

CONSILIUM MEDICUM

Том 21, №7, 2019

VOL. 21, No. 7, 2019

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



УРОЛОГИЯ НЕФРОЛОГИЯ UROLOGY NEPHROLOGY

Слово редактора

Российская демография:
мнение уролога

Взгляд генетика на мужское бесплодие

Психопатология сексуальных
дисфункций

Качество жизни женщин
с недержанием мочи

Бактериофаги в лечении инфекций
нижних мочевыводящих путей

Хронический простатит
или тазовая боль?

Гиперактивный мочевого пузыря

Камнерастворяющая терапия

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор,

Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Главный редактор номера:

Коган Михаил Иосифович,

д. м. н., профессор, Ростовский государственный медицинский
университет,
Ростов-на-Дону, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ, CONSILIUM MEDICUM 2019, ТОМ 21, №7

Аляев Юрий Геннадьевич,

чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор, Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Кривобородов Григорий Георгиевич,

д. м. н., профессор, Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Лоран Олег Борисович,

академик РАН, д. м. н., профессор, Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Пушкарь Дмитрий Юрьевич,

чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор, Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва,
Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969 от 18 декабря 2015 г.

Периодичность: 12 раз в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»

Адрес издателя: 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 3, 40

Типография: 107023, Москва, ул. Электrozаводская, 21

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Каталог «Пресса России» 11776.

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

orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением
редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале,
допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2019 г.

Объединённая редакция

Адрес: 127055,

Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmpm.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова, М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев, Е.В. Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

М.Э. Витвицкая, З.А. Богданова

Дизайн и верстка:

С.Л. Сиротин

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Россия,

Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

Директор по рекламе:

Н.М. Сулова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, А.С. Спирина, С.Ю. Шульгина

Подписка:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (Print)
ISSN 2542-2170 (Online)

con-med.ru

Vol. 21, No. 7, 2019

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editor-in-Chief of the issue:

Mikhail I. Kogan,

M.D., Ph.D., Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

EDITORIAL BOARD, CONSILIUM MEDICUM 2019, VOLUME 21, No. 7

Yurii G. Aliaev,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Grigorii G. Krivoborodov,

M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Oleg B. Loran,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Dmitrii Yu. Pushkar,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

Publisher: Konsilium Medicum

Publisher address: 3, 40 Novii Zikovskii tr., Moscow, Russia

Printing House: 21 Electrozavodskaya st., Moscow, Russia

Circulation: 55 000 copies.

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

or.science.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2019.

Ob'yedinennaya redaktsiya

Address:

31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Website: or.science.ru

E-mail: or@hmpm.ru

Medical Director:

Boris A. Filimonov

Chief Executive:

Evelina A. Batova

Science editors:

Darya V. Volkova, Margarita B. Kapelovich,

Denis A. Kataev, Elena V. Naumova

Literary editors-proofreaders:

Marina E. Vitvitskaya, Zoryana A. Bogdanova

Design and layout:

Sergey L. Sirotnin

MMA "MediaMedica"

Address:

19 Zhukov tr., Moscow, Russia

Postal address: P.O.B. 37, Moscow, 127055

Phone: +7 (495) 926-29-83

On-line version: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Management and development Adviser:

Tatiana L. Scorobogat

Key account Manager:

Nelly A. Zueva

Advertising services Director:

Natalia M. Surova

Advertising services managers:


Tatyana A. Romanovskaya,

Anna S. Spirina, Svetlana J. Shulgina

Subscription:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (add. 125)

 объединённая
редакция

 **MEDIAMEDICA**

АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Хаитов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бойцов С.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Сеницын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УША, ГОРЛА И НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
 Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Пушкарь Д.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS and GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY and GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTIO and ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabiroy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

Слово главного редактора 9

ЛЕКЦИЯ

Российская демография, пути улучшения мужского и женского здоровья в аспекте фертильности. Мнение уролога и репродуктолога
В.В. Борисов 10

ЛЕКЦИЯ

Мужское бесплодие: взгляд генетика на актуальную проблему
В.Б. Черных, О.А. Соловова 19

ЛЕКЦИЯ

Некоторые аспекты психопатологии сексуальных дисфункций
Н.Д. Кибрик, М.И. Ягубов, И.Ю. Кан 25

ЛЕКЦИЯ

Оценка качества жизни, психического здоровья и сексуальных расстройств у женщин с недержанием мочи
М.Ю. Гвоздев, Е.О. Баранова 28

ЛЕКЦИЯ

Психогенная эректильная дисфункция, коррекция силденафила цитратом (клиническая лекция)
В.В. Борисов 31

ЛЕКЦИЯ

Бактериофаги в лечении инфекций нижних мочевыводящих путей
А.О. Васильев, А.В. Зайцев, Н.А. Калинина, А.А. Ширяев, Ю.А. Ким, Д.Ю. Пушкарь 38

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Хронический простатит/хроническая тазовая боль: что мы лечим?
В.Н. Крупин, А.В. Крупин, А.Н. Белова 42

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Гибридная хирургическая реконструкция тазового дна: 3 года наблюдения
Д.Д. Шкарупа, Н.Д. Кубин, А.Д. Петров, Е.А. Шаповалова 49

ОБЗОР

Нейрогенный и идиопатический гиперактивный мочевой пузырь: камни преткновения
Е.С. Коршунова, М.Н. Коршунов, С.П. Даренков 53

ОБЗОР

Онаботулинотоксин в лечении детрузорной гиперактивности у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой (обзор литературы)
Р.В. Салюков, А.С. Колмаков, А.Г. Мартов 58

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Камнерастворяющая терапия коралловидных конкрементов
И.В. Баженов, А.В. Зырянов, В.О. Данилов, Е.С. Филиппова, А.А. Макарян, П.Д. Бессонов, С.А. Бурцев 64

ЛЕКЦИЯ

Влияние фармакологического профиля антимикробного препарата на эффективность терапии инфекций мочевыводящих путей
А.С. Духанин 69

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Инфекции мочевыводящих путей: доказанные возможности растительной фармакотерапии 75

ОБЗОР

К вопросу о терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы с сочетанной эректильной дисфункцией
А.Ю. Цуканов, С.П. Семикина 81

Contents

LETTER	
Editor's word	9
<hr/>	
LECTURE	
Russian demography, ways of male and female health improvement in aspects of fertility. Urologist and fertility specialist opinion	
Vladimir V. Borisov	10
<hr/>	
LECTURE	
Male infertility: genetic focus on actual problem	
Vyacheslav B. Chernykh, Olga A. Solovova	19
<hr/>	
LECTURE	
Some aspects of sexual dysfunctions mental pathology	
Nikolai D. Kibrik, Mikhail I. Yagubov, Igor Yu. Kan	25
<hr/>	
LECTURE	
Quality of life, mental health, and sexual disorders assessment in women with urinary incontinence	
Mikhail Iu. Gvozdev, Ekaterina O. Baranova	28
<hr/>	
LECTURE	
Psychogenic erectile dysfunction, correction with sildenafil citrate (clinical lecture)	
Vladimir V. Borisov	31
<hr/>	
LECTURE	
Bacteriophages in treatment of low urinary tract infections	
Aleksandr O. Vasilyev, Andrei V. Zaitsev, Natalia A. Kalinina, Arsenii A. Shiriaev, Yurii A. Kim, Dmitrii Yu. Pushkar	38
<hr/>	
ORIGINAL ARTICLE	
Chronic prostatitis/chronic pelvic pain: what do we treat?	
Valentin N. Krupin, Alexey V. Krupin, Anna N. Belova	42
<hr/>	
ORIGINAL ARTICLE	
Hybrid surgical pelvic diaphragm reconstruction: 3 years of follow up	
Dmitrii D. Shkarupa, Nikita D. Kubin, Ekaterina A. Shapovalova, Aleksandr D. Petrov	49
<hr/>	
REVIEW	
Neurogenic and idiopathic overactive bladder: stumbling blocks	
Ekaterina S. Korshunova, Maksim N. Korshunov, Sergei P. Darenkov	53
<hr/>	
REVIEW	
Onabotulinumtoxin A in treating detrusor hyperactivity in patients with spinal cord injury (literature review)	
Roman V. Salyukov, Aleksandr S. Kolmakov, Aleksei G. Martov	58
<hr/>	
CLINICAL CASE	
Stone-dissolving therapy of coral calculus	
Igor V. Bazhenov, Alexander V. Zyryanov, Viktor O. Danilov, Ekaterina S. Philippova, Albert A. Makaryan, Pavel D. Bessonov, Sergey A. Burcev	64
<hr/>	
LECTURE	
Effect of antibacterial agent PK/PD index on efficacy of lower urinary tract infection therapy	
Aleksandr S. Dukhanin	69
<hr/>	
BEST PRACTICE	
Urinary tract infections: proven potentials of plant pharmacotherapy	75
<hr/>	
REVIEW	
The question of the treatment of patients with symptoms of the lower urinary tract on the background of benign prostatic hyperplasia with combined erectile dysfunction	
Anton Iu. Tsukanov, Sofiia P. Semikina	81
<hr/>	

Слово главного редактора Editor's word



Добрый день, дорогие коллеги!

Вот и настало время XIX Конгресса Российского общества урологов в Ростове-на-Дону. Конгресс поднимает в качестве основной научной проблемы междисциплинарность в урологии. Данная проблема обсуждалась и ранее в различных вариантах на предшествующих конгрессах. Но в этом году ее освещение планируется в самом широком смысле. И неспроста. Дело в том, что развитие мировой и, конечно, отечественной урологии происходит не только за счет обнаружения в «живом теле» специальности «темных пятен» и их детального изучения, но и за счет непрерывного расширения «кругозора» урологии, исследования всего нового и таинственного, что связывает системы мочевых и половых органов со всеми другими системами человеческого организма. Нам все более интересны мозг и его регулирующее влияние, кишечник с обширной микробиотой, эндокринные органы и их гормоны, канцерогенез и генетические мутации, эмбриогенез и маркеры аномалий, стволовые клетки и тканевая инженерия, роботы, симуляторы, таргетная и иммунотерапия и многое другое.

Часть из того, что нам надо понимать и принимать в своей практике, представлена в этом выпуске журнала «Consilium Medicum». Статьи подготовлены настоящими профессионалами. Мне приятно было оказаться редактором этого номера журнала. Каждая статья стоит того, чтобы ее прочитать и подумать о прочитанном. Не обязательно со всем согласиться, не обязательно так делать, как предлагается. Для этого есть российские клинические рекомендации. Но прошу вас только об одном, мои коллеги, задумайтесь, и это нам всем окажется полезным.

*С уважением,
М. Коган*

Российская демография, пути улучшения мужского и женского здоровья в аспекте фертильности. Мнение уролога и репродуктолога

В.В. Борисов✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
✉vvb56@yandex.ru

Аннотация

В статье рассмотрены проблемы отечественной демографии и влияния на здоровье и фертильность мужчин и женщин. Отмечены экономические, социальные и биологические причины женского и мужского бесплодия, выделены патогенетические влияния окислительного стресса, недостатка естественных антиоксидантов и микроэлементов, намечены пути их коррекции в повседневной жизни, в том числе и с помощью биологически активных пищевых добавок.

Ключевые слова: демография, бесплодие, биологически активные добавки, Селцинк Плюс, хронический простатит, хронический пиелонефрит, мастопатия.

Для цитирования: Борисов В.В. Российская демография, пути улучшения мужского и женского здоровья в аспекте фертильности. Мнение уролога и репродуктолога. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 10–18. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190425

Lecture

Russian demography, ways of male and female health improvement in aspects of fertility. Urologist and fertility specialist opinion

Vladimir V. Borisov✉

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
✉vvb56@yandex.ru

Abstract

The article discusses problems of Russian demography and factors affecting male and female health and fertility. It considers economic, social and biological causes of female and male infertility as well as pathogenetic effects of oxidative stress and lack of natural antioxidants and microelements and provides ways to correct them in everyday life, including the use of dietary supplements. It was emphasized that dietary supplements, in particular the medicine Selzinc Plus, can only help drug therapy, but are not its independent element.

Key words: demography, infertility, dietary supplements, Selzinc Plus, chronic prostatitis, chronic pyelonephritis, mastopathy.

