих путей, но и их регуляция. В эксперименте на крысах с ПСМТ были выявлены высокая восприимчивость к инфекции из-за трехкратного снижения регуляции антимикробных белков, угнетение хемо- и цитокинов, отвечающих за миграцию лейкоцитов, адекватный иммунный ответ, что привело к пролонгации воспалительной реакции у животных, несмотря на элиминацию микроорганизмов при назначении антибактериальных препаратов [16].

Нарушение эвакуаторной функции мочевого пузыря при ПСМТ требует применения технологии постоянного или периодического дренирования мочевыводящих путей. Известно, что частота бактериурии при постоянной катетеризации мочевого пузыря достигает 100% случаев, а при периодической катетеризации (ПК) – 70% [17]. Постоянное дренирование мочевыводящих путей несет угрозу развития катетер-ассоциированной (КА) инфекции, которая является наиболее частой нозокомиальной инфекцией в мире. ПК считается более предпочтительной и рекомендуемой при НДМ с нарушением функции опорожнения мочевого пузыря. Однако при ней ИМП встречается в 4 раза чаще, чем у пациентов с сохраненным самостоятельным мочеиспусканием [18].

По заключению Общества инфекционных болезней Америки (Infectious Disease Society of America – IDSA), развитие ОИМП на фоне постоянного дренирования мочевого пузыря возможно из-за: загрязнения кожи промежности

кишечной флорой, миграции возбудителей из области меатуса в мочевой пузырь в пространстве между катетером и слизистой уретры, интралюминарного распространения уропатогенов, стаза мочи выше уровня баллона катетера, передачи патогенных микроорганизмов через руки медицинского персонала [19].

Попадание бактерий в мочевой пузырь происходит как экстра-, так и транслюминарно; 2/3 уропатогенов, вызывающих бактериурию, попадают в мочевой пузырь экстралюминарно. Применяемые дренажные системы усиливают адгезивные свойства бактерий, а также способствуют нарушению защитного гликозаминогликанового слоя [20]. По этой причине контаминация и развитие инфекционного процесса требуют меньшей вирулентности микроорганизмов.

Как только уретральный катетер колонизирован бактериями, последние претерпевают фенотипические изменения, которые приводят к формированию биопленок. Биопленки состоят из экзополисахаридов и бактериальных микроколоний [21]. Изначально данные колонии были монобактериальными, однако при длительной катетеризации они быстро становятся полибактериальными. По данным S.Saint и C.Chenoweth (2003 г.), биопленки, расположенные экстра- и интралюминарно, выявляются уже через 1–3 дня постоянной катетеризации. Биопленки, формируемые *Proteus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *Providencia*, ведут к инкрустации просвета катетера гидроксиапатитом, струвитами [22].

Кроме формирования биопленок на поверхности уретрального катетера, т.е. внеклеточно, существует и их внутриклеточное образование. Многие уропатогены из семейства *Enterobacteriaceae* способны проникать глубже защитного слоя уротелиальных зонтикообразных клеток. Будучи поглощенными эпителиальными клетками уротелия путем фагоцитоза, бактерии могут быть элиминированы из клеток или проникнуть в цитозоль. В случае попадания бактерий в цитозоль клетки последние начинают активно размножаться с формированием внутриклеточных биопленок. Внутриклеточные биопленки не могут быть устранены путем эксфолиации поверхностных клеток уротелия и имеют крайне высокую степень резистентности к антибиотикам, что приводит к персистенции инфекции за счет формирования постоянного резервуара инфекции [23].

Дополнительным и крайне важным защитным механизмом биопленок является высокий уровень обмена генетической информацией между бактериями, ассоциированными с биопленками, что ведет к быстрому развитию резистентности к антибактериальным препаратам [21].

Диагностика

Диагностика ОИМП при ПСМТ имеет свои особенности, которые, прежде всего, обусловлены характером сенсорных и вегетативных расстройств, моторными нарушениями мышц промежности и т.д. На фоне ПСМТ классические симптомы ИМП могут быть смазаны или иметь иные проявления, такие как усиление спастичности, не до конца ясный дискомфорт и общее недомогание, явления автономной дисрефлексии. Так, по данным проспективного исследования L.Massa и соавт. (2009 г.), наибольшую специфичность в диагностике ИМП при ПСМТ имело помутнение мочи (83,1%), а самую высокую чувствительность – лейкоцитурия (82,8%). Ощущение дискомфорта в проекции почек и мочевого пузыря, усиление спастичности, недомогание и слабость, учащение эквивалентов позыва на мочеиспускания, недержание мочи и появление ее резкого запаха имели высокую чувствительность (77–95%), но низкую специфичность (менее 50%). Автономная дисрефлексия встречалась редко. Общая гипертермия, несмотря на высокую специфичность (99%), имела довольно низкую чувствительность (6,9%) [24].

В работе E.Ronco и соавт. (2011 г.), исследовавших мужчин с ПСМТ, практикующих ПК, представлено, что наиболее частыми симптомами ИМП являются изменение цвета и запаха мочи (51,4%), инконтиненция (51,2%), слабость и недомогание (41,7%), лихорадка (30,7%), усиление спастичности (30,2%) [25].

Патогномичным симптомом ОИМП является наличие микроорганизмов в моче – бактериурия. Исчерпывающую информацию о виде и концентрации возбудителя и его чувствительности к антибактериальным препаратам можно получить на основании бактериологического анализа мочи.

Риск развития бактериурии возрастает при дренировании мочевого пузыря, при котором принято различать КА-бактериурию, КА-бессимптомную бактериурию, КА ИМП. КА-бактериурия подразумевает наличие значительной бактериурии при постоянном уретральном катетере или у пациента после недавней катетеризации. КА-бессимптомная бактериурия подразумевает отсутствие симптомов ИМП при соблюдении перечисленных условий. КА ИМП определяется при наличии соответствующих симптомов ИМП. Под определением «значительная бактериурия» подразумевается истинная бактериурия, выявленная при правильном заборе и транспортировке исследуемого материала, в условиях минимально возможного бактериального загрязнения [19].

Забор мочи для определения бактериурии должен проводиться по определенным правилам, которые позволяют осуществлять забор через порт, при условии, что уретральный катетер был установлен не более 7 дней назад; при отсутствии порта выполняют пункцию катетера стерильной иглой с последующей аспирацией мочи. При продолжительности дренирования мочевого пузыря одним уретральным катетером более 7 дней забор мочи выполняют сразу же после замены уретрального катетера. У больного с уропрезервативом моча для исследования забирается только после его замены. Забор мочи из мочевого пузыря категорически запрещен [3].

Что касается степени бактериурии, при которой последнюю следует считать значимой, то четких критериев не существует. В этом вопросе достигнуто соглашение между специалистами, которое отражено в большинстве национальных рекомендаций и гласит, что значимой бактериурией следовало считать бактериурию 10^2 КОЕ/мл и более у пациентов с постоянным уретральным катетером или цистостомическим дренажом, или бактериурию любой степени, выявляемую у пациентов, находящихся на ПК; у пациентов, использующих кондомный мочеиспускательник, значимой степенью бактериурии являлась бактериурия 10^4 КОЕ/мл и более, выявляемая в образце мочи, взятом при мочеиспускании без кондомного мочеиспускательника [3, 27]. Однако в последующие годы было выявлено, что у пациентов, находящихся на ПК, значимой бактериурией является наличие бактериурии 10^2 КОЕ/мл и более. Кроме того, высокая стоимость и сложность исследования не позволяют определять бактериурию 10^2 КОЕ/мл в рутинной практике большинства лабораторий. На основании этого Американским обществом инфекционных болезней были даны следующие рекомендации: КА ИМП при постоянном уретральном катетере, цистостомическом дренаже или ПК определяется как наличие симптомов ОИМП при исключении других заболеваний, способных вызвать данные симптомы, сопровождаемые бактериурией 10^3 КОЕ/мл в образце мочи, полученном при однократной катетеризации, или средней порции мочи при самостоятельном мочеиспускании в течение 48 ч после удаления уретрального катетера, цистостомического дренажа или кондомного мочеиспускательника. Верхней границей КА-бессимптомной бактериурии при отсутствии симптомов ОИМП принято считать степень бактериурии 10^5 КОЕ/мл [28].

Важно понимать, что данные критерии носят исключительно рекомендательный характер, и степень значимости бактериурии должна оцениваться только вместе с клинической картиной заболевания каждого конкретного случая.

J.Pannek (2011 г.) проанализировал данные лечения пациентов с поражением спинного мозга в 16 реабилитационных центрах Европы. В результате исследования было установлено, что в 2 реабилитационных центрах антибактериальная терапия назначалась не только при наличии симптомов ИМП, но и при наличии лейкоцитов в моче более 100/мл; в 7 центрах антибактериальная терапия бессимптомной бактериурии проводилась при значительном уровне бактериурии и лейкоцитурии, при этом «значительной» считалась лейкоцитурия от 40 до 500 лейкоцитов/мм³, а бактериурия – от 10 000 до 1 000 000/мл [22].

По рекомендациям IDSA, опубликованным в 2010 г., использование только пиурии для дифференцировки КА-бессимптомной бактериурии от КА ИМП не было рекомендовано. Однако более поздние исследования показали высокую чувствительность пиурии в отношении ИМП. По данным систематического обзора, чувствительность лейкоцитурии составляет от 74 до 83% [29]. В настоящее время наличие в моче более 10 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии высокого разрешения является критерием ОИМП [27].

Другим высокочувствительным предиктором ИМП является позитивный тест на нитриты и лейкоцитарную эстеразу. При использовании этих показателей в комплексе с данными бактериального исследования чувствительность и специфичность возрастали с 64 до 87% и с 52 до 87% соответственно [29]. Ретроспективный анализ данных, полученных в ходе обследования 89 пациентов с ПСМТ, использующих разные методы отведения мочи, показал, что у 45% пациентов тест на нитриты был положительным; у 100% данных пациентов была выявлена бессимптомная бактериурия. У пациентов с отрицательным тестом на нитриты частота бессимптомной бактериурии составила 55%. Также у 55% пациентов с лейкоцитурией 6 и более бактериурия была выявлена в 95% случаев. Учитывая полученные данные, авторы работы не рекомендуют проведение бактериологического исследования мочи при лейкоцитурии менее 6 [30]. Определение лейкоцитарной эстеразы, а также нитритный тест рекомендованы в качестве рутинных методов диагностики ОИМП [27].

Методы лечения и профилактики

Острая бактериальная ИМП у пациентов с ПСМТ требует проведения антибактериальной терапии. Общее правило проведения антибактериальной терапии при ИМП подразумевает назначение антибактериальных препаратов широкого спектра действия на минимально необходимый срок.

По рекомендациям мировых профессиональных обществ при достижении явного и быстрого клинического результата продолжительность курса антибактериальной терапии не должна превышать 7 дней; при тяжелой инфекции и задержке клинического ответа антибактериальная терапия проводится в течение 10–14 дней [3, 19]. Выбор антибактериального препарата для проведения эмпирической терапии ОИМП должен основываться на данных мониторинга состава нозокомиальной флоры и антибиотикограмм медицинского учреждения, в котором находится пациент.

Основными в лечении ОИМП признаны препараты фторхинолонового ряда. Им наиболее часто отдается предпочтение специалистов при лечении ОИМП ввиду хорошей биодоступности, снижения способности бактерий адгезии к биопленкам, а также широкому спектру воздействия на нозокомиальную флору, включая *P. aeruginosa* [26].

Актуальным является вопрос необходимости лечения бессимптомной бактериурии. Она часто наблюдается у пациентов, практикующих периодическую или постоянную катетеризацию мочевого пузыря. Прием антибиотиков не влияет на частоту развития бактериурии в будущем, часто не позволяя достичь полной элиминации возбудителя, но приводит к развитию антибиотикоустойчивых штаммов [28]. Однако антибактериальное лечение бессимптомной бактериурии может быть оправдано в случае проведения инвазивных (осуществляемых с возможным повреждением слизистой оболочки) урологических исследований [26].

Среди методов профилактики развития КА ИМП особо выделяют использование закрытых дренажных систем. Открытая дренажная система приводит к инфицированию мочевых путей уже через 96 ч у 95% пациентов. Частое нарушение герметичности дренажной системы приводит к значительному повышению риска КА-бессимптомной бактериурии. Рекомендуется устанавливать постоянный уретральный катетер, уже соединенный с мочеиспускательником [31].

При выборе метода дренирования мочевого пузыря у пациентов с НДМ учитывают множество факторов, таких как состояние нижних мочевых путей, продолжительность планируемой катетеризации, тяжесть основного заболевания и его проявления, доступность квалифицированной медицинской помощи, а также предпочтения самого пациента.

ПК сопровождается более низкой частотой осложнений в сравнении с другими методами дренирования мочи. Наиболее известное проспективное сравнительное исследование, оценивающее разные методы дренирования мочи у пациентов с поражением спинного мозга, показало, что частота КА ИМП в течение 100 дней при постоянном уретральном катетере составила 2,72, при чистой ПК – 0,41, при использовании кондомного мочеиспускателя – 0,36, при надлобковой цистостомии – 0,34 [10]. Хотя частота КА ИМП в группах пациентов с цистостомическим дренажем или пользующихся кондомным мочеиспускателем была низка, необходимо отметить, что объем выборки для анализа в данных группах был значительно меньше, чем в группе пациентов с постоянным уретральным катетером или ПК. Кроме того, в группу пациентов с цистостомическим дренажем были включены только женщины. При сравнении пациентов, не имеющих НДМ, оценка результатов надлобковой цистостомии, постоянного дренирования мочевого пузыря уретральным катетером или асептической ПК не выявила существенной разницы в частоте возникновения КА ИМП или КА-бессимптомной бактериурии [32]. Данных по пациентам с ИМП мало, особенно данных рандомизированных контролируемых исследований. Сравнительное исследование пациентов с кватроплегией не выявило значимой разницы в частоте ИМП между пациентами с надлобковым катетером или выполняющих чистую ПК. Однако в группе пациентов с цистостомическим дренажем частота возникновения камней мочевого пузыря была достоверно выше в сравнении с пациентами на ПК. Таким образом, надлобковая цистостомия сопоставима по частоте ИМП с ПК и может применяться у некоторых пациентов (например, при органической инфравезикальной обструкции), однако данный метод является инвазивным и сопровождается повышенным риском образования камней мочевого пузыря [27].

У ряда пациентов более комфортным методом отведения мочи является применение кондомных мочеиспускателей. Несмотря на то, что использование кондомных мочеиспускателей не сопряжено с внутриполостной инвазией, тем не менее для них остается актуальной проблема бактериурии. В нескольких исследованиях показано, что применение кондомных мочеиспускателей ассоциировано с появлением в моче *Pseudomonas* и *Klebsiella*. Но частота бак-

териурии при этом меньше, чем при постоянной катетеризации, и сопоставима с частотой КА ИМП, наблюдаемой при чистой катетеризации [33]. Обобщая данные, можно сказать, что применение кондомных мочеиспускателей безопасно у пациентов с ОИМП при небольшом объеме остаточной мочи и отсутствии ДСД.

Асептическая ПК признана оптимальным методом отведения мочи у пациентов с НМП. Она позволяет добиться минимальной частоты КА-бессимптомной бактериурии и КА ИМП [3]. В зависимости от условий выполнения выделяют стерильную, чистую и асептическую катетеризацию, с применением катетеров с гидрофильным покрытием и без него. Частота КА-бессимптомной бактериурии и КА ИМП одинакова при применении стерильной или чистой (в том числе и асептической) катетеризации при ПСМТ [33].

Среди возможных методов профилактики ОИМП рассматривается применение для постоянного дренирования катетеров, импрегнированных серебром или с антибактериальным покрытием. Действительно при кратковременном дренировании такими дренажами частота ИМП снижается. Длительное применение катетеров с антибактериальным покрытием (включая «серебряные» катетеры) сопровождается достоверным инфицированием мочи. Существует настороженность в отношении возможного появления резистентности к антибиотикам, используемым для покрытия дренажа, и токсичного действия серебряного покрытия на уротелий при длительном применении таких катетеров [27].

Непосредственное введение антибактериальных препаратов в уретральный дренаж с целью эрадикации бактериальной микрофлоры и профилактики КА-бессимптомной бактериурии или КА ИМП считают противопоказанным большинство исследователей [26].

Метаанализ 15 рандомизированных исследований не выявил преимуществ антибиотикопрофилактики в снижении частоты ИМП у пациентов с НДМ [34]. IDSA также не рекомендует антибиотикопрофилактику с целью снижения КА-бессимптомной бактериурии и КА ИМП из-за опасности появления резистентных к антибиотикам штаммов. Таким образом, антибиотикопрофилактика не рекомендована для снижения частоты манифестаций ОИМП. Также не рекомендовано проводить орошение мочевого пузыря с целью снижения риска развития КА-бессимптомной бактериурии и КА ИМП [32].

Профилактика ИМП с применением препаратов клюквы широко распространена в клинической практике. Однако она не рекомендована для предотвращения КА ИМП и КА-бессимптомной бактериурии [35]. Опубликовано 1 исследование, доказывающее снижение частоты ИМП в течение 6 мес наблюдения у пациентов с НМП. Авторы продемонстрировали снижение частоты ИМП у основной группы пациентов до 0,3 случая в год по сравнению с контрольной группой – 1,0 случая в год. Но небольшая выборка и то, что около 74% реципиентов применяли кондомные мочеиспускатели, снижает ценность полученных результатов [36].

Бактериальная интерференция – это преднамеренная колонизация мочевого пузыря бактериальным штаммом с низкой вирулентностью с целью уменьшения адгезии уропатогенных бактерий. Существует рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого явилась оценка антиинфекционного потенциала непатогенного штамма кишечной палочки HU2117, который инокулировали в мочевой пузырь пациентов с нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей. В исследовании вошли как пациенты, требующие катетеризации (постоянный уретральный катетер, чистая ПК), так и использующие внешние мочеиспускатели, с рецидивирующей ИМП (более 2 эпизодов в течение

ние 1 года). Частота успешной колонизации увеличивалась при повторных введениях штамма, однако увеличение частоты введения приводило к снижению числа пациентов, желающих принимать участие в исследовании. Данный эксперимент оказался безопасным и не привел к развитию ИМП, обусловленной данным штаммом кишечной палочки, ни у одного пациента. Оценка риска развития ИМП по методу Kaplan-Meier показала, что колонизация мочевого пузыря *E. coli* HU2117 снижает риск развития ИМП. Кроме того, среднее количество эпизодов ИМП на пациента в год было значительно ниже в экспериментальной группе (0,50), в сравнении с группой контроля (1,68). Исследование прошли полностью только 27 пациентов, что связали с их низкой мотивацией [36].

Одним из направлений профилактики манифестации ИМП является улучшение показателей уродинамики. Профильное исследование пациентов с ПСМТ, перенесших имплантацию сакрального стимулятора и дорзальную ризотомию, сохраняющих приверженность методу (67%), показало не только улучшение качества жизни и удержания мочи, но редкие эпизоды ИМП в сравнении с контрольной группой [37]. K.Sievert и соавт. (2010 г.) демонстрировали подобные результаты у 10 пациентов с имплантацией сакрального стимулятора в раннем периоде ПСМТ, показав снижение среднего количества эпизодов ИМП в год [38].

К распространенным методам коррекции НДМ относятся введение ботулинического токсина в детрузор для купирования ее гиперактивности [39]. Два проспективных нерандомизированных исследования показали значительное снижение частоты ИМП после инъекций 300 ЕД препарата ботулинического токсина А в детрузор [11, 40].

Заключение

На сегодняшний день диагностика, лечение и профилактика ИМП у пациентов с ПСМТ остается крайне сложной и актуальной задачей. Учитывая отсутствие четких диагностических критериев ИМП у данной категории пациентов, тактика лечения должна быть основана на комплексной оценке лабораторно-инструментальных данных и данных объективного осмотра с учетом факторов риска у каждого конкретного пациента. С целью улучшения диагностики требуется изучение и внедрение в клиническую практику новых, дополнительных критериев ОИМП у пациентов с ПСМТ. Лечение ОИМП включает проведение курса антибактериальной терапии и адекватной деривации мочи. Антибактериальная терапия должна проводиться с учетом результата посева мочи. При эмпирическом назначении антибактериальной терапии необходимо учитывать данные эпидемиологических исследований конкретного медицинского учреждения. В настоящее время основным методом профилактики ОИМП у пациентов, нуждающихся в дренировании мочевого пузыря, являются своевременная замена постоянных дренажей или переход к ПК, а также соблюдение герметичности дренажных систем. Перспективными методами профилактики являются методы, направленные на улучшение уродинамических показателей (ботулинотерапия, сакральная нейромодуляция), а также внутрипузырная инокуляция ослабленных штаммов бактерий. Однако ввиду недостатка данных необходимы дополнительные исследования для определения их роли в профилактике ОИМП у пациентов с ПСМТ.

Литература/References

- Manack A, Molsko SP, Haag-Molkenteller C. et al. Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in a US claims database. *NeuroUrol Urodyn* 2011; 30: 395–401.
- DeJong G, Tian W, Hsieh CH et al. Rehospitalization in the first year of traumatic spinal cord injury after discharge from medical rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94: 87–97.
- Перепапова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М., 2015. / Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Siniakova L.A. Antimicrobial therapy and profilaktika infektsii pochek mochevyvodiashchikh putei i muzhskikh polovykh organov. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. M., 2015. [in Russian]
- Siroky MB. Pathogenesis of bacteriuria and infection in the spinal cord injured patient. *Am J Med* 2002; 113 (Suppl.): 67S–79S.
- Guilcher SJ, Craven BC, Calzavara A et al. Is the emergency department an appropriate substitute for primary care for persons with traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2013; 51: 202–8.
- Togan T, Azap OK, Durukan E et al. The prevalence, etiologic agents and risk factors for urinary tract infection among spinal cord injury patients. *Jundishapur J Microbiol* 2014; 7 (1): e8905.
- Yoon SB, Lee BS, Lee KD et al. Comparison of bacterial strains and antibiotic susceptibilities in urinary isolates of spinal cord injury patients from the community and hospital. *Spinal Cord* 2014; 52: 298–301.
- Goetz LL, Howard M, Cipher D et al. Occurrence of candiduria in a population of chronically catheterized patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2010; 48: 51–4.
- Merritt JL. Residual urine volume: correlate of urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62: 558–61.
- De Ruz AE, Garcia LE, Herruzo CR. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *J Urol* 2000; 164: 1285–9.
- Jia C, Liao LM, Chen G et al. Detrusor botulinum toxin A injection significantly decreased urinary tract infection in patients with traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2013; 51: 487–90.
- Vasudeva P, Madersbacher H. Factors implicated in pathogenesis of urinary tract infections in neurogenic bladders: some revered, few forgotten, others ignored. *NeuroUrol Urodyn* 2014; 33: 95–100.
- Vaidyanathan S, McDicken IW, Soni BM et al. Secretory immunoglobulin A in the vesical urothelium of patients with neuropathic bladder an immunohistochemical study. *Spinal Cord* 2000; 38: 378–81.
- Chaudhry R, Madden-Fuentes RJ, Ortiz TK et al. Inflammatory response to *Escherichia coli* urinary tract infection in the neurogenic bladder of the spinal cord injured host. *J Urol* 2014; 191: 1454–61.
- Iversen PO, Hjeltne N, Holm B et al. Depressed immunity and impaired proliferation of hematopoietic progenitor cells in patients with complete spinal cord injury. *Blood* 2000; 96: 2081–3.
- Balsara ZR, Ross SS, Dolber PC et al. Enhanced Susceptibility to Urinary Tract Infection in the Spinal Cord-Injured Host with Neurogenic Bladder. *Infect Immun* 2013; 81: 3018–26.
- Reid G, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in spinal cord patients and the elderly. *J Urol Clin North Am* 1999; 26: 789–95.
- Dahlberg A, Perttinen I, Wuokko E et al. Bladder management in persons with spinal cord lesion. *Spinal Cord* 2004; 42: 694–8.
- Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 625–63.
- Tambyah PA, Halvorson KT, Maki DG. A prospective study of pathogenesis of catheter-associated urinary tract infections. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 131–6.
- Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HL et al. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 26–59.
- Saint S, Chenoweth CE. Biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 411–32.
- Hannan TJ, Totsika M, Mansfield KJ et al. Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *E. coli* bladder infection. *FEMS Microbiol Rev* 2012; 36: 616–48.
- Massa LM, Hoffman JM, Cardenas DD. Validity, accuracy, and predictive value of urinary tract infection signs and symptoms in individuals with spinal cord injury on intermittent catheterization. *J Spinal Cord Med* 2009; 32: 568–73.
- Ronco E, Denys P, Bernede-Bauduin C et al. Diagnostic Criteria of Urinary Tract Infection in Male Patients With Spinal Cord Injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2011; 25: 351–8.
- Pannek J. Treatment of urinary tract infection in persons with spinal cord injury: guidelines, evidence, and clinical practice. *J Spinal Cord Med* 2011; 34: 11–5.
- Grabe M, Bartoletti R, Bjerkedal TE, Johansen et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. 2015; p. 86.