For citation: Borisov V.V. Russian demography, ways of male and female health improvement in aspects of fertility. Urologist and fertility specialist opinion. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 10–18. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190425

Введение

Для полноценного понимания проблем возникновения, диагностики и лечения женского и мужского бесплодия рассмотрены основные понятия демографии: численность населения, рождаемость, смертность, продолжительность жизни, естественный прирост, возможности улучшения воспроизводства населения нашей страны, а не только узко медицинские, репродуктологические аспекты проблемы. Перечислены основные причины женского и мужского бесплодия. У женщин описаны патологические процессы, вызывающие болезни молочной железы, яичников, эндотелия сосудов, клеток костной ткани, возрастные изменения уrogenитальной сферы. Намечена связь этих болезней с дефицитом антиоксидантов и микроэлементов. У мужчин рассмотрены основные проблемы, обусловленные оксидативным стрессом, дефицитом селена и цинка, особенно их влияния на сперматогенез и предстательную железу. На основании этого обоснован патогенетический подход к необходимости рационального возмещения дефицита антиоксидантов и микроэлементов с помощью биологически необходимых добавок к пище, оценена его эффективность при мужском бесплодии. Подчеркнуто, что неразумное сочетание множества компонентов без очевидной цели малоперспективно. Автор подтвердил, что биологически активные добавки (БАД), и в частности препарат Селцинк Плюс, может эффективно помогать базовой лекарственной терапии.

Демография (др.-греч. δῆμος – народ, γράφω – пишу) – наука о закономерностях воспроизводства населения, зависимости его характера от социально-экономических и природных условий, миграции, изучающая численность

населения. Она во многом основана на показателях статистики, которые не следует идеализировать. К ним относятся численность, возрастной и половой состав населения, рождаемость, смертность, продолжительность жизни, показатели воспроизводства населения, данные, характеризующие миграцию. Президент В.В. Путин заявил, что наша страна в 2020-х годах неизбежно столкнется с демографическими проблемами: «...Каждые 25–27 лет во взрослую жизнь в России вступает меньшее число граждан, чем могло и должно было быть. Так происходит в результате тяжелейших демографических потерь во время Великой Отечественной войны, а это не только прямые потери, но и миллионы не родившихся в военные годы... демографические проблемы могут стать серьезным ограничением роста экономики – не будет трудовых ресурсов... необходимо ответить на эти вызовы и обеспечить в предстоящие десятилетия устойчивый рост численности населения России». Это наглядно иллюстрируют цифры. Если в конце XIX в. в царской России население составляло 67,5 млн человек, к началу Великой Отечественной войны оно возросло до 111 млн, с ее завершением оно уменьшилось до 97,5 млн. В начале 1990-х оно увеличилось до 148,5 млн, но к 2018 г. – вновь уменьшилось до 146,9 млн человек.

За прошлый 2018 г. число россиян уменьшилось почти на 87 тыс., и по данным на 1 января 2019 г., оно составило всего 146 млн 793 тыс. человек. Для сравнения, численность населения 1 января 2018 г. составляла около 146 млн 880 тыс. человек. В последний раз численность населения нашей страны сокращалась к 2008 г., тогда она составила рекордные 141,8 млн человек. Основная причина есте-

ственной убыли населения, как и раньше, – это сокращение рождаемости. В январе – октябре 2018 г. на свет появились 1 млн 352 тыс. младенцев, что на 66 тыс. меньше, чем в 2017 г. Снижение числа родившихся зафиксировано в 83 регионах – в детородный возраст вступило относительно малочисленное поколение 1990-х годов. Для стимулирования рождаемости в стране введена поддержка семей с низкими доходами. С 1 января 2018 г. россияне получают ежемесячные выплаты в связи с рождением не только второго, но и первого ребенка.

Численность постоянного населения России за период с января по май 2018 г. сократилась на 77,8 тыс. человек, т.е. на 0,1%. Такие данные приводятся в докладе Росстата «О социально-экономическом положении России». Количество родившихся за пять месяцев 2018 г. составило 651 тыс. человек, число умерших – 798 тыс., тогда как за аналогичный период 2017 г. зафиксировано 679 тыс. родившихся и 791 тыс. умерших. Таким образом, естественная убыль населения за январь – май 2018 г. составила 147,2 тыс. человек. Сокращение рождаемости с начала года зафиксировано в 81 субъекте Федерации. В целом по стране число умерших превысило число родившихся в 1,2 раза. При этом, по оценке Росстата, естественная убыль населения страны за 5 мес на 47,2% компенсирована миграционным приростом.

На эти демографические факты обращает пристальное внимание и международное сообщество. Так, председатель Мюнхенской конференции (2018 г.) Вольфганг Ишингер в 2018 г. отметил: «...Существует риск, что население России в ближайшие 20–30 лет сократится со 150 до 100 млн человек... И мыслящим, ответственным политическим лидерам в России должно быть ясно, что, несмотря на ее географические размеры, у России не будет сил, чтобы утвердиться в одиночку как супердержаве в следующие десятилетия XXI века... То же касается и Евросоюза. Если раньше европейские страны гордились тем, что составляли 12–15% населения мира и имели высокий ВВП, последние прогнозы свидетельствуют, что скоро население Евросоюза будет составлять лишь 5% от мирового...»

Возвращаясь к истории, следует вспомнить, что в 1993 г. уровень жизни России в общемировом рейтинге упал с 25 на 68-е место. Уровень смертности в 1,5 раза превысил рождаемость. В 1996 г. Россия стала рекордсменом по этим печальным показателям среди стран СНГ. За 1990-е россияне стали меньше примерно на 1 млн человек, кроме того, нашу страну покинули более 3 млн человек. Нет сомнений в том, что подобная демографическая ситуация в 1990-е явилась следствием обнищания населения. Высокая инфляция привела к тому, что в 1998 г. из 147 млн граждан 32 млн жили практически за чертой бедности, а каждый рядовой россиянин стал потреблять на 1000 ккал/сут меньше. В это время подростки из неблагополучных семей, к сожалению, массово становились алкоголиками и наркоманами. Только за 1996 г. число наркоманов-подростков выросло в 53 раза. Дети нередко начинали раннюю половую жизнь. В 1997 г. министр здравоохранения России того времени Т. Дмитриева обоснованно говорила, что около 1/2 современных мальчиков в результате этого могут стать бесплодными.

Взгляды руководителей страны сегодня полны оптимизма, и темпы роста продолжительности жизни в России одни из самых высоких в мире. За последние полтора десятилетия этот показатель вырос на 8 лет, до 73 (72,7 года). По их мнению, в ближайшие 12 лет Россия может войти в клуб стран 80+. Для этого будет необходимо изменить идеологию и логику организации медицинской помощи, не только обновить ее инфраструктуру, но и переоснастить и/или построить новые объекты. Комплексная задача современности – равномерно увеличить продолжительность каждого из периодов жизни: и детства, и юности, и активной зрелости, и, соответственно, старших возраст-

ных категорий. Эта цель содержится в национальном проекте «Здравоохранение». Планы при этом из года в год подвергаются коррекции. Так, в прежней редакции программы целью №1 было увеличение ожидаемой продолжительности жизни при рождении – показатель должен был составить в 2024 г. 75,8 года и 76 лет – в 2025 г. В новом документе эта задача уже не ставится. Неактуальным признан и показатель повышения удовлетворенности населения качеством медицинской помощи. В предыдущем варианте программы предусматривалось, что оказанной помощью будут довольны в 2024 г. 51,9%, а в 2025 г. – 54%. Сегодня, по мнению правительства, достичь одну из главных целей этого нацпроекта – увеличение продолжительности жизни населения до 78 лет к 2024 г. – будет сложно, но прирост более 5 лет (в 2018 г. этот показатель составлял 72,84 года) кажется вполне достижимым [1].

По мнению руководства страны, основы культуры здоровья должны закладываться с раннего детства – во время формирования системы ценностей человека. Для этого необходимо продолжить активные информационные кампании по мотивации граждан к здоровому образу жизни. Следует добиваться, чтобы мировоззрение каждого человека способствовало достижению общей главной цели – укреплению здоровья и увеличению продолжительности жизни граждан нашей страны.

Есть мнение, что женщины живут дольше мужчин за счет своих половых гормонов. По статистике, в России на одну девочку, только что появившуюся на свет, приходится 1,06 новорожденных мальчика. К 25 годам это соотношение меняется – на одну женщину приходится 0,96 мужчины, а к 60-летнему возрасту представителей сильного пола становится почти в 2 раза меньше, чем женщин. На поверхности причины социального характера – алкоголь, табак, склонность к риску. Но есть и биологическое объяснение. Сразу несколько недавних научных исследований показали: самки практически всех видов животных живут дольше благодаря генам. У женщин теломеры хромосом обычно длиннее, чем у мужчин: теломеры 50-летней женщины эквивалентны теломерам 42-летнего мужчины, что может объясняться действием эстрогенов, однако длина теломеров в основном определяется в первые годы жизни по неизвестной пока причине. Поэтому относительное долголетие женщин не может сводиться только к гормональным особенностям, оно, несомненно, сложнее. У женщин есть генетическое преимущество благодаря 2 X-хромосомам: если мутация затронет один из генов одной из X-хромосом, другая позволит ее уравновесить, совсем другое дело мальчики, у которых хромосомы XY. Однако врожденные биологические преимущества оказываются слишком слабой защитой перед табаком, алкоголем или любыми иными влияниями неблагоприятной окружающей среды [2].

Исследователи из США справедливо отметили, что выработка спермы и яйцеклеток, а в конечном итоге воссоздание потомства, зависят от мейоза – важного процесса для экспрессии генов и развития сперматозоидов. Он включает копирование длинных участков ДНК в РНК. Без особого гена RBMXL2 другие гены не экспрессируются должным образом, хотя и продолжают производить РНК, при этом репликация идет неправильно, что в конечном итоге блокирует процесс формирования нормальных сперматозоидов. Понимание, как именно ген RBMXL2 участвует в этом, сможет в будущем дать ключ к пониманию того, как работают похожие гены мужского бесплодия в Y-хромосоме. Блокирование может происходить во время деления сперматозоидов в яичках в процессе мейоза, и ни одна из клеток не превращается в полноценный сперматозоид, способный двигаться и оплодотворять яйцеклетку. Этот ген был обнаружен у всех млекопитающих, разумно предположить, что такие проблемы могут существовать и у бесплодных мужчин [3].

Минздрав и Минтруд России поддержали предложение Общероссийского народного фронта (ОНФ) разработать федеральную программу сохранения мужского здоровья и активного социального долголетия: комплекс мер просветительского характера, стимулирующих здоровый образ жизни и регулярные медосмотры для формирования ответственного отношения мужчин к своему здоровью. По данным ОНФ, лишь 57% трудоспособного мужского населения доживают до 65 лет. По оценкам Минздрава, средняя продолжительность жизни мужчин – 67,6 года, т.е. почти на 10 лет меньше средней продолжительности жизни женщин. При этом многоступенчатой системы мониторинга мужского здоровья, к сожалению, сегодня не существует. ОНФ предлагает создать Единый федеральный регистр репродуктивного здоровья, куда будут входить все медорганизации, а также специальную службу по охране мужского здоровья, включающую мобильные медицинские бригады. Предлагается внедрить «паспорт здоровья мужчины», где будут содержаться индивидуальные программы коррекции факторов риска, а также разработать национальные стандарты и клинические рекомендации по лечению мужских репродуктивных нарушений. В программу профилактического медосмотра, считают активисты, должен обязательно входить прием уролога.

Естественный прирост населения – разность между числом родившихся и умерших за определенное время. Демографическая ситуация – сложившееся в данном районе соотношение рождаемости, смертности, миграционной подвижности, создающих в данное время определенную половозрастную структуру населения и динамику его численности. Рождаемость – частота рождений в определенных группах населения. Смертность – число умерших за определенный промежуток времени (количество смертей на 1 тыс. населения в год). Естественный прирост населения – разность между числом родившихся и умерших за определенное время. Воспроизводство населения – совокупность рождаемости, смертности и естественного прироста, которые обеспечивают непрерывное возобновление и смену поколений. Его определяют множество факторов. Это экологические условия проживания, экономические условия жизни (благополучие населения), жизненные приоритеты, социальные факторы (отношение к браку и семье, деторождению, сохранению и искусственному прерыванию беременности), образ жизни (жизненные принципы, пороки и вредные привычки), состояние здоровья, качество и доступность современной медицинской помощи, фертильность населения, мужское и женское бесплодие. Лишь последние две группы факторов «подвластны» современной медицине.

Среди людей с низким социально-экономическим статусом наблюдаются значительную зависимость между социально-ориентированным пониманием счастья и ощущением удовлетворенности жизнью. Однако среди лиц с высоким социально-экономическим статусом данная связь незначительна. Учитывая пересекающиеся функции материальных средств и социальных взаимоотношений, можно сделать вывод, что даже при более низком уровне дохода и финансовых ресурсов уровень удовлетворенности жизнью выше у тех, кто связывает счастье с семейными взаимоотношениями. Экономические проблемы порой обескураживают. Так, по итогам 2018 г. 89% всех финансовых активов, 92% всех срочных вкладов и 89% всех наличных сбережений оказались во владении 3% богатейшего населения страны. Издание ссылается на совместное исследование Высшей школы экономики и Внешэкономбанка. Они сделали вывод, что объемы финансовых активов населения почти полностью определяются богатейшей группой населения.