28. Jannelli ML, Wu JM, Plunkett LW et al. A randomized controlled trial of clean intermittent self-catheterization versus suprapubic catheterization after urogynecologic Surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 1–4.
29. Cameron AP, Rodriguez GM, Schomer KG. Systematic review of urological followup after spinal cord injury. *J Urol* 2012; 187: 391–7.
30. Jayawardena V, Midha M. Significance of bacteriuria in neurogenic bladder. *J Spinal Cord Med* 2004; 27: 102–5.
31. Hill TC, Baverstock R, Carlson KV et al. Best practices for the treatment and prevention of urinary tract infection in the spinal cord injured population: The Alberta context. *Can Urol Assoc J* 2013; 7: 122–30.
32. Mitsui T, Minami K, Morita H et al. Is suprapubic cystostomy an optimal urinary management in high quadriplegics? A comparative study of suprapubic cystostomy and clean intermittent catheterization. *Eur Translational Andrology and Urology* 2016; 5: 72–87.
33. Vigil HR, Hickling DR. Urinary tract infection in the neurogenic bladder. *Transl Androl Urol* 2016; 5: 72–87.
34. Morton SC, Shekelle PG, Adams JL et al. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 129–38.
35. Hess MJ, Hess PE, Sullivan MR et al. Evaluation of cranberry tablets for the revention of urinary tract infections in spinal cord injured patients with neurogenic bladder. *Spinal Cord* 2008; 46: 622–6.
36. Darouiche RO, Green BG, Donovan WH et al. Multicenter randomized controlled trial of bacterial interference for prevention of urinary tract infection in patients with neurogenic bladder. *Urology* 2011; 78: 341–6.
37. Martens FM, den Hollander PP, Snoek GJ et al. Quality of life in complete spinal cord injury patients with a Brindley bladder stimulator compared to a matched control group. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 551–5.
38. Sievert KD, Amend B, Gakis G et al. Early sacral neuromodulation prevents urinary incontinence after complete spinal cord injury. *Ann Neurol* 2010; 67: 74–84.
39. Salameh A, Mohajer AIM, Darouiche RO. Prevention of urinary tract infections in patients with spinal cord injury. *CMAJ* 2015; 187: 807–11.
40. Gamé X, Castel-Lacanal Y, Bentaleb E et al. Botulinum toxin A detrusor injections in patients with neurogenic detrusor overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections. *Eur Urol* 2008; 53: 613–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Салиуков Роман Вячеславович – канд. мед. наук, доц. каф. эндоскопической урологии ФПК МР ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: saliukov2012@yandex.ru

Колмаков Александр Сергеевич – ассистент каф. эндоскопической урологии ФПК МР ФГАОУ ВО РУДН

Мартюв Алексей Георгиевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием эндоскопической урологии в ГБУЗ ГКБ №57

Эректильная дисфункция: актуальные вопросы диагностики и лечения на этапе оказания первичной специализированной и медико-санитарной помощи

Д.И.Трухан^{✉1}, Д.Г.Макушин^{1,2}

¹ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12;

²ФГБУЗ Западно-Сибирский медицинский центр ФМБА России. 644033, Россия, Омск, ул. Красный путь, д. 127

В статье рассматриваются разные аспекты взаимодействия врача первого контакта и уролога на этапе оказания первичной специализированной и медико-санитарной помощи пациентам с эректильной дисфункцией.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, врач первого контакта, уролог, первичная медико-санитарная помощь, диагностика, лечение, sildenafil, Динамико.

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д.И., Макушин Д.Г. Эректильная дисфункция: актуальные вопросы диагностики и лечения на этапе оказания первичной специализированной и медико-санитарной помощи. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 66–71.

Erectile dysfunction: current issues diagnosis and treatment of primary stage and specialized health care

D.I.Trukhan^{✉1}, D.G.Makushin^{1,2}

¹Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12;

²West Siberian Medical Center. 644033, Russian Federation, ul. Krasnyi put', d. 127

This article discusses various aspects of the interaction of the first contact doctor and urologist at step of primary and specialized health care to patients with erectile dysfunction.

Key words: erectile dysfunction, a physician of first contact, the urologist, primary health care, diagnostics, treatment, sildenafil, Dynamico.

✉dmitry_trukhan@mail.ru

For citation: Trukhan D.I., Makushin D.G. Erectile dysfunction: current issues diagnosis and treatment of primary stage and specialized health care. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 66–71.

Эректильная дисфункция (ЭД) характеризуется неспособностью достигать и/или поддерживать адекватную эрекцию полового члена, необходимую для осуществления полноценного полового акта, в 1/2 случаев и более, что ограничивает или делает невозможным удовлетворительное половое общение.

По данным многоцентрового исследования MMAS (Massachusetts Male Aging Study) по изучению проблем старения у мужчин, у 52% больных старше 40 лет развивается ЭД разной степени выраженности, с возрастом распространенность этой патологии увеличивается и достигает к 70 годам 67% [1, 2]. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, в 2010 г. в мире насчитывалось около 400 млн пациентов с ЭД, а к 2025 г. прогнозируется увеличение их численности до 900 млн, что обусловлено негативным влиянием на половую функцию растущего количества соматических заболеваний (ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет – СД и др.) и ожидаемым увеличением продолжительности жизни мужского населения планеты, что сопровождается ассоциированным с возрастом андрогенным дефицитом [3].

Результаты российского эпидемиологического исследования свидетельствуют, что ЭД встречается у 48,9% российских мужчин и тесно связана с наличием у них расстройств мочеиспускания, артериальной гипертензии (АГ), СД, избыточной массы тела и ожирения [4]. Таким образом, ЭД является междисциплинарной проблемой, требующей комплексного подхода к профилактике, диагностике и терапии.

Долгое время считалось, что основной причиной развития ЭД являются психологические проблемы. Мужчины списывали свои неудачи на стресс, депрессию, неурядицы и разногласия в семейной жизни. Однако многочисленные исследования конца XX в. – начала XXI в. в этой области установили связь ЭД с возрастом мужчин и наличием у

них сопутствующих заболеваний и показали, что психогенная дисфункция возникает лишь в 20% случаев. Большая же часть из них приходится на органическую дисфункцию, хотя нельзя отрицать тот факт, что присоединение психогенного компонента может усугублять расстройства органической природы.

Эти исследования способствовали формированию представлений об эрекции как о реакции, требующей нормального функционирования нервной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем и адекватного обмена веществ на тканевом уровне в кавернозных телах, а также о роли ЭД как синдрома, сопровождающего атеросклеротическое поражение коронарных, мозговых и периферических артерий, который у ряда пациентов может быть первым проявлением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и обменно-метаболических нарушений.

Например, установлено, что ЭД – независимый фактор риска (ФР) развития острого инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта и смерти от любых причин, а диагностика, направленная на обнаружение ЭД у мужчин с СД, позволяет повысить чувствительность скрининга по поводу бессимптомно протекающей ишемической болезни сердца (ИБС) [5, 6].

ФР ССЗ, такие как нарушения липидного и углеводного обмена, курение и АГ, соответственно, являются и ФР ЭД [7–9].

В урологической практике часто при обследовании пациентов, обратившихся к врачу по поводу ЭД, у них впервые выявляются АГ, атеросклероз коронарных и мозговых артерий, СД. С другой стороны, у многих мужчин, страдающих ССЗ и СД и наблюдающихся у терапевта (кардиолога, эндокринолога), имеется ЭД. Кроме этого, целый ряд лекарственных препаратов: антигипертензивные – β-адреноблокаторы (β-АБ), тиазидные диуретики, в меньшей степени – блокаторы кальциевых каналов (БКК) и ингибито-

Таблица 1. Дифференциально-диагностические признаки психогенной и органической ЭД

Психогенная ЭД	Органическая ЭД
Начало внезапное	Постепенное начало
Периодическая	Прогрессирующая
Ситуационная	Постоянная
Связана с психологическим стрессом, стрессовой ситуацией в семье/работе	Связана с каким-либо заболеванием или приемом лекарственных препаратов
Ночная/утренняя эрекция сохранена	Ночная/утренняя эрекция отсутствует

ры ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ); сердечные гликозиды, трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и другие, может оказывать негативное влияние на эректильную функцию. Клиническими признаками медикаментозной ЭД считают относительно быстрое начало, временную связь с приемом препарата, отрицательно влияющего на разные звенья полового акта, и уменьшение выраженности ЭД или полное ее исчезновение после отмены препарата.

В связи с этим чрезвычайно важны выявление групп риска и разработка комплекса мер по ранней диагностике и лечению ЭД прежде всего на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) населению.

ПМСП является основой системы оказания медицинской помощи и включает в себя мероприятия по профилактике, диагностике, лечению заболеваний и состояний, медицинской реабилитации, формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения. Первичная врачебная медико-санитарная помощь взрослому населению оказывается врачами первого контакта: врачами-терапевтами, участковыми врачами-терапевтами и врачами общей практики (семейными врачами). Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачами-специалистами.

Одним из основных направлений реформирования ПМСП является переход к организации ПМСП по принципу семейного врача (врача общей практики). Это предполагает значительное расширение функций, выполняемых врачом первого контакта. Основным действующим лицом становится врач общей практики (семейный врач), оказывающий населению многопрофильную амбулаторную медицинскую помощь.

Стандарт ПМСП при ЭД [10] регламентирует участие в лечебно-диагностическом процессе при ЭД уролога и эндокринолога (при вспомогательном участии врача-психотерапевта), но не предусматривает участия врача первого контакта.

Диагностика ЭД

Если пациент с проблемой ЭД обращается к урологу или эндокринологу, то ему проводится необходимый комплекс лабораторных и инструментальных исследований, в том числе и исследование липидов крови, что при наличии изменений подразумевает консультативную помощь терапевта или кардиолога.

Однако нарушения эрекции – явление деликатного характера, и больные не спешат сообщать об этой проблеме врачу. Существуют данные, согласно которым только 20% мужчин, страдающих ЭД, обращаются за медицинской помощью и только чуть более 30% из них получают лечение. Остальные не считают ЭД заболеванием, а воспринимают ее как нормальное проявление старения, следствие стрессов и усталости. Таким образом, более 75% мужчин не обращаются с этой проблемой к врачам, а неэффективное самолечение приводит к дальнейшему прогрессированию не только ЭД, но и коморбидной патологии. В этой связи актуальна проблема раннего обнаружения ЭД и участия в ее решении врача первого контакта [11–13].

Мужчины откладывают обращение к врачу по целому ряду причин:

- 1) испытывают смущение и стыдливость;
- 2) считают это явлением временным, и скоро все само собой нормализуется;
- 3) боятся узнать, что его проблема слишком серьезная и уже ничто ему не поможет;
- 4) не ведут и не стремятся к активной половой жизни, и, соответственно, проблемы с эрекцией для них не являются значимыми.

Для того чтобы решиться на визит к врачу было легче, существуют бесплатные горячие линии, интернет-сайты и онлайн-консультации, где квалифицированные специалисты анонимно отвечают на вопросы, касающиеся ЭД и методов ее терапии (например, www.dinamiko.ru).

Существенным сдерживающим фактором для мужчин с проблемой ЭД является и то, что подавляющее большинство врачей первого контакта – женщины. Однако этот минус может быть плюсом, если рассматривать проблему ЭД не как изолированную мужскую проблему, а как семейную проблему. И это в определенной степени облегчает врачу первого контакта обнаружение ЭД в беседе с его супругой. Существует ряд поведенческих признаков, которые позволяют сделать предположение, что мужчина испытывает трудности с потенцией, даже если он сам пытается делать вид, что все в порядке. Так, к первым признаками наличия ЭД, которые врач первого контакта может выявить при беседе с супругой пациента, относятся:

- 1) избегание супругом половых контактов разными способами (поздно приходит домой, поздно засыпается за компьютером, ссылаясь на усталость, головную боль и т.п.);
- 2) не замечает или игнорирует намеки или прямые предложения об интимной близости;
- 3) не является инициатором полового акта.

Для оценки выраженности ЭД достаточно заполнить опросник Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5), включающий 5 вопросов и 5 вариантов ответа на них, подсчитать сумму баллов (5–10 баллов соответствуют выраженной ЭД; 21–25 баллов свидетельствуют об отсутствии ЭД) и принять решение совместно с больным о целесообразности визита к урологу для назначения терапии ЭД.

Преобладание психогенного или органического компонента ЭД позволяет выделить ряд характеристик нарушения эректильной функции, представленных в табл. 1.

Врачу первого контакта принадлежит ведущая роль в профилактике и диагностике ССЗ и СД. Как уже было отмечено нами, ССЗ и ЭД имеют общие ФР, и часто именно ЭД может быть первым проявлением этих заболеваний. Соответственно, врач первого контакта должен проинформировать пациента, что наличие у него проблем в интимной сфере может быть проявлением общего соматического заболевания. Это особенно важно, поскольку к урологам больные часто обращаются, когда имеет место длительный период стойкой утраты половой функции [4]. В то же время мужчины с наличием первых и незначительных нарушений эректильной функции являются наиболее «благоприятными» пациентами с точки зрения начала актив-

ной патогенетической терапии ЭД [14, 15]. Лечение ЭД оказывает позитивное влияние на течение ССЗ, снижает риск осложнений и улучшает качество жизни (КЖ) больных [4, 14, 16–19].

Таким образом, раннюю диагностику ЭД целесообразно начинать уже на приеме врача первого контакта, когда ЭД еще носит периодический характер и может быть эффективна устранена при назначении патогенетической терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5).

Принципы терапии

Несмотря на то что фармакотерапия ЭД назначается урологом (андрологом), врач первого контакта должен знать основные принципы терапии. Лечение пациентов с ЭД представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной урологии. ИФДЭ-5 являются высокоэффективными и безопасными пероральными препаратами для терапии ЭД и рекомендуются в качестве средств 1-й линии [20–23]. Число больных, принимающих эти препараты, продолжает увеличиваться параллельно с ростом распространенности ЭД. Широкое применение ИФДЭ-5 в клинической практике началось после появления в 1998 г. препарата силденафил, который в настоящее время характеризуется как наиболее полно изученный лекарственный препарат этой группы.

Силденафил в условиях сексуальной стимуляции восстанавливает нарушенную эректильную функцию путем увеличения кровотока в половом члене. Известно, что физиологический механизм эрекции включает высвобождение оксида азота (NO) в пещеристом теле вследствие полового возбуждения. NO активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В свою очередь, цГМФ вызывает расслабление гладких мышц кровеносных сосудов и, соответственно, приток крови в пещеристое тело полового члена. Силденафил представляет собой селективный ингибитор цГМФ-специфической ФДЭ-5, которая вызывает распад цГМФ в пещеристом теле полового члена. Силденафил не оказывает прямого расслабляющего действия на гладкие мышцы пещеристого тела, но усиливает расслабляющий эффект NO и увеличивает кровоток в половом члене. При активации цепи NO-цГМФ, наблюдающейся при сексуальной стимуляции, угнетение ФДЭ-5 приводит к увеличению уровня цГМФ в пещеристом теле.

Силденафил является «золотым стандартом» в лечении ЭД, он высокоэффективен и надежен, прост в употреблении, обладает малым количеством побочных эффектов [24, 25]. Установлено, что силденафил обеспечивает в 20 раз (другие ИФДЭ-5: варденафил – лишь в 7,5 раза, тадалафил – только в 1,4 раза) большую способность к пенетрации, чем плацебо [26]. Основные побочные явления – транзиторные – возникают, как правило, при применении дозировки 100 мг и характеризуются незначительной или умеренной выраженностью (головная боль, покраснение лица и шеи, заложенность носа, диспепсия), не требующей отмены препарата [25, 27].

В американском плацебо-контролируемом исследовании нормализация эрекции и улучшение всех показателей индекса сексуальной функции при применении силденафила по требованию в течение 6 мес в дозе 25, 50 и 100 мг отметили 56, 77 и 84% пациентов соответственно [28]. Установлено, что у большинства мужчин эффект действия препарата появлялся через 30 мин и был заметен на протяжении 4–5 ч, однако у значительной части лиц, страдающих ЭД, этот диапазон имел более широкие границы – от 14 мин до 12 ч. При этом оказалось, что замедлению действия лекарства способствует употребление жирной пищи [29]. Эффективность силденафила неоднократно подтверждена постмаркетинговыми плацебо-контролируемыми исследованиями в подгруппах мужчин разного

возраста и с различными показателями индекса массы тела, имеющих сопутствующие заболевания и разное время от начала развития ЭД [30, 31].

Силденафил хорошо зарекомендовал себя у пациентов с ЭД, обусловленной наличием СД типа 1 и 2, мужчин с ИБС и АГ, в том числе и на фоне гемодиализа и применения лекарственных препаратов разных групп, необходимых для терапии основного заболевания. При этом общая удовлетворенность приемом силденафила оказалась высокой (41, 78 и 100% соответственно при тяжелой, умеренно выраженной и легкой ЭД) у мужчин с нейрогенной, диабетической, психогенной и сосудистой природой расстройств (56, 58, 89, 86% соответственно) [32]. Терапия силденафилом повышает КЖ как самих пациентов, так и их партнеров [33–35].

Дозу силденафила подбирают путем титрования, начиная с 50 мг, с последующим изменением дозы (либо уменьшением до 25 мг, либо увеличением до 100 мг) в зависимости от эффекта и переносимости. Силденафил принимается 1 раз в день, за 1 ч до предполагаемого полового акта. Действие препарата начинается через 40–60 мин после приема и сохраняется в течение 3–5 ч, а по некоторым данным – и до 12 ч [24, 36, 37].

Необходимо отметить еще два актуальных аспекта взаимодействия врача первого контакта и уролога в курации пациентов с ЭД:

- 1) возможное влияние возобновления сексуальной активности, обусловленное приемом силденафила, на течение имеющейся у больного патологии со стороны сердечно-сосудистой системы;
- 2) возможное лекарственное взаимодействие силденафила с лекарственными препаратами для лечения сопутствующей соматической патологии.

Для стандартизации врачебного подхода к проблеме сексуальной активности и сердечного риска Американским кардиологическим колледжем и Американской сердечной ассоциацией разработаны рекомендации, касающиеся назначения силденафила кардиологическим больным [38], которые легли в основу Принстонского консенсуса по лечению сексуальной дисфункции у пациентов с ССЗ [39]. В соответствии с этим согласительным документом больные с ССЗ подразделяются на группы низкого, среднего и высокого риска (табл. 2).

В случае низкого риска возобновление сексуальной активности или лечение сексуальной дисфункции считают безопасным, при среднем риске перед возобновлением сексуальной активности необходимо дополнительное обследование, при высоком риске требуется коррекция состояния, связанного с ССЗ.

В Европейских рекомендациях по лечению стабильной ишемической болезни сердца (ESC, 2013) отмечается, что ЭД тесно ассоциирована с факторами сердечно-сосудистого риска и более распространена среди пациентов с ИБС. Общим знаменателем между ЭД и ИБС являются дисфункция эндотелия и прием ряда антигипертензивных препаратов (АГП), таких как β -АБ и тиазидные диуретики, которые увеличивают риск развития ЭД [40]. Изменение образа жизни и фармакологическое вмешательство, включая снижение избыточной массы тела, физические тренировки, отказ от курения и прием статинов, улучшают ЭД [41]. Фармакологическая терапия ИФДЭ-5 (силденафил и другие препараты этой группы) эффективна, безопасна и хорошо переносится у мужчин со стабильной ИБС [40, 42]. Пациенты с низким риском обычно могут получать ИФДЭ-5 без необходимости кардиологического обследования. Тем не менее использование доноров NO, т.е. всех препаратов нитроглицерина, а также изосорбида динитрата и изосорбида мононитрата, является абсолютным противопоказанием к использованию ИФДЭ-5 в связи с риском синергетического действия в виде вазодилатации, приводя-

Таблица 2. Алгоритм определения риска сексуальной активности при ССЗ (Принстонский консенсус) [39]

Степень риска	ССЗ	Рекомендации по ведению пациентов
Низкий	Бессимптомное течение ИБС, менее 3 ФР ИБС, контролируемая АГ, стабильная стенокардия напряжения невысокого ФК, состояние после успешной реваскуляризации коронарных артерий, неосложненный ИМ (давность более 8 нед), легкое клапанное поражение, ХСН I ФК по NYHA	Сексуальные отношения или лечение сексуальных нарушений возможно; переоценку проводят регулярно, раз в 6–12 мес
Средний	Более 3 ФР ИБС (исключая фактор пола), стабильная стенокардия напряжения, ИМ давностью от 2 до 6 нед, ХСН II ФК по NYHA, внесердечные проявления атеросклероза (цереброваскулярная патология, поражение сосудов конечностей и т.д.)	Требуется проведение ЭКГ-пробы с нагрузкой и ЭхоКГ, на основании которых пациента относят к группе высокого или низкого риска
Высокий	Нестабильная или рефрактерная к терапии стенокардия, неконтролируемая АГ, ХСН III–IV ФК по NYHA, ИМ или инсульт давностью менее 2 нед, жизнеугрожающие аритмии, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тяжелое поражение клапанного аппарата	Сексуальные отношения или лечение ЭД откладывают до стабилизации состояния

Примечание. NYHA – New York Heart Association, ЭКГ-проба – электрокардиографическая проба, ЭхоКГ – эхокардиография.