Нет сомнений, что духовная основа брака и семьи любовь – высокоморальное чувство, побуждающее к совместной

жизни, вступлению в брак, созданию семьи. Она поддерживает мысль «Если мы живы с тобой – будет все радостно в мире». Возможности обеспечить естественный рост населения за счет стимулирования рождаемости сегодня ограничены, поскольку число женщин репродуктивного возраста снижается и не превышает 35 млн человек. В настоящее время преимущественный возраст рождения первого ребенка 25–34 года. Это значит, что число женщин, которые могут родить 2 и 3-го ребенка, существенно сокращается, – необходимы меры стимулирования, женщины не должны бояться рожать в более молодом возрасте.

Большое значение имеет возраст вступления в брак, и это проблема не только нашей страны. В Германии средний возраст немца, вступающего в брак, – 33 года, средний брачный возраст девушек – 30 лет, коэффициент рождаемости в Германии один из самых низких в мире. На одну женщину приходится в среднем 1,4 ребенка, что, по прогнозам, сократит население страны к 2060 г. на 13 млн человек.

По данным Федеральной службы государственной статистики в 2006 г. смертность среди российских мужчин в трудоспособном возрасте была в 10 раз выше, чем в Европе, а женщин – в 4 раза. Детская смертность в России тогда была вдвое выше, чем в Европе, и составляла 10,2 умерших до 1 года на 1 тыс. родившихся.

С преодолением 16-летнего возраста появляются социальные факторы, привычки, злоупотребления, между мальчиками и девочками прогрессирует значительный разрыв в показателях смертности. В 40 лет он нередко увеличивается вдвое. Сегодня в этой ситуации следует уделять большее внимание формированию здорового образа жизни, осуществлять диспансеризацию.

Фертильность (от лат. *fertilis* – плодородный, плодovitый) – способность половозрелого организма производить жизнеспособное потомство, противоположно понятию «стерильность». Частота наступления беременности прогрессивно снижается с возрастом женщины. В 20–24 года она составляет 86%, 25–29 – 78%, 30–34 – 63%, 35–39 – 52%, а в 40–44 – всего 36%. У женщин значительное снижение репродуктивного потенциала наблюдается после 35 лет (более существенное после 40 лет), примерно за 10 лет до наступления менопаузы. С возрастом уменьшается не только количество и качество ооцитов, но после 40 лет более 80% ооцитов приобретают генетические дефекты. На мужскую фертильность непосредственное влияние оказывают перенесенные детские инфекции (эпидемический паротит, краснуха), заболевания, передаваемые половым путем, хронический простатит, сахарный диабет, вирусный гепатит, курение и злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела, воздействие излучений и химических соединений, прием анаболических стероидов, систематическое «перегревание» яичек (сауна, баня), недостаток витамина С и цинка.

Неспособность зрелого организма мужчины или женщины к воспроизведению потомства – бесплодие – является одним из факторов инфертильности (отсутствия рождений). Помимо факторов падения фертильности она может быть следствием искусственного прерывания беременности, а также полного отсутствия сексуальных отношений на протяжении всего репродуктивного периода или какой-либо его части. Инфертильность вместе с возможными случаями смерти детей считается фактором отсутствия детей в семье (бездетность).

Сегодня Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) причислила к инвалидам неспособных найти сексуального партнера, расширив понятие бесплодия. Ранее под бесплодием понимали неспособность забеременеть и произвести потомство после года (или более) регулярного незащищенного секса. Теперь таких людей предложили считать инвалидами. Кроме того, к страдающим бесплодием причисли-

ли и всех тех, кто не может найти подходящего сексуального партнера или испытывает дефицит сексуальных контактов, чтобы завести детей. В соответствии с современными, возможно, порочными тенденциями «толерантности» к различным сексуальным извращениям, однополым бракам и прочему, согласно новому стандарту ВОЗ, гетеросексуальные одинокие мужчины и женщины, геи и лесбиянки, которые хотят иметь детей, теперь будут иметь такой же приоритет при получении квоты на экстракорпоральное оплодотворение, как и те, кто не может завести детей по медицинским показаниям. По мнению ВОЗ, это «большой шанс» как для геев, так и просто одиноких мужчин и женщин, чтобы получить право на размножение. Многие специалисты ряда стран уже жестко раскритиковали эту инициативу. По их мнению, ВОЗ необоснованно выходит за рамки здравоохранения и вторгается в социальную сферу. Однако органы здравоохранения стран мира, куда ВОЗ направляет новые стандарты, к счастью, не обязаны строго следовать предписаниям организации.

Основными причинами женского бесплодия являются заболевания матки (30%), эндокринные нарушения (38%), непроходимость маточных труб (56%), пороки развития половых органов (15%), иммунологические факторы (3%) и идиопатическое бесплодие (7%). У мужчин ведущее место занимают варикоцеле (42%), пороки развития половых органов (13%), непроходимость семенных путей (14%) и идиопатические причины (23%). Наиболее сильную прямую связь с уровнем мужского здоровья имеют возраст, неустойчивое семейное положение, профессиональные вредности, социальная незащищенность, вредные привычки, нервно-психические расстройства и недостаточное качество специализированной медицинской помощи.

За последние 80 лет наблюдается ухудшение качества спермы на 50% и соответствующий спад фертильности у мужчин. Ученые оценили воздействие двух специфических искусственных химических веществ: пластификатора ДЕНР, широко распространенного в домах (ковры, напольные покрытия, одежда, провода, игрушки, обивка мебели) и промышленного химического вещества полихлорбифенила 153, которое, несмотря на то что запрещено к использованию во всем мире, все еще может быть обнаружено в окружающей среде, включая продукты питания. Исследования ученых показали, что данные химические вещества оказывают вредное воздействие на сперму мужчин: снижают подвижность сперматозоидов и повышают фрагментацию и повреждение ДНК, обуславливая мужское бесплодие [4].

Одной из проблем здорового потомства следует считать возраст родителей. Несмотря на то что у мужчин старшего возраста нередко обнаруживают спонтанные мутации ДНК сперматозоидов, у мужчин моложе 18 лет подобные мутации встречаются гораздо чаще. Мужская репродуктивная система начинает функционировать нормально и полноценно только через несколько лет после завершения периода полового созревания, а наиболее «здоровыми» сперматозоиды становятся у мужчин 20–30 лет. ДНК сперматозоидов мальчиков-подростков 12–19 лет имела в 6 раз больше мутаций, чем ДНК яйцеклеток девочек того же возраста. Разность между количеством мутаций в сперматозоидах подростков и зрелых мужчин 20–35 лет составляет около 30%. Риск рождения ребенка с тяжелым дефектом внутриутробного развития у среднестатистического взрослого мужчины составляет 1,5%, в подростковом возрасте он превышает 2%. Однако по достижении мужчиной 40-летнего возраста количество мутаций в ДНК сперматозоидов вновь возрастает, что способствует увеличению вероятности рождения детей с пороками внутриутробного развития.

С увеличением возраста процент прогрессивной подвижности, жизнеспособности и нормального вида спермато-

зоидов снижается в 40–50 лет по сравнению с 35–39-летними, хотя никаких изменений в объеме порций и количестве спермы может не быть. Длительность полового воздержания с каждым днем может уменьшать объем порций спермы, количество, прогрессивную подвижность и жизнеспособность сперматозоидов. Большие статистические исследования здоровья потомства свидетельствуют о большей болезненности детей у «возрастных» родителей.

Мы почти постоянно испытываем различные стрессы: от нашей среды (шум, скученность, отрицательная информация), физиологические (загрязнения, табакокурение, избыточные физические нагрузки), психологические (семейные, эмоциональные – экзамены, политика – болезни свои и окружающих). В состоянии «покоя» наша производительность порой находится в состоянии «скучно», с появлением стресса появляется ощущение «дело пошло». Наибольшая производительность наблюдается на фоне так называемого эустресса, сохранять его в разумных пределах – задача здорового человека. С нарастанием интенсивности вызывающих факторов наблюдается переход к дистрессу, появлению признаков усталости, истощения, срыву «здоровья», в крайних случаях – к «выгоранию» и хронической усталости.

Существенным фактором риска снижения плодovitости мужчин из-за ухудшения качества спермы является эмоциональный стресс. Психологический стресс отрицательно влияет на концентрацию сперматозоидов, их внешний вид, способность оплодотворять яйцеклетки. При этом сила стресса может быть непосредственно связана с уменьшением количества и подвижности сперматозоидов в эякуляте. Избыточная выработка гормонов надпочечников может уменьшать выработку мужских половых гормонов и сперматогенез в целом. Фертильность резко падает с возрастанием уровня безработицы. Так, безработные, согласно популяционным исследованиям, имели более значительное ухудшение качества спермы по сравнению с работающими мужчинами вне зависимости от уровня стресса в служебных условиях.

Воспалительные изменения половых органов мужчины (хронический простатит, половые инфекции), сахарный диабет, пищевой дефицит витаминов и антиоксидантов обуславливают избыточную продукцию активных форм кислорода (АФК). Именно они, создавая недоокисленные продукты обмена в половых клетках, повреждают их наследственный аппарат, снижают подвижность сперматозоидов, препятствуют оплодотворению. У бесплодных мужчин в результате курения, злоупотребления алкоголем и несоблюдения диеты может быть повышен риск недостатка антиоксидантов и витаминов, в частности витамина С.

Сперма курящих мужчин имеет большую степень повреждения ДНК в отличие от некурящих. Согласно результатам анализа данных белков полагают, что курение может стимулировать воспалительные процессы в мужских половых органах и привести к нарушению репродуктивного здоровья. Воспалительный процесс в половых органах при курении, в свою очередь, может быть связан со спадом способности сперматозоидов оплодотворять яйцеклетку и иметь здоровое потомство. Исследования показывают повышенную фрагментацию ДНК сперматозоидов, что может приводить к мутациям, и оплодотворение яйцеклетки сперматозоидом с измененной ДНК может стать причиной проблем со здоровьем будущего потомства.

Как показали исследования последних лет, окислительный стресс, который нарушает функции сперматозоидов человека и активирует внутренний каскад механизмов гибели этих клеток (апоптоз), является одним из основных факторов, определяющих мужскую плодovitость. Ключевой особенностью влияния окислительного стресса на сперматозоиды считается активизация окисления жиров,

что приводит к образованию соединений, способных нарушать структуру и функцию сперматозоидов. Оксидативный стресс имеет место у 38–50% мужчин с нарушениями качества спермы. Применение современных вспомогательных репродуктивных технологий путем искусственного введения таких сперматозоидов в яйцеклетку способно вследствие мутаций вызвать не только раннее прерывание беременности, но и генетические нарушения плода вплоть до злокачественных новообразований. Ранее сообщали, что мужчины, зачатые с помощью искусственного оплодотворения, обладают меньшей способностью к воспроизведению потомства.

Жидкая часть спермы взрослого здорового мужчины содержит витамин С, натрий, кальций, цинк, лимонную кислоту, фруктозу, белки – всего более 80 компонентов. Изучению влияния микроэлементов на здоровье женщин и мужчин в последние годы уделяют большое внимание. Это связано со значительной (до 70%) распространенностью их недостатка среди всех групп населения, чувствительностью органов и систем человека к их дефициту, доступностью выявления подобных состояний и наличием эффективных методов и средств коррекции. Примером являются такие элементы, как цинк и селен, не обладающие способностью накапливаться в организме.

При рассмотрении проблем оксидативного стресса у женщин следует учитывать, что эстрогены – естественные антиоксиданты, способные отдавать отрицательные заряды свободным радикалам для их нейтрализации. Количество липопероксидов (маркеры оксидативного стресса) с относительно низкого уровня в пременопаузе увеличивается в 2 с лишним раза. Падение среднего уровня восстановленного глутатиона у больных диффузной мастопатией по сравнению со здоровыми это убедительно подтверждает. У большинства женщин с фиброзно-кистозной мастопатией повышены показатели перекисного окисления липидов и понижены показатели антиоксидантной защиты. Диффузная мастопатия развивается на фоне антиоксидантной недостаточности, которая характеризуется оксидативным стрессом (дефицит восстановленного глутатиона) на протяжении всего менструального цикла [5]. Прием антиоксидантов – витаминов С и Е, β-каротина, а также цинка в течение 10 лет в пременопаузе снижает риск появления рака молочной железы.