щей к артериальной гипотензии и гемодинамическому коллапсу [39, 40, 43]. Если у пациента на фоне приема ИФДЭ-5 возникает боль в грудной клетке, нитраты не следует назначать в первые 24 ч (силденафил, варденафил) или первые 48 ч (тадалафил) [40, 44]. Никорандил из-за нитратного компонента при взаимодействии с силденафилом также может привести к тяжелой артериальной гипотензии.

В Национальных рекомендациях по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности отмечается, что вопросы сексуальной активности находятся в компетенции уролога (сексопатолога), а врач-кардиолог прикладывает усилия для предотвращения развития декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН). Риск развития декомпенсации ХСН при регулярной половой активности для пациентов с ХСН I–III функционального класса (ФК) носит весьма умеренный характер [45].

У больных АГ и ЭД лучше не использовать тиазидные диуретики и неселективные β -АБ, а отдавать предпочтение БКК, ИАПФ, не оказывающим существенного влияния на половую сферу, или блокаторам рецепторов ангиотензина II, которые могут даже несколько повышать сексуальную активность мужчин [3, 4, 14, 46].

Силденафил является безопасным и эффективным у пациентов, принимающих разные лекарственные препараты, в том числе одновременно несколько АГП, другие кардиологические и противодиабетические препараты [27]. Тиазидные, петлевые и калийсберегающие диуретики, ИАПФ, БКК, β -АБ, варфарин, ацетилсалициловая кислота не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила.

Силденафил может усиливать гипотензивные эффекты БКК, β -АБ, ИАПФ, при одновременном применении повышает эффективность гипогликемических средств. При одновременном применении силденафила и α -АБ, в том числе доказозина, особенно в течение первых 4 ч после приема силденафила, могут наблюдаться выраженное понижение АД и ортостатическая гипотензия.

В метаанализе, основанном на 67 плацебо-контролируемых исследованиях, была сформирована база данных, включавшая 39 277 мужчин, получавших лечение силденафилом в дозе 50 и 100 мг. В ходе проведенного анализа не было обнаружено причинно-следственной связи с приемом лекарств и развитием сердечно-сосудистых осложнений, приапизма, ишемической оптической нейропатии, потери слуха или нежелательных эффектов взаимодействия с лекарственными препаратами других групп. Профили безопасности у мужчин, применявших силденафил, на фоне умеренных нарушений функции печени и почек и у остальных пациентов с ЭД не имели достоверных различий [47].

Фармакокинетическое взаимодействие ИФДЭ-5 с препаратами из других групп наиболее часто реализуется на уровне метаболизма в системе окислительных ферментов

цитохромов P-450. Силденафил метаболизируется главным образом под действием микросомальных изоферментов печени CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь) [37, 48].

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, атазана-вир), макролидные антибиотики (эритромицин, кларитромицин), противогрибковые препараты из группы азолов (кетоназол, итраконазол). Вещества, ингибирующие активность CYP3A4, также содержатся в соке грейпфрута и помело. Ингибиторы изоферментов снижают метаболизм и увеличивают концентрацию силденафила в крови, поэтому при приеме указанных нами препаратов лечение силденафилом начинают с дозы 25 мг.

К индукторам изофермента CYP3A4 относятся карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал (барбитураты), силимарин, препараты зверобоя, урсодезоксихолевая кислота, рифампицин, рифабутин. При сочетанном приеме ИФДЭ-5 и этих препаратов для достижения улучшения эректильной функции может возникнуть необходимость в увеличении дозы силденафила.

В последние годы появились публикации об эффективности и безопасности ежедневного применения ИФДЭ-5, а также преимуществах такого режима по сравнению с традиционным приемом препаратов этой группы по требованию. Показано, что ежедневный прием ИФДЭ-5 повышает качество сексуальной жизни обоих партнеров, может дать эффект у пациентов, не ответивших на терапию по требованию, а у некоторых мужчин – способствовать восстановлению эректильной функции [49]. Спустя полгода после 12 мес ежедневного приема 40 мг силденафила на ночь, мужчины, первоначально обратившиеся по поводу сосудистой ЭД легкой и умеренной степени тяжести, сохраняли нормальную эректильную функцию [50].

Одним из основных вопросов рациональной фармакотерапии является вопрос выбора между оригинальным препаратом и генерическим [51]. Целью генерических лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения [52, 53]. Сегодня в большинстве развитых стран генерические лекарства превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую [54, 55]. Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят пользу обществу при меньших затратах, чем в случае применения оригинальных препаратов. В отчете, опубликованном Ассоциацией производителей и дистрибьюторов генериков США, отмечено, что с 2005 г. генерики позволили США

экономить 1,68 трлн дол. США. В 2005 г. применение генериков сократило траты американских пациентов на 87 млрд дол. США, а в 2014 г. – более чем на 254 млрд дол. США [56].

При выборе генериков развитые страны обращают особое внимание на гарантию их качества, безопасности и эффективности. Публикация «Факты и мифы о лекарствах-генериках», опубликованная в 2009 г. на сайте FDA – Food and Drug Administration (Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США) www.fda.gov, в основном посвящена тому, что качественные генерики производятся по столь же высоким стандартам, что и оригинальные препараты.

Комплаентность больных обратно пропорциональна стоимости лечения [57], т.е. чем доступнее терапия, тем выше приверженность пациента лечению [58]. В настоящее время на рынке существуют высококачественные генерические препараты, применяемые не только на рынке Российской Федерации, но и в Европе, а также США. Одним из таких препаратов является силденафил компании «Тева» – Динамико, отвечающий высоким стандартам качества GMP (надлежащая производственная практика) и FDA [4, 59, 60].

Ежедневный прием Динамико в дозе 25 мг у мужчин с ЭД и расстройствами мочеиспускания на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы в качестве монотерапии и в комбинации с тамсулозином привел к достоверному снижению симптомов недержания мочи, восстановлению сексуальной функции и как следствие – существенному повышению КЖ. В ходе исследования была подтверждена высокая клиническая эффективность Динамико при ЭД: после месяца терапии у мужчин более чем на 1/3 (в среднем на 5,5 балла) увеличилась сумма баллов анкеты МИЭФ-5. Анкетирование позволило обнаружить положительную динамику показателей эректильной функции, удовлетворенности половым актом и общей оценки половой жизни без изменений степени полового влечения и качества оргазма. На фоне приема препарата не было выявлено осложнений, случаев досрочного завершения и серьезных нежелательных эффектов. Полученные в работе данные позволяют рассматривать Динамико – таблетку силденафила с модифицированным составом – как препарат, который дает качественную эрекцию, обеспечивает минимум побочных эффектов и не вызывает привыкания [59].

Тесное взаимодействие врача первого контакта и уролога на этапе оказания первичной специализированной и медико-санитарной помощи позволит повысить эффективность медицинской помощи и улучшить КЖ пациентов.

Литература/References

- 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. *Urology* 2000; 163: 460–3.
- 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.
- Тюзиков И.А. Эректильная дисфункция в современной клинической практике: нужны ли взаимодействия кардиолога и уролога? *Consilium Medicum*. 2014; 16 (5): 117–22. / Tyuzikov I.A. Erekttil'naia disfunktsiia v sovremennoi klinicheskoi praktike: nuzhny li vzaimodeistviia kardiologa i urologa? *Consilium Medicum*. 2014; 16 (5): 117–22. [in Russian]
- Корнеев И.А. Эректильная дисфункция: особенности диагностики и медикаментозного лечения мужчин с сопутствующими заболеваниями. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (7): 24–8. / Korneev I.A. Erectile dysfunction: features of diagnostics and medical treatment of men with comorbidities. *Medicum*. 2015; 17 (7): 24–8.
- Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (13): 1378–85.
- Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T et al. Erectile dysfunction can improve the effectiveness of the current guidelines for the screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Endocrine* 2011; 40 (2): 273–9.
- Kloner RA, Speakman M. Erectile dysfunction and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 397–401.
- Kloner RA, Mullin SH, Shook T et al. Erectile dysfunction in the cardiac patient: How common and should we treat? *Urology* 2003; 170: 46–50.
- Клонер Р.А. Эректильная дисфункция у кардиологических больных. *Рус. мед. журн.* 2008; 20: 1329–32. / Kloner R.A. Erekttil'naia disfunktsiia u kardiologicheskikh bol'nykh. *Rus. med. zhurn.* 2008; 20: 1329–32. [in Russian]
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. №778н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при эректильной дисфункции». Система ГАРАНТ. <http://base.garant.ru/70304262/#friends#ixzz47QTuDWd5> / Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia RF ot 9 noiabria 2012 g. №778n «Ob utverzhdenii standartov pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi pri erekttil'noi disfunktsii». Sistema GARANT. <http://base.garant.ru/70304262/#friends#ixzz47QTuDWd5> [in Russian]
- Верткин А.Л., Лоран О.Б., Тополянский А.В. и др. Эректильная дисфункция у кардиологических и терапевтических пациентов. *Рус. мед. журн.* 2001; 25: 1308–17. / Vertkin A.L., Loran O.B., Topolianskii A.V. i dr. Erekttil'naia disfunktsiia u kardiologicheskikh i terapevticheskikh patsientov. *Rus. med. zhurn.* 2001; 25: 1308–17. [in Russian]
- Верткин А.Л. Эректильная дисфункция в практике врача-кардиолога. *Рус. мед. журн.* 2003; 19: 1107–13. / Vertkin A.L. Erekttil'naia disfunktsiia v praktike vracha-kardiologa. *Rus. med. zhurn.* 2003; 19: 1107–13. [in Russian]
- Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., Гончарук А.И. Синдром эректильной дисфункции в практике терапевта. *Клин. медицина*. 2005; 3: 16–23. / Baksheev V.I., Kolomoets N.M., Goncharuk A.I. Sindrom erekttil'noi disfunktsii v praktike terapevta. *Klin. meditsina*. 2005; 3: 16–23. [in Russian]
- Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю. Лечение эректильной дисфункции: эффекты силденафила. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (2): 63–6. / Vertkin A.L., Morgunov L.Iu. Lechenie erekttil'noi disfunktsii: efekty sildenafili. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (2): 63–6. [in Russian]
- Ефремов Е.А., Касатонova Е.В., Мельник Я.И. Применение силденафила цитрата при эректильной дисфункции разной этиологии. *Урология*. 2015; 2: 117–21. / Efremov E.A., Kasatonova E.V., Mel'nik Ia.I. Primenenie sildenafili tsitrata pri erekttil'noi disfunktsii raznoi etiologii. *Urologiia*. 2015; 2: 117–21. [in Russian]
- Камалов А.А., Дорофеев С.Д., Ефремов Е.А. Кардиоваскулярные аспекты эректильной дисфункции. *Consilium Medicum*. 2004; 6 (5): 360–5. / Kamalov A.A., Dorofeev S.D., Efremov E.A. Kardiovaskuliarnye aspekty erekttil'noi disfunktsii. *Consilium Medicum*. 2004; 6 (5): 360–5. [in Russian]
- Верткин А.Л., Талибов О.Б. Лечение эректильной дисфункции у кардиологических больных. *Consilium Medicum*. 2004; 6 (5): 366–70. / Vertkin A.L., Talibov O.B. Lechenie erekttil'noi disfunktsii u kardiologicheskikh bol'nykh. *Consilium Medicum*. 2004; 6 (5): 366–70. [in Russian]
- Рафальский В.В., Багликов А.Н. Подходы к рациональному выбору ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Пробл. эндокринологии*. 2010; 6: 63–72. / Rafal'skii V.V., Baglikov A.N. Podkhody k ratsional'nomu vyboru ingibitorov fosfodiesterazy 5-go tipa u patsientov s serdечно-sosudistymi zabolevaniyami. *Probl. endokrinologii*. 2010; 6: 63–72. [in Russian]
- Корнеев И.А. Терапия ИФДЭ5 при эректильной дисфункции и вопросы сердечно-сосудистой безопасности. *Урологические ведомости*. 2015; 2: 28–30. / Korneev I.A. Terapiia IFDE5 pri erekttil'noi disfunktsii i voprosy serdечно-sosudistoi bezopasnosti. *Urologicheskie vedomosti*. 2015; 2: 28–30. [in Russian]
- Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. Новые аспекты применения силденафила цитрата в лечении эректильной дисфункции. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (5): 112–6. / Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Iu. Novye aspekty primeneniia sildenafili tsitrata v lechenii erekttil'noi disfunktsii. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (5): 112–6. [in Russian]
- Дамулин И.В., Еселевский Ю.М. Эректильная дисфункция: современное состояние проблемы. *Урология*. 2014; 3: 95–101. / Damulin I.V., Esilevskii Iu.M. Erekttil'naia disfunktsiia: sovremennoe sostoianie problemy. *Urologiia*. 2014; 3: 95–101. [in Russian]
- Корнеев И.А. Подбор дозы силденафила цитрата для мужчин с эректильной дисфункцией: персонализированный подход. *Урология*. 2015; 4: 108–11. / Korneev I.A. Podbor dozy sildenafili tsitrata dlia muzhchin s erekttil'noi disfunktsiei: personifitsirovanyi podkhod. *Urologiia*. 2015; 4: 108–11. [in Russian]
- Ефремов Е.А., Касатонova Е.В., Мельник Я.И. Современный взгляд на применение силденафила цитрата. *Эксперим. и клин. урология*. 2015; 1: 60–5. / Efremov E.A., Kasatonova E.V., Mel'nik Ia.I. Sovremennyy vzgliad na primeneniie sildenafili tsitrata. *Eksperim. i klin. urologiia*. 2015; 1: 60–5. [in Russian]

24. Corona G, Mondaini N, Ungar A et al. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in erectile dysfunction: the proper drug for the proper patient. *J Sex Med* 2011; 8 (12): 3418–32.
25. McCullough AR. Four-year review of sildenafil citrate. *Rev Urol* 2002; 4 (Suppl. 3): S26–38.
26. Gresser U, Gleiter CH. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil, and tadalafil review of the literature. *Eur J Med Res* 2002; 7: 435–46.
27. Carson CC. Sildenafil: a 4-year update in the treatment of 20 million erectile dysfunction patients. *Curr Urol Rep* 2003; 4 (6): 488–96.
28. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H et al. Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. *J Urol* 2002; 167: 1197–203.
29. Padma-Nathan H, Stecher VJ, Sweeney M et al. Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2003; 62: 400–3.
30. Carson CC, Burnett AL, Levine LA et al. The efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in clinical populations: an update. *Urology* 2002; 60: 12–27.
31. Wagner G, Montorsi F, Auerbach S et al. Sildenafil citrate (VIAGRA) improves erectile function in elderly patients with erectile dysfunction: a subgroup analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M113–9.
32. Jarow JP, Burnett AL, Geringer AM. Clinical efficacy of sildenafil citrate based on etiology and response to prior treatment. *J Urol* 1999; 162: 722–5.
33. Gil A, Martinez E, Oyaguez I et al. Erectile dysfunction in a primary care setting: results of an observational, no-control-group, prospective study with sildenafil under routine conditions of use. *Int J Impot Res* 2001; 13: 338–47.
34. Montorsi F, Althof SE. Partner responses to sildenafil citrate (Viagra) treatment of erectile dysfunction. *Urology* 2004; 63: 762–7.
35. Петров С.Б., Кушниренко Н.П., Кушниренко К.Н. Силденафила цитрат (Виагра) и улучшение показателей качества жизни у мужчин. *Клин. фармакология и терапия*. 2007; 1: 85–9. / Petrov S.B., Kushnirenko N.P., Kushnirenko K.N. Sildenafil citrate (Viagra) and improvement of quality of life in men. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2007; 1: 85–9. [in Russian]
36. Padma-Nathan H, Stecher VJ, Sweeney M et al. Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2003; 62: 400–3.
37. Пчелинцев М.В. Индивидуальное дозирование ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа как путь повышения эффективности и безопасности медикаментозного лечения эректильной дисфункции. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (7): 11–6. / Pchelintsev M.V. Individual dosing of inhibitors of phosphodiesterase 5-type as a way to improve the effectiveness and safety of drug treatment of erectile dysfunction. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (7): 11–6. [in Russian]
38. Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG et al. ACC/AHA Expert Consensus Document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *Am Coll Cardiol* 1999; 33: 273–82.
39. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am Cardiol* 2000; 86: 175–81.
40. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/IBS_rkj_7_14.pdf / Rekomendatsii po lecheniiu stabil'noi ishemicheskoi bolezni serdtsa. ESC 2013. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/IBS_rkj_7_14.pdf [in Russian]
41. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and metaanalysis. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1797–803.
42. Kloner R, Padma-Nathan H. Erectile dysfunction in patients with coronary artery disease. *Int J Impot Res* 2005; 17: 209–15.
43. Brown M, Prisant LM, Collins M. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. *Am J Hematol* 2001; 14: 70–3.
44. Kloner RA, Mitchell MI, Bedding A, Emmick J. Pharmacodynamic interactions between tadalafil and nitrates compared with sildenafil. *J Urol* 2002; 167 (4): 176–7.
45. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). <http://scardio.ru/content/Guidelines/SSHF-Guidelines-rev4.0.1.pdf> / Natsionalnye rekomendatsii OSSH, RKO i RNMOt po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetverty peresmotr). <http://scardio.ru/content/Guidelines/SSHF-Guidelines-rev4.0.1.pdf> [in Russian]
46. Fogari R, Zoppi A. Effects of antihypertensive therapy on sexual activity in hypertensive men. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4 (3): 202–10.
47. Giuliano F, Jackson G, Montorsi F et al. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. *Int J Clin Pract* 2010; 64 (2): 240–55.
48. Зырянов С.К. Применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в лечении пациентов с разными соматическими заболеваниями: позиция клинициста (лекция). *Consilium Medicum*. 2014; 16 (10): 131–5. / Zryanov S.K. Primenenie inhibitorov fosfodiesterazy 5-go tipa v lechenii patsientov s raznymi somaticheskimi zabolevaniyami: pozitsiya klinitsista (leksiya). *Consilium Medicum*. 2014; 16 (10): 131–5. [in Russian]
49. Lee KC, Brock GB. Daily dosing of PDE5 inhibitors: where does it fit in? *Curr Urol Rep* 2013; 14 (4): 269–78.
50. Sommer F, Klotz T, Engelmann U. Improved spontaneous erectile function in men with mild-to-moderate arteriogenic erectile dysfunction treated with a nightly dose of sildenafil for one year: a randomized trial. *Asian J Androl* 2007; 9 (1): 134–41.
51. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справ. поликлин. врача*. 2015; 1: 26–31. / Trukhan D.I. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. *Sprav. poliklin. vracha*. 2015; 1: 26–31. [in Russian]
52. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. *Справ. поликлин. врача*. 2012; 4: 32–6. / Trukhan D.I. Originaly i generiki: perezagruzka v svete ekonomicheskogo krizisa. *Sprav. poliklin. vracha*. 2012; 4: 32–6. [in Russian]
53. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (11): 45–9. / Trukhan D.I. Vybór lekarstvennogo preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (11): 45–9. [in Russian]
54. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. *Справ. поликлин. врача*. 2013; 5: 21–6. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Ratsional'naya farmakoterapiya i lekarstvennaya bezopasnost' v kardiologii. *Sprav. poliklin. vracha*. 2013; 5: 21–6. [in Russian]
55. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013; 5: 9–16. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Lekarstvennaya bezopasnost' i ratsional'naya farmakoterapiya v gastroenterologicheskoi praktike. *Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2013; 5: 9–16. [in Russian]
56. Благодаря дженерикам американцы сэкономили \$254 млрд в 2014 году. <http://pharmappractice.ru/121342/> / Blagodaria dzhenerikam amerikantsy sekonomili \$254 mlrd v 2014 godu. <http://pharmappractice.ru/121342/> [in Russian]
57. Cohen SM. Concept Analysis of Adherence in the Context of Cardiovascular Risk Reduction. *Nursing Forum* 2009; 44 (1): 25–36.
58. Трухан Д.И. Коррекция нарушений липидного обмена у пациентов с метаболическим синдромом: фокус на розувастатин. *Справ. поликлин. врача*. 2015; 11–12: 4–8. / Trukhan D.I. Korrektsiya narushenii lipidnogo obmena u patsientov s metabolicheskim sindromom: fokus na rozuvastatin. *Sprav. poliklin. vracha*. 2015; 11–12: 4–8. [in Russian]
59. Камалов А.А., Осмоловский Б.Е., Охоботов Д.А. и др. Комбинированное лечение больных эректильной дисфункцией, страдающих расстройствами мочеиспускания. *Урология*. 2013; 3: 1–4. / Kamalov A.A., Osmolovskii B.E., Okhobotov D.A. i dr. Kombinirovannoe lechenie bol'nykh erektil'noi disfunktsiei, stradaiushchikh rasstroystvami mocheispuskaniia. *Urologiya*. 2013; 3: 1–4. [in Russian]
60. Положительная динамика. *Первостольник*. 2015; 12: 16. / Polozhitel'naya dinamika. *Pervostol'nik*. 2015; 12: 16. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Макушин Дмитрий Геннадьевич – канд. мед. наук, зав. урологическим отделением ФГБУЗ СЗМЦ, ассистент каф. факультетской хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО ОмГМУ. E-mail: dmg1@mail.ru

Клинико-диагностические аспекты некоторых форм баланопостита

К.И. Забиров^{✉1}, В.И. Кисина^{1,2}, Л.А. Ходырева³, В.Ю. Мусаков¹, Р.О. Жуковский¹, Т.В. Леванович¹, И.Д. Сизова¹, Л.В. Вечтомова¹

¹ГБУЗ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы. 119071, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 17;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

³ГБУ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы. 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 5/1, стр. 1

В помощь практическому врачу в статье приводятся современные данные об инфекционных/паразитарных и неинфекционных формах баланопостита. Излагаются этиология, клинические проявления, диагностика и лечение баланопостита с клиническим наблюдением его редкой формы – синдрома larva migrans. Каждая форма баланопостита иллюстрируется фотографией.

Ключевые слова: инфекционный/неинфекционный баланопостит, этиология, клиника, лечение.

✉Kisina2005@yandex.ru

Для цитирования: Забиров К.И., Кисина В.И., Ходырева Л.А. и др. Клинико-диагностические аспекты некоторых форм баланопостита. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 72–77.

Clinical and diagnostic aspects of some forms of balanoposthitis

K.I. Zabirov^{✉1}, V.I. Kisina^{1,2}, L.A. Khodyreva³, V.Yu. Musakov¹, R.O. Zhukovskiy¹, T.V. Levanovich¹, I.D. Sizova¹, L.V. Vechtomova¹

¹Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology and Cosmetology of the Department of Health of Moscow. 119071, Russian Federation, Moscow, Leninskiy pr., d. 17;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

³Research Institute of Health and Medical Management of the Department of Health of Moscow. 129090, Russian Federation, Moscow, Bol'shaia Sukharevskaya pl., d. 5/1, str. 1

To help the practitioner in the article the modern data on infectious / parasitic and non-infectious forms of balanoposthitis. Outlines etiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment balanoposthitis with clinical observation of his rare form – syndrome larva migrans. Each form balanoposthitis is illustrated by a photograph.