Следующей «женской» проблемой окислительного стресса является остеопороз. По данным ВОЗ, среди неинфекционных заболеваний он занимает 4-е место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологических заболеваний и сахарного диабета. Процесс резорбции кости осуществляется остеокластами. В последнее время появились исследования, демонстрирующие значимую роль прооксидантов, участвующих в формировании оксидативного стресса и активации остеокластов, что и ведет к остеопорозу. Не меньшие по значимости проблемы для женщин формирует эндотелиальная дисфункция. Хорошо известно, что эндотелий – это большая эндокринная железа массой 2 кг, протяженность эндотелиальной выстилки в организме около 7 км. Исследования последних лет убедительно показали непосредственную связь эндотелиальной дисфункции с артериальной гипертензией, мозговым инсультом, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда.

Одним из основных маркеров эстрогенного дефицита у женщин является урогенитальная атрофия. С 13% в пременопаузе ее частота увеличивается до 60% в постменопаузе на протяжении ближайших 5 лет. Ее наибольшая выраженность у курящих женщин, а также получающих лечение по поводу рака молочной железы. Урогенитальная атрофия – ведущий фактор риска рецидивирующей урогенитальной инфекции у женщин в постменопаузе. Она ведет к увеличению риска восходящей мочеполевой

инфекции, развитию дисплазии шейки матки и цервикальной карциномы [6].

Мощным антиоксидантом является селен – часть глутатионпероксидазы, он защищает клеточные мембраны от повреждения свободными радикалами, считается важнейшим онкопротектором. Германия обладает 15-летним опытом применения селена в радиационной онкологии. Относительный дефицит селена в крови обнаружен у большинства онкологических пациентов (в том числе при карциноме матки, раке прямой кишки, раке предстательной железы). Добавление дополнительного селена к терапии онкологических пациентов уменьшало диарею, предотвращало агезию (потерю вкуса) и дисфагию (расстройство акта глотания), которые развивались при радиотерапии [7]. Однако следует подчеркнуть, что 80% населения нашей страны сегодня обеспечены селеном значительно ниже оптимальной необходимости.

В то же время селен необходим для нормального течения беременности. Добавление его положительно влияет на клинический и метаболический профили беременных женщин из группы риска по внутриутробной задержке роста плода, связанного с нарушением кровотока в маточных артериях, подтвержденного результатами ультразвуковой доплерографии [8]. Плацентарный окислительный стресс способствует неудачной беременности. Селен оказывает положительное влияние на жизнеспособность и миграционную активность трофобластных клеток (основной клеточный тип плаценты) под воздействием гипоксии. Поэтому селен может использоваться в репродуктивной медицине, включая лечение бесплодия. У женщин глутатионпероксидаза важна и для формирования яйцеклетки, так как способствует нормальному протеканию процесса овуляции и, в частности, нормализации физиологической атрезии фолликулов. После оплодотворения этот фермент важен для формирования ядра ооцита. Применение современных вспомогательных репродуктивных технологий путем искусственного введения сперматозоидов в яйцеклетку с измененным наследственным аппаратом способно вследствие мутаций вызвать не только раннее прерывание беременности, но и генетические нарушения плода вплоть до злокачественных новообразований.

Антиоксиданты имеют большое значение для женского организма. Так, витамин А (и его провитамины – β-каротин) способствует превращению неактивных соединений андрогенов и гестагенов в активные путем уменьшения реакции молочной железы на эстрогены, потенцирует действие витамина Е (токоферол) и цинка. Витамин С (аскорбиновая кислота), будучи основным водорастворимым антиоксидантом внеклеточной жидкости, играет важную роль в образовании коллагена, предупреждает развитие гиперплазии соединительной ткани в молочной железе (мастопатию). Витамин Е (токоферол) как основной жирорастворимый антиоксидант плазмы выступает в качестве «ловушки» свободных радикалов, формирует стабильные токофероксил-радикалы, как активный антиоксидант, участвующий в процессах клеточного метаболизма, способствует уменьшению пролиферативных изменений в молочной железе, играет ключевую роль в обмене селена. Недавний метаанализ показал снижение абдоминальной боли на фоне приема антиоксидантов, состоящих из органического селена, аскорбиновой кислоты, β-каротина, α-токоферола и метионина. Сочетание этих антиоксидантов описано в контролируемых клинических исследованиях: антиоксидантная терапия при панкреатите 600 мг органического селена, 0,54 г аскорбиновой кислоты, 9000 МЕ β-каротина, 270 МЕ α-токоферола, 2 г метионина ежедневно в течение 6 мес позволила значительно уменьшить панкреатическую боль [9].

Теперь некоторые замечания о мужчинах. Согласно интернет-опросам женщин 10 лучшими мужскими качествами являются доброта, отзывчивость и сочувствие (16%),

интеллект, ум, образование (15%), порядочность (14%), мужественность (12%), работоспособность и трудолюбие (10%), внешние данные – привлекательность (9%), внимательность и забота (11%), честность и искренность (13%) и, наконец, надежность (20%). Как можно видеть, в этих критериях, к сожалению, полностью отсутствуют здоровье и фертильность.

Шведские врачи пришли к неожиданным выводам: продолжительность жизни мужчины во многом зависит от женщины, а уровень интеллекта последней способен существенно сказываться на образе жизни мужчины. Образованность мужчины при этом может не играть никакой особой роли. Питание контролируют именно женщины, и зачастую это может становиться решающим фактором. Если жена заботится о своем муже и обеспечивает его нормальное питание, мужчина живет в среднем на 5–10 лет дольше. Рациональная «женская опека» снижает риски утраты здоровья мужчиной, нередко он становится не только зависимым от нее, но порой даже беспомощным, если ее нет. Вместе с тем женщины нередко перенимают «плохие» привычки супруга, а не исправляют их. При этом пара во вред обоим начинает совместно потреблять избыток сладкого, спиртного и пр.

Наиболее полезными в мужском питании признают рыбу и морепродукты, богатые жирными кислотами омега-3 и омега-6, мясо как источник животного белка, обеспечивающий мышечную массу, орехи, богатые растительным белком, позитивно влияющие на сексуальную сферу, чеснок, который усиливает сексуальность за счет активизации выработки гормонов, корень сельдерея, содержащий андростерон, устрицы как афродизиак и каши (овсяная, гречневая, пшенная), улучшающие пищеварение за счет клетчатки. Необходимое потребление кальция способствует укреплению костей и зубов, а цинк и селен обеспечивают синтез тестостерона. Витамины С, Е и В, кроме синтеза и защиты тестостерона от разрушения, поддерживают иммунитет, обеспечивают деятельность сердечно-сосудистой и нервной системы, защищают печень.

Демографы предупреждают: численность населения Российской Федерации к 2030 г. может сократиться со 144 млн до 120 (80) млн человек, а способность женщины зачать, выносить и родить здорового ребенка в 89% зависит именно от мужчины. Сперматозоиды особо чувствительны к окислительному повреждению из-за большого количества полиненасыщенных жирных кислот в их клеточной мембране [10]. Семенная плазма фертильных мужчин в норме богата антиоксидантами, которые поддерживают, защищают и питают сперматозоиды, контролируя повреждающее действие АФК. Система антиоксидантной защиты мужской репродуктивной системы включает ферменты: супероксиддисмутазу, глутатионпероксидазу и каталазу, высокие уровни неферментативных антиоксидантов – микроэлементов и тиоловых групп, действующих как ингибиторы перекисного окисления липидов. Таким образом, перекисное повреждение сперматозоидов зависит не только от избыточной продукции АФК, но и от целостности всей антиоксидантной системы семенной плазмы.

Оксидативный стресс у мужчин – это эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление (простатит, заболевания, передающиеся половым путем), бесплодие, андрогенодефицит, сахарный диабет 2-го типа, нарушения мочеиспускания (симптомы нижних мочевых путей), сексуальные расстройства (эректильная дисфункция). Причиной всего этого может являться алиментарный дефицит антиоксидантов и микроэлементов.

Оксидативный стресс вызывает накопление липидных пероксидов на поверхности сперматозоидов, что ведет к потере их подвижности, повреждению хромосом и последующим генетическим нарушениям, активации апоптоза сперматозоидов и нарушениям акросомальной реакции –

способности сперматозоида проникать в яйцеклетку. Снижение нагрузки АФК может уменьшить секрецию ингибина В в клетках Сертоли независимо от концентрации сперматозоидов в эякуляте, а чрезмерная продукция АФК, возможно, вызывает нарушение секреции ингибина В у субфертильных мужчин. Подтверждено, что эстрогены у мужчин усиливают секрецию ингибина В клетками Сертоли *in vitro*. Высокий уровень ингибина В может вызвать как прямое подавление сперматогенеза, так и косвенное влияние через сокращение обратной связи секреции фолликулостимулирующего гормона гипофизом. Поэтому деятельность клеток Сертоли при избытке эстрогенов и перегрузке АФК может поддерживать нарушения сперматогенеза. Кроме того, АФК вызывают окислительное повреждение мембран сперматозоидов, ДНК и нарушают митохондриальную активность. Поэтому во всех случаях мужского бесплодия и при прегравидарной подготовке пациентам следует рекомендовать антиоксиданты в качестве 1-й линии терапии до проведения лечебных мероприятий. Применение антиоксидантов для уменьшения негативного влияния окислительного стресса было предметом множества клинических исследований в течение последних десятилетий, которые единодушно и последовательно доказывают снижение уровня окислительного стресса и фрагментации ДНК сперматозоидов при применении антиоксидантов.

Использование препаратов цинка приводит к повышению концентрации и подвижности сперматозоидов. Этот же эффект отмечен и при включении цинка в комплексное лечение хронического простатита. Цинк включают в программы эмпирического лечения субфертильных супружеских пар. Положительный эффект объясняется антиоксидантным действием цинка – активацией глутатионпероксидазы сперматозоидов. Достаточная активность этого фермента обеспечивает нормальное созревание и подвижность сперматозоидов.

Цинк и селен не обладают способностью накапливаться в организме. У мужчин, как и у женщин, селен – один из основных естественных антиоксидантов. Суточная потребность взрослого мужчины в нем составляет примерно 65 мкг, а оптимальная концентрация в сыворотке крови – 115–120 мкг/л. Главным источником селена в питании являются зерновые, особенно пшеница. Селен – один из важных непрямых антиоксидантов – агент, способствующий нейтрализации токсичных недоокисленных продуктов обмена веществ в органах мужской сексуальной сферы. Он участвует в важнейших окислительно-восстановительных процессах, синтезе жизненно важных белков, обмене жиров и углеводов, обезвреживании тяжелых металлов, защищает от радиоактивных соединений, предотвращает опухолевый рост. Он является агентом, способствующим детоксикации реакционноспособных производных кислорода в организме, поскольку участвует в окислительно-восстановительных процессах, синтезе функциональных специфических белков, обмене жиров и углеводов, детоксикации тяжелых металлов, оказывает антиоксидантное и радиопротекторное действие. Также это антипролиферативный агент, который рассматривается как онкопротектор, в том числе в отношении рака простаты. В виде селенпротеина он входит в состав капсулы сперматозоида и несет ответственность за сохранность целостности жгутиков и подвижность первых.

Ионы селена являются кофактором ферментной системы глутатионпероксидазы, которая разлагает перекись водорода за счет одновременного окисления восстановленного глутатиона. Он важен для сосудов, зрения, иммунитета, сердца и способствует профилактике бесплодия и рака простаты. Обсервационные исследования показали, что повышенные уровни селена в сыворотке крови связаны со снижением риска рака простаты. В результате поиска литературы в PubMed и Embase, Medline и Кокрановской

библиотеке вплоть до сентября 2016 г. определены для анализа 17 исследований около 35 тыс. пациентов. Мета-анализ проведен по результатам этих исследований, чтобы изучить связь между уровнем селена в сыворотке крови и риском развития рака простаты. В-метаанализ показал обратную зависимость между уровнем селена в сыворотке крови и риском рака простаты [8].

Для мужского организма не менее важно биологическое действие цинка, который участвует в синтезе белков, ДНК, РНК, процессе деления клеток, их роста и регенерации, стимулирует иммунитет, участвует в антимикробной защите – показан у больных с хроническими воспалительными заболеваниями (простатит, пиелонефрит), участвует в синтезе тестостерона и формировании спермы. Поскольку уровень цинка в семенной плазме при бесплодии значительно ниже, чем у здоровых, дополнительное потребление цинка может значительно повысить качество эякулята бесплодных мужчин.