Key words: infectious/non-infectious balanoposthitis, etiology, clinical features, treatment.

✉Kisina2005@yandex.ru

For citation: Zabirov K.I., Kisina V.I., Khodyreva L.A. et al. Clinical and diagnostic aspects of some forms of balanoposthitis. Consilium Medicum. 2016; 18 (7): 72–77.

Введение

Кожа головки полового члена (ГПЧ) и крайней плоти подвержена разным неблагоприятным воздействиям механического, термического, химического характера, а также влиянию ряда инфекционных агентов.

В развитии большого многообразия изменений кожи ГПЧ и крайней плоти важное значение имеют не только источник повреждения (инфекционный и неинфекционный агенты), но и особенности строения эпидермиса и дермы [1, 2]. Последние обуславливают предрасположенность данной области к мацерации, образованию эрозивных и эрозивно-язвенных дефектов с развитием выраженной экссудативной реакции, осложняющей баланопостит (balanoposthitis – воспаление ГПЧ и внутреннего листка крайней плоти; постит – posthitis – воспаление крайней плоти) развитием фимоза и парафимоза. Кожа ГПЧ может поражаться при таких заболеваниях, как псориаз, красный плоский лишай, склеротрофический лишай, себорейный дерматит, пузырчатка и др. [3].

Важное значение в развитии баланопостита имеют анатомо-физиологические особенности строения препуциального мешка, в котором вследствие ряда физиологических причин создаются благоприятные условия для скопления смегмы и контаминации аэробными, анаэробными микроорганизмами и вирусами, что гораздо реже наблюдается у пациентов, ранее перенесших circumcisio (обрезание крайней плоти) [4, 5].

В состав нормальной микрофлоры препуциального мешка входят *Staphylococcus* spp., *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides melanogenicus* и в редких случаях – *Proteus mi-*

rabilis, при этом бактериальная контаминация ГПЧ у пациентов, ранее перенесших circumcisio, значительно ниже, чем у неоперированных мужчин.

Недостаточная гигиена так же, как и частая гигиеническая обработка препуциальной области с использованием антисептических средств, может способствовать реализации патогенных свойств условно-патогенной микрофлоры и развитию воспалительного процесса.

Активизация действия указанных факторов может происходить при наличии фимоза, удлинённой крайней плоти, а также у больных сахарным диабетом, микседемой, в пожилом и старческом возрасте.

Этиология и эпидемиология баланопостита/баланита*

Баланопостит может иметь инфекционную и неинфекционную этиологию, стать проявлением системных кожных заболеваний как инфекционного, так и неинфекционного генеза, новообразований. Также заболевание может носить локализованный характер (медикаментозный, аллергический, контактный, травматический и имплантационный баланопостит).

Баланопостит имеет индивидуальную распространенность в разных странах мира в зависимости от уровня жизни, организации системы здравоохранения, религиозного мировоззрения и других особенностей.

По данным Всемирной организации здравоохранения, баланопостит составляет 47% в структуре заболеваний кожи ГПЧ и 11% всех обращений пациентов в кабинеты и клиники урогенитальных инфекций. Заболевание является

*Баланит (balanitis) – воспаление ГПЧ.

Рис. 1. Кандидозный баланопостит.



Рис. 2. Аэробный баланопостит.



Рис. 3. Анаэробный баланопостит.



широко распространенным и встречается с разной частотой в любой возрастной группе.

В данной статье будут изложены клинические, диагностические и лечебные аспекты некоторых форм баланопостита.

Кандидозный баланопостит

Заболевание является одной из наиболее распространенных микотических инфекций кожи ПЧ. Помимо самостоятельного поражения и развития баланопостита имеет место вторичное присоединение кандидозной инфекции на фоне уже имеющегося баланопостита другой этиологии. Чаще кандидозный баланопостит (рис. 1) диагностируется у пациентов с сахарным диабетом при наличии факторов риска.

Возбудитель – дрожжеподобные грибы рода *Candida* spp.

Характерными симптомами кандидозного баланопостита являются зуд, жжение кожи ПЧ, появление налетов или выделений из препуциального мешка, характер которых может варьировать от белесоватых слизистых до гнойных (в случае присоединения бактериальной инфекции). Воспалительные элементы могут быть представлены эритемой ПЧ и внутреннего листка крайней плоти, пустулами, эрозиями. Рецидивирующее течение баланопостита характеризуется развитием рубцово-склеротических изменений и ущемляющего кольца внутреннего листка крайней плоти (препуциального мешка) с формированием фимоза [6].

Аэробный баланопостит

Возбудители: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Gardnerella vaginalis* и реже другие микроорганизмы, не относящиеся к возбудителям инфекций, передаваемых половым путем (ИППП).

Клинические симптомы аэробного баланопостита (рис. 2) не патогномоничны и проявляются гиперемией и отеком кожи ПЧ, крайней плоти.

Диагностика: исследование биологического материала препуциального мешка для установления этиологии заболевания. После исключения возбудителей ИППП с помощью полимеразной цепной реакции – ПЦР (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*) осуществляется культуральная или ПЦР-диагностика (в количественном формате) для идентификации этиологического агента.

Анаэробный баланопостит

Возбудители: *Bacteroides* spp., *T. vaginalis*, *Treponema* spp. (кроме *Treponema pallidum*), *Fusobacteriae* spp.

Для клинической картины анаэробного баланопостита (рис. 3) характерны отечность и гиперемия кожи ПЧ, крайней плоти с эрозивными элементами и наличием се-

розно-гнойного экссудата в препуциальном мешке, паховый лимфаденит.

Возможны как легкие, так и тяжелые формы течения воспалительного процесса [7].

Диагностика анаэробного баланопостита базируется на результатах клинического и лабораторного обследования. Для исключения сифилиса, аногенитального герпеса используются молекулярно-биологические и серологические методы исследования. Также осуществляются микробиологические (микроскопические и культуральные) исследования для установления этиологии баланопостита. Учитывая, что урогенитальный трихомониаз относится к ИППП, осуществляется регистрация заболевания в установленном порядке и проводятся обследование и лечение половых партнеров больного трихомонадным баланопоститом.

Баланопостит как проявление аногенитальной герпетической вирусной инфекции

Аногенитальный герпес относится к ИППП.

Возбудителем аногенитального герпеса является вирус простого герпеса типа 2 (ВПГ-2), значительно реже – ВПГ типа 1 (ВПГ-1).

У 50–70% инфицированных ВПГ-2 заболевание протекает субъективно асимптомно или сопровождается слабо выраженными проявлениями.

Локализация аногенитальной герпетической вирусной инфекции у мужчин (рис. 4):

- При первичном эпизоде: ПЧ, тело ПЧ, венечная борозда, крайняя плоть, мошонка, бедра, ягодицы (герпетический

проктит – часто диагностируется у гомосексуалистов и характеризуется болезненностью, тенезмами и выделениями из прямой кишки, которая может быть поражена на высоту до 10 см и более).

- При рецидиве: тело ПЧ, ягодицы.

Элементы сыпи:

- При первичном эпизоде: последовательно появляются гиперемизированная бляшка, вслед за которой группы везикул, вскрывающиеся с образованием эрозии. Сливаясь, эрозии образуют обширные язвы с мокнущей или покрытой корками поверхностью. Дефекты разрешаются в течение 2–4 нед, оставляя гипо- или гиперпигментированные пятна. Высыпания могут опоясывать ПЧ.
- При рецидиве: элементы сыпи аналогичны таковым при первичном эпизоде, но отмечаются незначительной их выраженностью. Гиперемизированная бляшка, имеющая 1–2 см в диаметре, покрытая везикулами, после вскрытия которых образуются эрозии. Разрешение высыпаний отмечается через 1–2 нед.
- Поражение других органов: Региональный лимфаденит характеризуется увеличением (как правило, односторонним) паховых лимфатических узлов (ЛУ), болезненными, без флюктуации.

Клиническая картина аногенитального герпеса

Первичный герпес половых органов часто сопровождается лихорадкой, головной болью, миалгией. Состояние ухудшается на протяжении 3–4 сут после проявления высыпаний и в течение последующих 3–4 сут нормализуется. Наблюдаются боль, зуд, дизурия, выделения из мочеиспускательного канала. На 2–3 нед увеличиваются и становятся болезненными паховые ЛУ. При поражении ЛУ таза появляется боль внизу живота.

При рецидивирующем герпесе половых органов в продромальном периоде отмечаются жжение, предшествующее появлению высыпаний, дизурия, ишиалгия, болезненность в области прямой кишки.

При первичном герпесе половых органов и его рецидивирующем течении могут иметь место симптомы асептического менингита, обусловленного ВПГ-2.

У многих пациентов поражения области гениталий могут быть приняты за другие заболевания, характеризующиеся эрозивно-язвенными высыпаниями (сифилис, шанкроид, паховая гранулема, хламидийная лимфогранулема). В связи с этим следует избегать установления диагноза исключительно на основании клинических симптомов [8].

Лабораторная диагностика

- Выявление вируса с помощью прямых методов диагностики рекомендовано во всех случаях обнаружения клинических проявлений генитального герпеса.
- У всех пациентов с первичным эпизодом генитального герпеса необходимо проводить типирование вируса, определяя ВПГ-1 и ВПГ-2, с целью выбора правильного подхода к консультированию больного, его лечению и профилактике.
- Молекулярно-биологические методы (ПЦР в реальном времени) – предпочтительный метод диагностики, позволяющий увеличить частоту обнаружения вируса в пораженных участках кожи и слизистых на 11–71% по сравнению с культуральным исследованием.

Серологические исследования с типированием вируса

Исследование сыворотки крови серологическими методами не рекомендовано у бессимптомных пациентов.

Данный метод показан следующим группам больных:

- Рецидивирующий генитальный герпес или герпес с атипичной клинической картиной в отсутствие обнаружения вируса прямыми методами в анамнезе.

Рис. 4. Баланопостит как проявление аногенитальной герпетической вирусной инфекции.



Рис. 5. Баланит Зоона.



- При первичном эпизоде генитального герпеса для проведения дифференцирования между первичным или уже существующим инфицированием с целью консультирования и ведения пациентов.
 - При обследовании половых партнеров пациентов с генитальным герпесом, когда возникают вопросы о возможности передачи инфекции.
 - «Золотым стандартом» диагностики является иммуно-блоттинг (Western blot, WB). Чувствительность и специфичность метода составляют 97 и 98% соответственно. Однако этот метод требует значительных трудозатрат, что делает его коммерчески малодоступным.
- Дифференциальную диагностику аногенитальной герпетической инфекции следует производить с сифилисом, шанкроидом, фиксированной токсикодермией, гонококковой инфекцией, фолликулитом, буллезным пемфигоидом, пузырчаткой.

Все пациенты с эрозивно-язвенными высыпаниями в аногенитальной области должны быть обследованы на сифилис, хламидийную, гонококковую, трихомонадные инфекции, инфекцию *M. genitalium*, ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты.

Плазменноклеточный (плазмоцеллюлярный) баланит Зоона

Заболевание чаще встречается у мужчин старше 30 лет.

Типичными клиническими проявлениями становятся блестящие оранжево-красные пятна на коже ГПЧ, имеющие

Рис. 6. Ксеротический облитерирующий баланопостит.**Рис. 7. Псориазический баланопостит.**

щие четкие границы, на поверхности которых имеются более мелкие (размером с булавочную головку) красные пятнышки («пятнышки кайенского перца»). Симптомы баланита Зоона (рис. 5) иногда напоминают эритроплазию Кейра (предраковое заболевание), в связи с чем следует проводить морфологическое исследование [9].