По последним данным цинк активирует группы гидрохинона и создает естественную защиту от супероксида – побочного продукта дыхания клетки, который повреждает собственные протеины и липиды. Только гидрохинон способен разрушать супероксид. Однако если цинк и гидрохинон объединяются, создается комплекс, который защищает организм от процессов деградации, вызванных окислением, оказывая антиоксидантное действие – супероксид может метаболизироваться, предотвращая окислительный стресс. Дефицит цинка способствует дисрегуляции артериального давления, понимание его специфических механизмов поможет создать важные перспективы эффективного лечения артериальной гипертензии при хронических заболеваниях [11].

Участие цинка в физиологических и патофизиологических процессах во многом зависит от его содержания в организме. По данным ВОЗ, баланс цинка для здорового мужчины составляет: поступление с пищей – 13 мг, выдыхание с воздухом – менее 0,1 мг, выделение с калом – 11 мг, выделение с мочой – 0,5 мг, выделение с потом – 0,78 мг. Следует учитывать, что каждый здоровый мужчина при каждой эякуляции со спермой теряет 1–3 мг цинка.

В норме цинк играет важную роль в регуляции уровня тестостерона. Тяжелый и умеренный дефицит цинка у мужчин ассоциирован с гипогонадизмом. Ограничение алиментарного поступления цинка даже у здоровых молодых мужчин приводит к достоверному снижению уровня сывороточного тестостерона к 20-й неделе от начала ограничения, а восполнение дефицита цинка даже у погранично-дефицитных пожилых людей (без существенных изменений уrogenитальной сферы) в течение 6 мес способно достоверно повысить уровень тестостерона.

В сперматозоидах самое высокое содержание цинка, поскольку он отвечает за сохранность генов в процессе сперматогенеза, обеспечивает нормальное созревание и подвижность сперматозоидов, оптимальную консистенцию спермоплазмы. Поэтому существует прямая непосредственная связь между обеспеченностью организма цинком и фертильностью. Он играет важную роль в обеспечении иммунитета, определяя биологическую активность тималина – гормона тимуса, который отвечает за цитотоксичность Т-лимфоцитов и синтез ими цитокинов. При дефиците цинка возникает дисбаланс между субпопуляциями Т-хелперов, снижается синтез интерлейкина-2 и γ -интерферона, ослабевает активность естественных клеток-киллеров. Цинк – компонент ретинолпереносающего белка, вместе с витамином А, препятствует иммунодефициту, стимулирует синтез антител, а также оказывает противовирусное действие.

У мужчины количество цинка в ткани простаты в 10 раз больше, чем в других тканях других органов. Максимальная концентрация цинка в периферической зоне и мини-

мальная в центральной. Цинк находится внутри эпителиоцитов, связан с белками в виде металлоферментов. Высокая концентрация цинка обнаружена в митохондриях эпителиоцитов, в которых он ингибирует митохондриальную аконитазу, способствующую уменьшению окисления цитратов. Предстательная железа накапливает его. При бактериальном простатите отмечается снижение уровня цинка, который мало изменяется на фоне потребления этого микроэлемента с пищей. При абактериальном простатите, напротив, наблюдается восстановление уровня цинка при поступлении с пищей. Цинк обеспечивает антимикробную активность секрета простаты, а дополнительное количество цинка уменьшает выраженность воспаления в ее ткани. И селен, и цинк, и витамины-антиоксиданты в необходимом количестве содержатся в препарате Селцинк Плюс, польза которого доказана.

Действие многочисленных витаминов многообразно. Общепринято, что витамин А улучшает пластические процессы, необходим для зрения. Витамин В₁ нормализует внутриклеточный обмен глюкозы, полезен для профилактики нейро-, ретино-, нефропатии. Витамин В₃ (РР) улучшает работу сердца и сосудов, расширяет сосуды, нормализует кровообращение. Витамин В₆ повышает чувствительность клеток к инсулину, положительно влияет на нервную систему. Тиоктовая (α -липоевая) кислота способна предупреждать диабетическую нейропатию. О благотворной роли витаминов С и Е мы подробно писали ранее. В то же время нельзя забывать и о результатах последних исследований, свидетельствующих об отрицательных эффектах витаминов.

Для того чтобы лучше понять то, какое воздействие может оказывать витамин В₆ и В₁₂ на риск перелома шейки бедра, провели анализ результатов 75 864 женщин в период постменопаузы. Данные о переломе шейки бедра и возможных искажающих факторах были собраны на начальном этапе исследования, а также раз в 2 года с использованием опросников. Каждые 4 года в них вносили данные о питании, частоте потребления различных пищевых продуктов. Из всех женщин, данные которых были включены в анализ, у 2304 произошел перелом шейки бедра. На этом основании сделан вывод, что витамины В₆ и В₁₂ связаны с повышенным риском перелома шейки бедра. Результаты исследования также показали, что у женщин, которые потребляли большое количество витаминов (В₆ \geq 35 и В₁₂ \geq 20 мг/сут), риск перелома шейки бедра был выше на 50% по сравнению с женщинами с низкими показателями потребления витаминов (В₆ < 2 и В₁₂ < 10 мг/сут). Такие исследования показывают, что, хотя уровень витаминов у участников исследования значительно превышал рекомендованную норму, при отсутствии очевидного дефицита витаминов принимать витаминные добавки следует с осторожностью [12].

Урологи знают, что у больных с нарушениями пуринового обмена, проявляющимися уратным нефролитиазом, избыточное употребление витамина С может вызывать образование большого количества оксалата, который способен «перенаправить» камнеобразование в мочевых путях от уратного к оксалатному, что делает проведение литолитической цитратной терапии невозможным.

Средства, содержащие множество витаминов, как правило, не имеют четкой патогенетической направленности, неизвестно, к чему стремиться при их применении. Такое ощущение, что весь этот «салат» из витаминов и микроэлементов собран пациенту для приема «на всякий случай». Нередко в поливитаминных комплексах, например, широко рекламирующихся «мужское долголетие», в лекарственных формах могут содержаться одновременно водо- и жирорастворимые витамины, которые несовместимы, неизвестно для чего одновременно присутствует и витамин А, и его провитамин – β -каротин. Значительно уменьшен-

ные дозировки каждого из компонентов в процентах от необходимого суточного потребления заставляют сомневаться в эффективности такой витаминотерапии вообще. Возникает вполне определенный вопрос – действительно ли этот комплекс «вызывает» мужское долголетие, ведь проверить это сегодня невозможно.

Сегодня принято критиковать биологически активные пищевые добавки. Нет сомнения в том, что для полноценной жизни организм нуждается в многочисленных (около 600) различных питательных веществах, только немногие из них он может создавать самостоятельно, получая остальные с пищей. На практике всеми необходимыми веществами здоровое питание не обеспечивает, возникают болезни. В Институте питания РАМН был проведен эксперимент, который показал, что даже при условии питания только свежеприготовленными из самых качественных и разнообразных продуктов блюдами, отказа от всех лекарственных средств, находясь в экологически благоприятной обстановке без жизненных «стрессов», организм получит только 80% от требуемой нормы полезных веществ. В нашем организме более 80 трлн клеток, каждая из которых должна нормально существовать и действовать, обновляясь в среднем каждые 7 лет.

Поэтому, если бы панацея существовала, ближе всего к ней находились бы биологически активные пищевые добавки. Именно поэтому их регулярно и успешно применяют более 80% населения США, около 90% населения Японии и порядка 65% населения Европы. Современное здравоохранение справедливо считает, что специальное включение в рацион биологически активных веществ сегодня – насущная необходимость.

Но все, как в жизни, весьма противоречиво. В нашей стране количество зарегистрированных БАД, по разным данным, превысило 80 тыс., однако их рестра, к сожалению, не создано. Поэтому порой сорентироваться в этом огромном «море» действительно лечебных и полезных средств вперемешку с продукцией, которую иначе как «кормом» и не назовешь, врачу бывает очень трудно. БАД разной направленности не сходят с телерекламы. С телеэкрана можно понять, что проблем лечения не существует – есть «нелекарства» от всего. По определению Минздрава России, «Биологически активные добавки – это композиции натуральных или идентичных натуральным биологически активных веществ, предназначенных для непосредственного приема с пищей или введения в состав пищевых продуктов». Интенсивное развитие химии позволило выделить из растений, животных продуктов, минералов, чьи целебные

свойства были известны еще Гиппократу и Авиценне, чистые вещества, что усиливает их действие. Сегодня, как правило, их получают и химически, и биотехнологически.

По определению БАД – не лекарства, они являются частью сбалансированного питания, так как дополняют его необходимыми организму веществами, которых ему, к сожалению, не достает. Когда организм получает то, что нужно, он успешнее преодолевает воздействия неблагоприятных факторов среды, быстрее выздоравливает. Иногда эффект восполнения дефицита витаминов, минералов, ферментов, аминокислот, содержащихся в растительных компонентах БАД, настолько разительный, что возникает соблазн воспринимать и применять их как лекарства. Гиппократ в 431 г. до н.э. утверждал: «Лекарство должно стать пищей, а пища – лекарством». Однако БАД – не лекарства, их следует рассматривать только как часть повседневного питания.

Кто по-настоящему, с помощью каких клинических исследований оценил эти бесчисленные БАД? Большинство мировых лидеров в производстве качественных БАД находятся в США, Германии, Франции, Италии и Швейцарии. В Германии, например, на долю БАД приходится около 1/3 объемов продаж безрецептурных средств. Безусловно, это говорит об официальном и общественном признании этих продуктов как действенного метода оздоровления. Но признание они получили не только у людей, заботящихся о своем здоровье, но и у тех, кто не прочь заработать на подделках и некачественных продуктах. Только по официальным данным, 40% продаваемых в России медицинских препаратов – подделки. Чтобы не стать жертвой фальсификации, следует выбирать известного производителя, которым проведены клинические исследования по проверке эффективности своей продукции.

Действительно эффективные БАД должны основываться на влиянии на физиологические и патогенетические особенности и закономерности. Исследования показали, что для эффективного проявления протективных и антиоксидантных свойств витаминов, особенно в условиях оксидативного стресса, необходимы определенные строго сбалансированные дозировки, нередко значительно превышающие естественную суточную потребность. Так, например, витамин Е (токоферол) помогает свободному радикалу, но при этом сам становится неполноценным. Чтобы вернуть антиоксидантную активность его тоже надо восстанавливать. На помощь приходит витамин С (аскорбиновая кислота). Однако затем и ее надо восстановить ферментными антиоксидантами – пероксидазами и пр. Таким

образом, токоферолу для полноценной работы в организме необходима целая группа веществ. Поэтому для того, чтобы проявились антиоксидантные свойства этих витаминов, необходимы дозы, значительно превышающие их суточную потребность. Такое сочетание микроэлементов и витаминов содержится в препарате Селцинк Плюс, который способен значительно улучшать качество и фертильность спермы: употребление 2 таблеток в сутки во время еды на протяжении 3 мес на 39% увеличивает общий объем эякулята, на 56% – количество сперматозоидов в эякуляте, на 18% – количество нормальных форм сперматозоидов, на 37% – общую подвижность сперматозоидов и на 24% – количество необходимого селена в эякуляте [13].