При морфологическом исследовании баланита Зоона выявляют атрофию эпителия, расширение межклеточных промежутков, дискератоз без признаков атипии. В дерме определяется плотный плазмодитарный инфильтрат [10].

Для консервативного лечения возможно использование местнодействующих препаратов, таких как Тридерм, Пимафукорт, – 1–2 раза в день до разрешения клинических симптомов.

Имеются сообщения о том, что *circumcisio* приводит к разрешению очагов поражения [11].

Ксеротический облитерирующий баланопостит

При остром развитии ксеротического облитерирующего баланопостита (рис. 6) клинические проявления заключаются в наличии гиперемии, отека ПЧ с последующим появлением четко отграниченных, с белесоватым ободком, эрозивных поверхностей в сочетании с обильным серозным или серозно-геморрагическим отделяемым из препуциального мешка.

Присоединение вторичной бактериальной микрофлоры приводит к формированию эрозий и язв на ПЧ и крайней плоти, выраженным болевым синдромам при эрекции и диспареунии.

Хроническое течение заболевания характеризуется наличием истонченных, белесоватых рубцово-подобных зон в области ПЧ и крайней плоти в сочетании с беловато-серебристыми гиперкератическими папулами, склонными к слиянию с образованием блестящих с четкими границами бляшек. Кожа ПЧ и крайней плоти истончена, выражена «морщинистая» атрофия с участками мелкой телеангиоэктатической сети.

Подобные изменения кожи ПЧ в некоторых случаях приводят к развитию злокачественных образований в данной анатомической зоне, что требует динамического наблюдения за больным [12].

Псориазический баланопостит

Псориаз – распространенный неинфекционный папуло-чешуйчатый дерматоз, клинические проявления которого в некоторых случаях могут быть исключительно генитальными, но, как правило, у пациентов имеются кожные проявления ограниченной локализации – «дежурные бляшки» на разных участках тела.

Клиническая картина псориазического баланопостита (рис. 7) характеризуется наличием на ПЧ и внутреннем листке крайней плоти типичных резко отграниченных темно-красного цвета бляшек, покрытых серебристыми чешуйками.

У мужчин, подвергнутых *circumcisio*, высыпания обнаруживаются на ПЧ и по венечной борозде.

Простой контактный баланопостит

Чаще всего бывает ирритационным из-за постоянно присутствующей влажной среды и мацерации. При контактном ирритационном баланопостите (рис. 8) раздражающие химические вещества или лекарственные препараты, применяемые для санации половых органов, приводят к появлению высыпаний.

Для описания данного вида поражений часто применяется термин «экзема», так как наряду с эритемой на коже ПЧ появляются очаги мокнутия и отека.

Клиническая картина может варьировать от ярко-красных мокнущих очагов на отечной поверхности кожи с образованием пузырей до проявлений хронического течения с возникновением чешуек на сухой коже с изменением пигментации.

Аллергический баланопостит

Представляет собой реакцию гиперчувствительности замедленного типа. После сенсибилизации аллергеном через 48–72 ч появляются отечность кожных покровов ПЧ, эритематозные высыпания с четкими границами.

Для обнаружения этиологического агента целесообразно провести пробу на аллергены. Область поражения обычно не ограничивается гениталиями.

Клиническая картина лекарственной аллергии проявляется на коже ПЧ и крайней плоти ярко красными высыпаниями округлой или овальной формы с образованием пузырьков (рис. 9).

При прогрессировании заболевания появляются поверхностные эрозии и изъязвления. Очаги поражения могут быть множественными, сопровождаясь зудом, жжением и болью.

Синдром *larva migrans*

Личинки некоторых нематод, проникая в организм человека, совершают сложную миграцию, повреждая на своем пути кожу и внутренние органы. На коже появляются извитые растущие эритематозные высыпания, рисунок которых соответствует подкожной миграции личинки гельминта (рис. 10).

Синонимы: заболевания, вызываемые мигрирующими личинками гельминтов; «личинка мигрирующая».

Рис. 8. Контактный баланопостит.



Рис. 9. Аллергический баланопостит.



Этиология

Самый частый возбудитель – *Ancylostoma braziliense*, которая широко распространена в центральных и юго-восточных штатах США, странах Юго-Восточной Азии.

Заражение – яйца гельминтов созревают в почве или песке, обычно в теплых тенистых местах. Вышедшие из яиц личинки проникают в организм человека через кожу.

Клинический случай

Пациент К. 43 лет обратился 21.03.2014 в урологический кабинет ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы с жалобами на зуд в области ГПЧ и появление локальных «узорчатых» эритематозных высыпаний на ГПЧ. Из анамнеза известно, что клинические проявления заболевания манифестировали через 6–10 дней после отдыха в Таиланде. Болен в течение 7 мес. При физикальном обследовании на коже ГПЧ определяются элементы сыпи: извитая, слегка возвышающаяся над поверхностью кожи полоска шириной 2–3 мм с внутрикожным ходом, заполненным серозной жидкостью. Проведена комплексная лабораторная диагностика, при которой в гемограмме отмечена выраженная эозинофилия, а при микроскопическом исследовании нативного препарата биологического материала участков пораженной кожи ГПЧ обнаружены фрагменты жизнеспособных личинок нематоды *A. braziliense*.

Ведение пациента было согласовано со специалистами НИИ медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И.Маршарского.

Проведено лечение в объеме: кортикостероидный крем (Дермовеит) для наружного применения 2 раза в день с одновременным приемом таблетированного антигельминтного препарата Альбендазол по 400 мг в день в течение 5 сут с последующей криодеструкцией жидким азотом на «растущий» край внутрикожного хода (2 сеанса с интервалом в 4 дня). На 4-е сутки комплексного лечения отмечен регресс кожных высыпаний. На 15-е сутки отмечено полное разрешение локальных изменений кожи ГПЧ.

При контрольном обследовании через 3 мес после завершения курса лечения рецидива заболевания не установлено.

Лабораторные исследования при наличии клинических проявлений баланопостита

Показаны проведение микробиологического (микроскопическое и культуральное) исследования, а также использование методов амплификации нуклеиновых

Рис. 10. Синдром larva migrans.



кислот для изучения этиологического спектра возбудителей баланопостита. Биологический материал для исследований получают из уретры и препуциального мешка.

Показаниями для морфологического исследования являются:

- дифференциальная диагностика баланопостита;
- подозрение на онкологическую форму заболевания;
- неэффективность консервативной терапии.

Получение биопсийного материала для проведения морфологической диагностики выполняется под местной инфильтрационной анестезией Sol. Lidocaini 0,25% – 2,0 мл путем клиновидной секции кожи головки и крайней плоти ГПЧ на ограниченном участке 0,2 см.

Консервативное лечение баланопостита

Лечение баланопостита в каждом конкретном случае зависит от этиологии заболевания и наличия предрасполагающих факторов (сахарный диабет, удлиненная крайняя плоть и т.д.) [13].

Основная цель консервативной терапии – изменить микроэкосистему препуциального мешка таким образом, чтобы предупредить развитие кандидозной инфекции и диссеминации анаэробных и других бактерий. В большинстве случаев неосложненного течения баланопостита системная антибактериальная терапия не назначается, доста-

точно в течение 7–14 сут соблюдения надлежащей гигиены (солевые растворы, антисептические ванночки/промывания, например, с раствором калия перманганата 1:8000), применения интимных средств гигиены (рН 4,5). Исключаются использование раздражителей, в том числе химических (мыло и его компоненты), а также половые контакты. При неэффективности гигиенических мероприятий или выраженной симптоматике возможно назначение местной терапии (в том числе крем, содержащий 1% гидрокортизона, – Пимафукорт).

При выявлении ИППП назначение системной антибактериальной терапии как пациенту, так и его половым партнерам является обязательным, не зависит от выраженности симптомов заболевания и проводится согласно соответствующим регламентирующим документам. Обследованию и лечению подлежат половые контакты больного ИППП.

Оперативное лечение баланопостита

К абсолютным показаниям для выполнения *circumcision* вне зависимости от этиологического фактора относятся:

- неэффективность проводимой консервативной терапии;
- наличие частых рецидивов заболевания;
- наличие предрасполагающих факторов развития заболевания.

У взрослых пациентов *circumcision* может выполняться с использованием местной анестезии в условиях операционного блока [14].

У больных с рецидивирующим течением инфекционного баланопостита при подготовке к оперативному вмеша-

тельству показано проведение курса комплексной противовоспалительной терапии препаратами, выбор которых обусловлен характером клинической картины заболевания и данными микробиологического обследования.

Литература/References

1. Barton SE, Hay PE. (ed.) Handbook of genitourinary medicine. London: Arnold, 1999.
2. Fisher B, Margesson L. Genital Skin Disorders. St. Louis: Mosby, 1998.
3. Edwards S. Balanitis and balanoposthitis: a review. Genitourin Med 1996; 72: 155–9.
4. Buechner SA. Common skin disorders of the penis. BJU International 2002; 90 (5): 498–506.
5. English I, Laws R, Keough G et al. Dermatoses of the glans penis and prepuce. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 1–24.
6. Lisboa C, Santos A, Dias C et al. Candidal balanitis: risk factors. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24 (7): 820–6. Epub. 2009.
7. Ewart Cree G, Willis AT, Phillips KD, Brazier JS. Anaerobic balanoposthitis. BMJ 1982; 284: 859–60.
8. Whitley R, Roizman B. Herpes simplex virus infections. Lancet 2001; 357: 1513–8.
9. Joshi U. Carcinoma of the penis preceded by Zoon's balanitis. Int J STD AIDS 1999; 10: 823–5.
10. Kumar B, Sharma R, Ragagopalan M, Radotra BD. Plasma cell balanitis: Clinical and histological features – response to circumcision. Genitourinary Med 1995; 71: 32–4.
11. Alessi E, Coggi A, Gianotti R. Review of 120 biopsies performed on the balanopreputial sac from Zoon's balanitis to the concept of a wider spectrum of inflammatory non-cicatrical balanoposthitis. Dermatol 2004; 208 (2): 120–4.
12. Kizer WS, Prarie T, Morey AF. Balanitis xerotica obliterans: epidemiologic distribution in an equal access health care system. South Med J 2003; 96 (1): 9–11.
13. Lisboa C, Ferreira A, Resende C, Rodrigues AG. Infectious balanoposthitis: management, clinical and laboratory features. Int J Dermatol 2009; 48 (2): 121–4.
14. Mallon E, Hawkins D, Dinneen M et al. Circumcision and genital dermatoses. Arch Dermatol 2000; 136: 350–4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Забиров Константин Ильгизарович – д-р мед. наук, проф., врач-уролог ГБУЗ МНПЦДК. E-mail: Kisina2005@yandex.ru

Кисина Вера Ивановна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. клин. дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ МНПЦДК, проф. каф. кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: Kisina2005@yandex.ru

Ходырева Любовь Алексеевна – д-р мед. наук, зав. отд. организации здравоохранения ГБУ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента. E-mail: khodyreva60@mail.ru

Мусаков Владислав Юрьевич – канд. мед. наук, врач-уролог ГБУЗ МНПЦДК. E-mail: musakov2007@yandex.ru

Жуковский Ростислав Олегович – врач-дерматовенеролог ГБУЗ МНПЦДК

Леванович Татьяна Вадимовна – врач-дерматовенеролог ГБУЗ МНПЦДК

Сизова Инна Даниловна – врач-дерматовенеролог ГБУЗ МНПЦДК

Вечтомова Людмила Волеславовна – врач-дерматовенеролог ГБУЗ МНПЦДК