Оценивая эффективность БАД Селцинк Плюс как иллюстрации оптимального соотношения селена, цинка и витаминов, дополнительного источника необходимых витаминов и минералов, следует подчеркнуть, что он может помогать базовой лекарственной терапии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. <https://vademec.ru/news/2019/05/14/golikova-o-kritike-natsproektov-nikogda-ne-byvaet-chtoby-vse-byli-dovolny/>

2. Inopressa.ru, 2019
3. <https://medach.pro/post/1976>
4. <https://www.univadis.ru/medical-news/183/Uchenye-opredelili-esche-odin-faktor-snizheniya-fertilnosti-u-muzhchin>
5. Колесникова Л.И., Сутурин Л.В. Некоторые показатели антиоксидантной системы у женщин с дисгормональной мастопатией в динамике менструального цикла. Журн. акушерства и женских болезней. 2018. [Kolesnikova L.I., Sutura L.V. Nekotorye pokazateli antioksidantnoi sistemy u zhenshchin s disgormonal'noi mastopatiei v dinamike menstrual'nogo tsikla. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei. 2018 (in Russian).]
6. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 006, Recommendations and Reports August 4, 2006; 55. RR-11, CDC; Guidelines for the management of sexually transmitted infections, World Health Organization 2003.
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29652817>
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5293444/>
9. https://conmed.ru/magazines/terapevticheskiy_arkhiv_/terapevticheskiy_arkhiv_-08-2018/farmakoterapiya_khronicheskogo_pankreatita_s_pozitsiy_sovremennykh_klinicheskikh_rekomendatsiy/
10. Борисов В.В. Причины расстройств и перспективы улучшения репродуктивного здоровья населения России. Клиническая лекция. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 70–5. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.70-75 [Borisov V.V. Causes of disorders and prospects for improving reproductive health in Russia. Clinical lecture. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 70–5. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.70-75 (in Russian).]
11. ScienceDaily, 2019. Zinc deficiency may play a role in high blood pressure
12. Univadis, 2019
13. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Евдокимов В.В. и др. Consilium Medicum. 2011; 7: 5–9. [Sivkov A.V., Oshchepkov V.N., Evdokimov V.V. et al. Consilium Medicum. 2011; 7: 5–9 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Борисов Владимир Викторович – д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vvb56@yandex.ru

Vladimir V. Borisov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vvb56@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2019

Мужское бесплодие: взгляд генетика на актуальную проблему

В.Б. Черных^{1,2}, О.А. Соловова^{1,3}

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

✉chernykh@med-gen.ru

Аннотация

В последние годы вклад «мужского фактора» в проблемы репродукции человека значительно возрос. Это связано как со снижением показателей семенной жидкости и мужской фертильности, так и ростом знаний в области андрологии, репродуктивной медицины и генетики. Нарушение фертильности у мужчин может быть вызвано различными причинами и связано с генетическими, средовыми факторами или их сочетанием, проявляться разными клиническими заболеваниями или состояниями и часто связано с изменением сперматологических показателей. Наличие или отсутствие синдромальной формы мужского бесплодия, форма патозооспермии в значительной мере определяют стратегию генетического обследования пациента. В диагностику причин мужского бесплодия, связанного с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени, широко вошли стандартное цитогенетическое исследование (анализ кариотипа), анализ микроделеций Y-хромосомы в локусе AZF, а также вариантов гена *CFTR*. Хромосомные аномалии, структурные аномалии и вариации числа копий аутосом и половых хромосом, генные мутации/варианты и эпигенетические нарушения, анеуплоидия в сперматозоидах могут оказывать негативное воздействие на мужскую фертильность, приводя к нарушению формирования пола, нарушению развития органов половой системы, сперматогенеза, мейоза, снижая фертильные параметры сперматозоидов. Выраженная гетерогенность генетических причин многих форм патозооспермии и относительная редкость синдромальных нарушений репродуктивной системы и мужского бесплодия существенно затрудняют диагностику, и поэтому пациентам с нарушением репродукции неясного генеза, генетической или предположительно генетической этиологии необходимо комплексное обследование с использованием геномных и метагеномных технологий. Медико-генетическое обследование и консультирование должны проводиться не на поздних этапах обследования пациентов с бесплодием, как «исключающие генетический фактор», а быть неотъемлемой частью комплексного клинического обследования пациентов и супружеских пар с нарушением репродукции.

Ключевые слова: мужское бесплодие, азооспермия, олигозооспермия, астено-/тератозооспермия, хромосомные аномалии, половые хромосомы, микроделеции, вариации числа копий, генные варианты, AZF, *CFTR*.

Для цитирования: Черных В.Б., Соловова О.А. Мужское бесплодие: взгляд генетика на актуальную проблему. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 19–24. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190517

Lecture

Male infertility: genetic focus on actual problem

Vyacheslav B. Chernykh^{1,2}, Olga A. Solovova^{1,3}

¹Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

✉chernykh@med-gen.ru

Abstract

In recent years, a contribution of the “male factor” to problems of human reproduction has increased significantly. This is due to a decrease in parameters of seminal fluid and male fertility, as well as an increase in knowledge in the field of andrology, reproductive medicine and genetics. Impaired fertility in men can be caused by various reasons and is associated with genetic and environmental factors or a combination thereof. It manifests itself in different clinical diseases or conditions and is often due to a change in spermatological parameters. The presence or absence of syndromic male infertility, a type of pathozoospermia, largely determine a strategy for genetic examination of the patient. Diagnosis of male infertility which is associated with severe azoospermia and severe oligozoospermia includes a standard cytogenetic analysis (karyotyping), analysis of Y chromosome microdeletions at the AZF region, and *CFTR* gene variants. Chromosomal abnormalities, structural anomalies and variations in the copy number of autosomes and sex chromosomes, gene mutations / variants and epigenetic abnormalities, aneuploidy in spermatozoa can have a negative effect on male fertility, leading to impaired sex formation, impaired development of the reproductive system, impaired spermatogenesis and meiosis and to a decrease in fertility parameters of sperm. Heterogeneity of genetic causes of many forms of pathozoospermia and a relative rarity of syndromic disorders of the reproductive system and male infertility significantly complicate diagnosis, and therefore, patients with impaired fertility of unknown origin, genetic or presumably genetic etiology, need a comprehensive examination using genomic and metagenomic technologies. Genetic testing and counseling of patients with infertility should not be carried out at late stages of examination as “exclusion of the genetic factor”, but they should be an integral part of a comprehensive clinical examination of patients and couples with impaired reproduction.

Key words: male infertility, azoospermia, oligozoospermia, astheno- / teratozoospermia, chromosomal abnormalities, sex chromosomes, microdeletions, copy number variations, gene variants, AZF, *CFTR*.

For citation: Chernykh V.B., Solovova O.A. Male infertility: genetic focus on actual problem. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 19–24. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190517

Нарушение фертильности и патозооспермия

Снижение показателей репродуктивного здоровья является одной из актуальных проблем современной медицины, а также социальной проблемой, значимость которой постоянно растет. Нарушение репродукции – крупная гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний, характеризующаяся отсутствием или снижением фертильности в супружеской паре. Бесплодие в браке отмечают в среднем у 15% супружеских пар, при этом вклад «мужского фактора» в ее этиологию составляет около 50% всех случаев. Примерно у 7% мужчин отмечают нарушение фертильности [1, 2]. В большинстве случаев наличие «мужского фактора» связывают с нарушением количе-

ственных или качественных показателей эякулята (семенной жидкости). Наличие и выраженность патозооспермии прямо коррелирует с частотой и тяжестью нарушения фертильности у мужчин, при этом тяжелые ее формы (азооспермия, криптозооспермия, выраженная олигозооспермия и астено-/тератозооспермия тяжелой степени) приводят к бесплодию (табл. 1) [3].

Азооспермия – наиболее тяжелая форма мужской инфертильности, которую диагностируют у 1% мужчин из общей популяции и 4–10% мужчин с бесплодием [4]. Выделяют три ее формы: секреторную или необструктивную азооспермию (НОА), обструктивную азооспермию и азооспермию смешанного генеза. Первые две характеризуют-

Таблица 1. Формы патозооспермии и их сперматологические критерии согласно современным рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (2010 г.) [3]	
Table 1. Types of pathozoospermia and their spermatological criteria according to current recommendations of the World Health Organization (2010) [3]	
Форма патозооспермии	Сперматологические критерии
Азооспермия	Отсутствие сперматозоидов в эякуляте
Криптозооспермия	Наличие единичных сперматозоидов в осадке эякулята (после центрифугирования)
Олигозооспермия	Сниженное количество сперматозоидов в эякуляте (менее 15 млн/мл и/или 39 млн в эякуляте)
Астенозооспермия	Сниженная подвижность сперматозоидов: количество прогрессивно подвижных сперматозоидов менее 32%
Тератозооспермия	Сниженное количество морфологически нормальных сперматозоидов (менее 4%)

ся различными причинами и механизмами, а третья обусловлена сочетанием нарушений проходимости семявыносящих путей и сперматогенеза. Не менее 25% случаев азооспермии могут быть вызваны генетическими причинами или факторами [2, 4]. У большинства пациентов с азооспермией данная форма патозооспермии обусловлена выраженными дефектами сперматогенеза вплоть до отсутствия герминативного эпителия в извитых семенных канальцах яичек – Сертоли-клеточный синдром, или синдром «только клетки Сертоли». НОА и олигозооспермия тяжелой степени характеризуются высокой частотой генетических нарушений, как хромосомных аномалий, так и генных мутаций [2, 5, 6]. Азооспермия, криптозооспермия и олигозооспермия тяжелой степени – близкие к азооспермии сперматологические нарушения. Значительная часть данных форм патозооспермии имеют общие причины, в том числе связаны с генетическими факторами. Их обнаруживают при выраженной патозооспермии с более высокой частотой, чем при умеренных изменениях показателей спермограммы или при нормозооспермии [2]. Снижение качества семенной жидкости часто связано с недостаточным количеством (%) подвижных и/или морфологически нормальных сперматозоидов. Тотальная и субтотальная астенозооспермия (например, при первичной цилиарной дискинезии и синдроме Картагенера), мономорфная тератозооспермия и астенотератозооспермия (например, глобулозооспермия, ацефалические сперматозоиды и др.) также приводят к тяжелому нарушению мужской фертильности и часто обусловлены морфологическими/ультраструктурными дефектами мужских гамет, вызванными генными вариантами [2].

У большинства мужчин из супружеских пар с бесплодием отмечают менее выраженные сперматологические нарушения: астенозооспермию и/или тератозооспермию в виде отдельных изменений или их сочетания, в том числе с олигозооспермией умеренной или легкой степени [4]. Также у мужчин со снижением фертильности чаще, чем у фертильных, выявляют изменения других показателей спермограммы (повышение концентрации лейкоцитов, вязкости эякулята и др.), которые также могут оказывать негативное влияние на репродуктивную функцию, снижая фертильные характеристики семенной жидкости. У мужчин с нарушением репродукции, имеющих умеренно выраженные или нормальные показатели спермограммы, генетические нарушения и факторы, снижающие фертильность, встречаются чаще, чем в популяции в целом и у фертильных мужчин. Среди последних, в том числе у доноров спермы, также могут быть генетические изменения, в том числе хромосомные аномалии, носительство генных мутаций. Примерно 2–3 тыс. генов вовлечены в контроль развития и функции мужской репродуктивной системы и потенциально могут быть связаны с бесплодием или снижением фертильности [2, 5, 7].

Генетические причины и факторы нарушения мужской фертильности

Результаты многочисленных генетических исследований наглядно доказали высокую значимость и высокую

частоту генетических факторов в генезе нарушения формирования пола (НФП), развития органов репродуктивной системы, гипогонадизма и многих форм бесплодия, в том числе связанного с разными формами патозооспермии. Хромосомные аномалии, несбалансированные микроструктурные перестройки аутосом и половых хромосом, генные мутации/варианты и эпигенетические нарушения в соматических и/или половых клетках могут оказывать негативное воздействие на фертильность, влияя на гаметогенез, мейоз, фертильные параметры сперматозоидов [1, 2, 5–7]. Они могут вызывать синдромальные или несиндромальные нарушения репродуктивной системы, затрагивая разные уровни генома (табл. 2).

Генетические нарушения/факторы могут быть изолированными или сочетанными, затрагивая один или более уровней генома. В последние годы накапливаются данные об относительно частом сочетании различных генетических нарушений, а также о многоуровневом поражении генома и множественности генетических факторов у пациентов с нарушением фертильности в соматических и половых клетках [8]. У носителей хромосомных аномалий, а также у пациентов с нарушением фертильности, имеющих нормальный кариотип, обнаруживают повышенный по сравнению с фертильными индивидуумами уровень генетических изменений (анеуплоидии, CNV), более высокую долю сперматозоидов с фрагментацией ДНК и эпигенетических нарушений в гаметах [9].

Хромосомные аномалии

Хромосомные аномалии обнаруживают у 5–6% мужчин с тяжелой формой олигозооспермии и у 12–15% мужчин с неструктуривной формой азооспермии [2, 8, 10]. Следует отметить, что фертильные мужчины с мягкими формами патозооспермии или с нормозооспермией, в том числе доноры сперматозоидов, могут быть носителями сбалансированных хромосомных аномалий, иметь дисомию Y или низкоуровневый мозаицизм по половым хромосомам [10], поэтому стандартное цитогенетическое исследование (анализ кариотипа) должно быть предложено всем мужчинам с бесплодием неясного генеза, а также в рамках генетического обследования на донорство гамет. Хромосомные аномалии могут быть обусловлены численными и/или структурными мутациями хромосом, затрагивая аутосомы и/или половые хромосомы.

Генетическими причинами нарушения сперматогенеза у мужчин часто являются анеуплоидии половых хромосом, такие как синдром Клайнфельтера (СК), дисомия по Y-хромосоме (47,XY), смешанная дисгенезия гонад (например, при мозаицизме 45,X/46,XY) и 46,XX-тестикулярная форма НФП или синдром де ля Шапеля (46,XX-мужчина) и другие аномалии половых хромосом [2, 5, 11]. Многие численные, структурные и микроструктурные аномалии в системе половых хромосом (гоносом) часто связаны с НФП, задержкой полового развития, гипогонадизмом, бесплодием или снижением фертильности.

Синдром Клайнфельтера является самой распространенной генетической причиной НОА (10–12% случаев). Для 80–90% мужчин с СК характерен кариотип 47,XXY, тогда

Таблица 2. Генетические нарушения, связанные с ними клинические состояния и их влияние на репродуктивную систему и фертильность
 Table 2. Genetic disorders, associated clinical conditions and their effect on the reproductive system and fertility

Генетические нарушения	Тип изменения генома	Влияние на развитие репродуктивной системы	Влияние на репродуктивную функцию/фертильность
Хромосомные аномалии	Регулярные (немозаичные) анеуплоидии по половым хромосомам (гоносомам)	Синдромы, обусловленные анеуплоидией по гоносомам	Многие формы приводят к НФП, нарушению развития и функции репродуктивной системы, бесплодию
	Мозаицизм по половым хромосомам	Эффект варьирующ (в зависимости от выраженности мозаицизма) от синдромальных форм до нормальной фертильности	
	Несбалансированные аномалии половых хромосом	Гоносомные НФП, нарушение дифференцировки гонад, гипогонадизм, задержка полового созревания	Нарушение гаметогенеза (вплоть до полного его угнетения). В редких случаях возможно сохранение фертильности
	Сбалансированные аномалии хромосом (робертсоновские и сбалансированные реципрокные транслокации, инверсии, малые сверхчисленные маркеры и др.)	Несиндромальные генетические изменения. Не вызывают аномалии формирования пола и развития половой системы (за редким исключением)	Эффект варьирующ от его отсутствия до выраженного нарушения гаметогенеза (вплоть до азооспермии) и фертильности по типу бесплодия или привычного невынашивания беременности
Патогенные мутации/варианты, CNV	Генные мутации/варианты. CNV	Различные формы НФП, гипогонадизм, аномалии развития органов половой системы	Эффект варьирующ от его отсутствия до выраженного нарушения. Влияние зависит от типа наследования и тяжести генного варианта, для CNV – от типа (делеция или дупликация), размера, положения, наличия мозаицизма

как 10–20% имеют мозаичные формы СК (47,XXY/46,XY) либо наличие трех и более X-хромосом в кариотипе (48,XXX; 49,XXXXY и др.) [8, 10–12]. Для мужчин с СК характерны гипергонадотропный гипогонадизм, евнухоидное телосложение с высоким ростом, гинекомастия, снижение либидо, первичное бесплодие вследствие НОА или олигозооспермии тяжелой степени [12, 13]. При биопсии яичка у пациентов с СК выявляют гиалинизацию и фиброз извитых семенных канальцев, отсутствие в них герминативного эпителия – синдром «только клетки Сертоли». Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)/интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (intracytoplasmic sperm injection – ICSI) с использованием сперматозоидов из эякулята или из биоптата тестикул методом микро-ТЕЗЕ позволяет у 50% молодых пациентов с СК решить проблему деторождения.

Дисомия Y-хромосомы (47,XYY) встречается у 0,1% мужчин из общей популяции [10]. У большинства пациентов данный кариотип является «случайной находкой», при этом они обычно не имеют фенотипических особенностей и имеют нормальный уровень гонадотропных и половых гормонов. Репродуктивная функция у них обычно не нарушена, поскольку дополнительная Y-хромосома часто теряется в незрелых половых клетках до их вступления в мейоз или в ходе мейоза [14]. У мужчин с дисомией Y часть сперматозоидов на стадии пахитены содержат тривалент XYY и могут вступать в мейоз с образованием спермиев с кариотипом 24,XX и 24,XY, что приводит к повышению частоты анеуплоидии и снижению фертильности, наблюдающейся у некоторых пациентов [10, 14].

Синдром де ля Шапеля или 46,XX-тестикулярная форма НФП (синдром «46,XX-мужчина») обнаруживают с частотой примерно 1 на 20 тыс. мужчин в общей популяции [10]. У всех пациентов с данной формой НФП отмечают первичное бесплодие, необструктивную форму азооспермии или криптозооспермию вследствие тяжелого нарушения сперматогенеза, гипергонадотропный гипогонадизм, гипоплазию тестикул и сниженный уровень тестостерона, поэтому они схожи с пациентами с СК [13]. Кроме того, у пациентов часто встречаются крипторхизм, гипоспадия, микропенис. У 90% пациентов с синдромом «46,XX-мужчина» причиной развития данной формы НФП является субмикроскопическая транслокация фрагмента короткого плеча Y-хромосомы, несущего ген SRY, на X-хромосому, реже на другую хромосому [10, 11]. У SRY-негативных па-

циентов обнаруживают другие генетические нарушения (например, дупликацию гена SOX9, мутации в локусах SOX3, WNT4, FOXL2). Эти генетические нарушения приводят к дифференцировке тестикул и развитию половой системы по мужскому типу (XX-инверсии пола). Однако вследствие отсутствия других генов Y-хромосомы, в частности генов локуса AZF (azoospermia factor, фактора азооспермии), у пациентов с XX-инверсией пола обнаруживают тяжелое угнетение сперматогенеза на ранних стадиях (Сертоли-клеточный синдром). Так как получение гамет, пригодных для процедуры ЭКО/ICSI, у пациентов с синдромом «46,XX-мужчина» невозможно даже с помощью биопсии тестикул, им рекомендовано использование донорских сперматозоидов.

Гипогонадотропный гипогонадизм

Врожденные дефекты гипоталамуса и гипофиза приводят к снижению продукции гонадотропин-рилизинг-гормона. Отсутствие/снижение гонадотропин-рилизинг-гормона вызывает нарушение секреции гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов), что приводит к снижению синтеза половых стероидов, гипогонадизму и бесплодию. Гипогонадотропный гипогонадизм представляет собой группу генетически гетерогенных заболеваний, которые встречаются примерно у 1 на 8 тыс. мужчин. Для пациентов мужского пола с гипогонадотропным гипогонадизмом характерны задержка или отсутствие полового созревания, евнухоидный тип телосложения, недостаточное андрогензависимое оволосение, гинекомастия, крипторхизм, микропенис, выраженная гипоплазия тестикул (объем менее 5 мл), а также нарушение сперматогенеза вплоть до азооспермии или олигозооспермии тяжелой степени [15]. Выявлено более 30 генов, патогенные варианты в которых приводят к врожденному гипогонадотропному гипогонадизму (гены KAL1, FGFR, PROK2, GNRHR, KISS1R, TACR3 и др.) [15, 16]. Типы наследования данных состояний различные: моногенное заболевание с X-сцепленным (синдром Кальмана), аутомно-рецессивным или доминантным типом наследования диагностируют у 85% пациентов, дигенные и олигогенные варианты – у 15% пациентов. У большинства мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом эндокринные нарушения успешно корректируются, поэтому многие пациенты имеют благоприятный репродуктивный прогноз.

Таблица 3. Делеции регионов AZF и их характеристика Table 3. Deletions of AZF regions and their characteristics			
Тип делеции/утраченный регион	Форма патозооспермии	Гистологическая картина нарушения сперматогенеза	Возможность получения сперматозоидов для ЭКО/ICSI
AZFa	Азооспермия	Сертоли-клеточный синдром	Нет
AZFb	Азооспермия/олигозооспермия тяжелой степени	Блок сперматогенеза в профазе I мейоза	В редких случаях
AZFb+c	Азооспермия	Сертоли-клеточный синдром или блок сперматогенеза в профазе I мейоза	Нет
AZFa+b+c	Азооспермия	Сертоли-клеточный синдром	Нет
AZFc	Азооспермия/олигозооспермия тяжелой степени	Различная гистологическая картина нарушения сперматогенеза (Сертоли-клеточный синдром, блок сперматогенеза в профазе I мейоза, гипосперматогенез)	Возможно в зависимости от тяжести нарушения сперматогенеза, в среднем 50–60%

При соответствующем гормональном лечении возможно восстановление их фертильности, также возможно решение проблемы бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий [17].

Структурные аномалии хромосом

Частота структурных хромосомных аномалий у мужчин с бесплодием составляет в среднем 1–2% [10]. Хромосомные мутации разделяют на несбалансированные (с потерей или наличием дополнительного генетического материала) и сбалансированные (без хромосомного дисбаланса). К последним относят реципрокные и робертсоновские транслокации, инверсии хромосом. Реципрокные транслокации возникают вследствие обмена генетическим материалом между двумя, реже – большим количеством хромосом. Наиболее частыми сбалансированными аномалиями аутосом у мужчин с нарушением репродукции являются робертсоновские транслокации (0,9%), которые образуются в результате центрального слияния акроцентрических хромосом (хромосомы 13, 14, 15, 21 и 22), что приводит к потере их коротких плеч с образованием одной метацентрической хромосомы [10]. Самыми частыми робертсоновскими транслокациями являются транслокации $rob(13;14)(q10;q10)$ и $rob(14;21)(q10;q10)$ [10]. Почти все носители сбалансированных перестроек хромосом имеют нормальный фенотип, но часто у них обнаруживают повышенный уровень несбалансированных гамет из-за ошибки мейотической сегрегации, что может приводить к невынашиванию беременности вследствие несбалансированных кариотипов у эмбрионов, развитию множественных врожденных пороков развития у плода [9, 10].

Микроделеции Y хромосомы

Микроделеции Y-хромосомы являются одной из частых генетических причин мужского бесплодия, связанного с выраженным нарушением сперматогенеза [2, 5, 8, 11, 18, 19]. У пациентов с НОА и олигозооспермией тяжелой степени они занимают второе место в структуре генетических причин бесплодия (на первом месте – СК). Микроделеции длинного плеча Y-хромосомы и (встречающиеся реже) несбалансированные структурные аномалии половых хромосом с утратой части или всего локуса Yq11.2 (например, терминальные делеции Yq, кольцевые, изодисцентрические хромосомы Y) приводят к потере части или всех генов локуса AZF [19]. В данном локусе выделены 3 региона – AZFa, AZFb и AZFc, в которых располагаются гены, контролируемые сперматогенез. Возможны разные типы делеций, целиком или частично захватывающие AZF-регионы. Их локализация и размер определяют тип делеции и, в значительной мере, тип нарушения сперматогенеза (табл. 3).

Наиболее частыми являются делеции в регионе AZFc, которые составляют в среднем 70–75% всех клинически значимых микроделеций длинного плеча Y-хромосомы

[18, 19]. Полные делеции региона AZFc являются клинически значимыми и характеризуются выраженным нарушением сперматогенеза, приводя к азооспермии или олигозооспермии тяжелой степени. У 60–80% пациентов с данными делециями возможно получение сперматозоидов, пригодных для процедуры ЭКО/ICSI. Только в очень редких случаях у пациентов с делециями AZFb удается обнаружить олигозооспермию тяжелой степени. У пациентов с азооспермией, имеющих другие типы полных AZF-делеций, невозможно получить сперматозоиды, пригодные для ЭКО, в том числе с помощью биопсии тестикул. В отличие от полных делеций региона AZFc, его частичные делеции и дубликации зачастую представляют собой микроструктурные полиморфизмы, не являющиеся причиной мужского бесплодия, но некоторые из них являются генетическим фактором снижения фертильности [19]. Тестирование на наличие микроделеций Y-хромосомы широко используется в практике медико-генетического обследования мужчин с бесплодием. Его необходимо рекомендовать пациентам с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени.

Микроструктурные перестройки аутосом, X-хромосомы. Генные варианты, связанные с мужским бесплодием

В последние годы использование молекулярных методов анализа генома, таких как сравнительная геномная гибридизация, олигонуклеотидные молекулярные чипы, олигонуклеотидные микрочипы и технологии массового параллельного секвенирования или секвенирования нового поколения, анализ полногеномных ассоциаций и экспрессии генов, позволили идентифицировать множество вариаций числа копий (CNV) аутосом и половых хромосом, которые связаны с мужским бесплодием [2, 5–7, 11]. У мужчин с синдромом «только клетки Сертоли» и пациентов с блоком сперматогенеза неясного генеза обнаружены CNV, затрагивающие аутосомные и X-сцепленные гены *EPHA3*, *ANKS1A*, *AMKS1B*, *PLEC*, *PRMT7*, *TEX11* и др. [6]. Причиной несиндромальной НОА и олигозооспермии тяжелой степени могут являться CNV и патогенные варианты во множестве генов, контролирурующих сперматогенез (*TEX15*, *SYCE1*, *SYCP3*, *SYCP2*, *TDRD9*, *MEIOB*, *KLHL10*, *NANOS1*, *SPINK2*, *SPATA17*, *ZMYND15*, *TAF4B*, *TEX14*, *TEX11*, *USP9Y*, *SOHLH1*, *USP26*, *MAGEB4* и др.) [2, 7].

Муковисцидоз и синдром CBAVD

Обструктивная и необструктивная форма азооспермии могут быть вызваны разными внешними причинами (травмы, инфекции, вазэктомия) или генетическими факторами. Среди генных факторов, связанных с азооспермией, наиболее частыми являются мутации/варианты гена *CFTR* [20]. Они могут вызывать муковисцидоз (МВ) и синдром CBAVD (*congenital bilateral aplasia of vas deferens*),

приводя к двусторонней аплазии и непроходимости семявыносящих протоков. МВ – одно из наиболее частых моногенных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, частота которого в Российской Федерации в среднем составляет 1 на 10 тыс. населения. МВ характеризуется прогрессирующим течением и поражением органов дыхательной и пищеварительной системы. У более чем 95% мужчин с МВ и у всех пациентов с синдромом СВАВД отмечают бесплодие вследствие обструктивной азооспермии. У 88% мужчин с МВ отмечают двустороннюю обструкцию семявыносящих путей на уровне эпидидимиса и/или семявыносящих протоков (*vas deferens*), аплазию семенных пузырьков [21]. Характерными сперматологическими признаками этих нарушений являются азооспермия, олигоспермия, рН < 7,0 и низкий уровень фруктозы и α -гликозидазы в эякуляте [22]. Для решения проблемы деторождения мужчинам с МВ и синдромом СВАВД необходимо выполнение биопсии тестикул (которая эффективна в 85–90% случаев) с последующим проведением процедуры ЭКО/ICSI. Перед проведением программ вспомогательных репродуктивных технологий данным пациентам и их супругам необходимо пройти медико-генетическое обследование и консультирование, в случае выявления патогенных вариантов гена *CFTR* у супруги данным парам необходимо проведение преимплантационного генетического тестирования эмбрионов на МВ [23].

Синдромальная астено-/тератозооспермия

Тяжелые формы астено-/тератозооспермии могут быть вызваны генетическими факторами. Они могут быть связаны с качественными изменениями сперматозоидов, такими как тотальное или субтотальное отсутствие морфологически нормальных и/или прогрессивно подвижных сперматозоидов, их мономорфная атипия (например, глобулозооспермия), ультраструктурные дефекты гамет, высокая частота фрагментации ДНК, синдром «незрелого» хроматина и других аномалий. К синдромальной астено-/тератозооспермии относятся макрозооспермия, глобулозооспермия, множественные морфологические аномалии жгутиков (ММАЖ), первичная цилиарная дискинезия [24, 25].

Макрозооспермия характеризуется наличием сперматозоидов с крупной головкой. Встречается данная патология менее чем у 1% мужчин в общей популяции и обусловлена гомозиготными мутациями гена *AURKC* (локус 19q13.43) [26, 27]. Этот ген необходим для правильной сегрегации и цитокинеза хромосом во время мейоза. Для сперматозоидов мужчин с макрозооспермией характерно наличие не одного, а нескольких наборов хромосом, чаще всего 4n, что обуславливает более крупные размеры ядра и головки сперматозоида, а также наличие четырех жгутиков вместо одного. Эмбрионы, полученные при оплодотворении яйцеклеток такими аномальными сперматозоидами, являются анеуплоидными, поэтому данным пациентам необходимо рекомендовать использование преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии или использование донорских сперматозоидов [26].

Глобулозооспермия – редкая генетическая форма тератозооспермии (менее 0,1% мужчин с бесплодием), при которой все сперматозоиды имеют округлую головку с отсутствующей акросомой, что приводит к нарушению пенетрационной способности сперматозоидов [24, 25]. Описано два гена, патогенные варианты в которых приводят к тотальной глобулозооспермии. Дефекты гена *DPY19L2* обуславливают 60–80% причин глобулозооспермии [28]. Продукт гена *DPY19L2* необходим для удлинения головки сперматозоида и формирования акросомы в процессе спермиогенеза. *SPATA16* (локус 3q26.31) участвует в процессе биогенеза акросомы и сегрегации хромосом в мейозе (некоторые сперматозоиды имеют диплоидный набор хро-

мосом, что проявляется наличием сперматозоидов с двумя головками и жгутиками). При гомозиготных патогенных вариантах в генах *SPATA16* и *DPY19L2* описана высокая частота анеуплоидий, что требует решения проблемы деторождения с помощью проведения ЭКО/ICSI с преимплантационным генетическим тестированием на анеуплоидии.

Первичная цилиарная дискинезия – гетерогенное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся хроническим синуситом, рецидивирующими бронхолегочными инфекциями, обратным расположением внутренних органов (*situs viscerum inversa*) и тотальной астенозооспермией вследствие аномалии строения и функции жгутиков и ресничек (синдром Картагенера). Такие ультраструктурные аномалии сперматозоидов, как отсутствие динеиновых ручек, центрального дуплета, дезорганизация аксономы или наличие добавочных микротрубочек, можно выявить с помощью электронной микроскопии сперматозоидов [24]. Вследствие выраженной гетерогенности и наличия в геноме более 60 генов, связанных с развитием первичной цилиарной дискинезии, для диагностики ее генетических причин требуется проведение секвенирования экзона, при необходимости дополненное таргетным анализом ответственных генов.

У мужчин с ММАЖ отмечают первичное бесплодие, обусловленное стойкой выраженной астенозооспермией. При ММАЖ обнаруживают аномалии строения жгутиков сперматозоидов, при этом жгутики могут иметь кольцевидную форму, быть изогнутыми, короткими или отсутствовать. Данная форма патозооспермии является генетически гетерогенным нарушением, 25% случаев ММАЖ обусловлены патогенными вариантами гена *DNAH1*, в остальных случаях обнаружены мутации в других генах, в том числе описаны биаллельные патогенные варианты данной патозооспермии [29].

Заключение

Генетические факторы являются частой причиной аномалий формирования пола и тяжелых форм бесплодия. В мультифакторной патологии репродукции они играют роль предрасполагающих факторов к нарушению фертильности, определяют генетический фон репродуктивного здоровья. Несмотря на значимость генетических факторов в репродукции, медико-генетическое обследование пациентов с проблемами деторождения остается недостаточным. Зачастую назначение генетических исследований выполняется не врачами-генетиками и не по показаниям, не проводится квалифицированное медико-генетическое консультирование. Медико-генетическое обследование и консультирование должны быть проведены не на поздних этапах обследования пациентов, как «исключающие генетический фактор», а быть неотъемлемой частью комплексного клинического обследования пациентов и супружеских пар с нарушением репродукции.

В настоящее время использование геномных технологий только входит в практику обследования пациентов и супружеских пар с нарушением репродукции. Перспективы их широкого применения несомненны, особенно у пациентов с НФП, нарушениями развития органов половой системы, гипогонадизмом, нарушением гаметогенеза, тяжелыми формами бесплодия и привычным невынашиванием. Внедрение новых генетических знаний о природе генетически обусловленных нарушений репродукции позволит повысить эффективность диагностики, лечения, тактики решения проблем репродукции и профилактики генетических заболеваний. Учитывая высокую частоту генетических нарушений, особенно у мужчин с тяжелыми формами нарушений репродукции, всем пациентам с бесплодием необходимо рекомендовать медико-генетическое обследование и консультирование. Это позволяет вы-

являть генетические причины, точнее определять тактику и методы лечения/решения проблемы деторождения, оценить возможность получения гамет, пригодных для оплодотворения, оценить риск передачи генетических нарушений потомству, планировать мероприятия по их дородовой профилактике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Литература/References

- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM et al. Male reproductive disorders and fertility trends: Influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev* 2016; 96 (1): 55–97.
- Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol* 2018; 15: 369–84.
- Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. Пер. с англ. Н.П. Макарова, науч. ред. Л.Ф. Курило. 5-е изд. М.: Капитал Принт, 2012.
[WHO guidelines for the study and treatment of human ejaculate. Transl. from English N.P. Makarova, scientific ed. L.F. Kurilo. 5th ed. Moscow: Capital Print, 2012 (in Russian).]
- Андреева М.В., Хаят С.Ш., Сорокина Т.М. и др. Формы патозооспермии у мужчин с бесплодием в браке и/или с нарушениями репродуктивной системы. *Андрология и генитальная хирургия*. 2017; 18 (2): 33–8.
[Andreeva M.V., Khaia S.Sh., Sorokina T.M. et al. Types of pathozoospermia in men with infertility in marriage and/or disorders of reproductive system. *Andrology and Genital Surgery*. 2017; 18 (2): 33–8 (in Russian).]
- Черных В.Б., Яманди Т.А., Сафина Н.Ю. Новые молекулярные технологии в диагностике генетических причин мужского бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия*. 2017; 18 (1): 10–22.
[Chernykh V.B., Yamandi T.A., Safina N.Iu. New molecular technologies in genetic diagnosis of male infertility. *Andrology and Genital Surgery*. 2017; 18 (1): 10–22 (in Russian).]
- Tuttelmann F, Simoni M et al. Copy number variants in patients with severe oligozoospermia and Sertoli-cell-only syndrome. *PLoS One* 2011; 6 (4): e19426.
- Соловова О.А., Черных В.Б. Гены несиндромальных форм азооспермии и олигозооспермии тяжелой степени. *Андрология и генитальная хирургия*. 2019; 20 (2): 16–28.
[Solovova O.A., Chernykh V.B. Genetic causes of nonsyndromic forms of azoospermia and severe oligozoospermia in infertility men. *Andrology and Genital Surgery*. 2019; 20 (2): 16–28 (in Russian).]
- Сафина Н.Ю., Яманди Т.А., Черных В.Б. и др. Генетические факторы мужского бесплодия, их сочетания и спермиологическая характеристика мужчин с нарушением фертильности. *Андрология и генитальная хирургия*. 2018; 19 (2): 40–51.
[Safina N.Iu., Yamandi T.A., Chernykh V.B. et al. Genetic factors of male infertility, their combinations and the spermatological characteristics of men with fertility failures. *Andrology and Genital Surgery*. 2018; 19 (2): 40–51 (in Russian).]
- Olszewska M, Barciszewska MZ, Fraczek M et al. Global methylation status of sperm DNA in carriers of chromosome structural aberrations. *Asian J Androl* 2017; 19 (1): 117–24.
- McKinlay Gardner RJ, Amor DJ. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling (5 ed.). Oxford University Press, 2018.
- Черных В.Б. Гомозомные аномалии и CNV, и их диагностика. *Мед. генетика*. 2018; 17 (10): 8–14.
[Chernykh V.B. Sex chromosomes abnormalities and CNVs, and their diagnosis. *Medical Genetics*. 2018; 17 (10): 8–14 (in Russian).]
- Bonomi M, Rochira V, Pasquali D et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 123–34.
- Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J et al. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3458–65.
- Wong EC, Ferguson KA, Chow V, Ma S. Sperm aneuploidy and meiotic sex chromosome configurations in an infertile XYY male. *Hum Reprod* 2007; 23 (2): 374–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Черных Вячеслав Борисович – д-р мед. наук, врач-генетик, зав. лаб. генетики нарушений репродукции ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова», доц. каф. молекулярной и клеточной генетики медико-биологического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: chernykh@med-gen.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2719-5031>

Соловова Ольга Александровна – врач-генетик ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», аспирант ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-4731>

- Maione L, Dwyer AA, Francou B et al. Genetics in endocrinology: Genetic counseling for congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: new challenges in the era of oligogenism and next-generation sequencing. *Eur J Endocrinol* 2018; 178 (3): R55–R80.
- Alkelai A, Olender T, Dode C et al. Next-generation sequencing of patients with congenital anosmia. *Eur J Hum Genet* 2017; 25 (12): 1377–87.
- Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism – pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrin* 2015; 11: 547–64.
- Черных В.Б., Руднева С.А., Сорокина Т.М. и др. Характеристика состояния сперматогенеза у мужчин с бесплодием, имеющих различные типы делеций AZFc-региона. *Андрология и генитальная хирургия*. 2014; 15 (2): 48–57.
[Chernykh V.B., Rudneva S.A., Sorokina T.M. et al. Characteristics of spermatogenesis in infertile men with the AZFc region deletions. *Andrology and Genital Surgery*. 2014; 15 (2): 48–57 (in Russian).]
- Черных В.Б. AZF делеции – частая генетическая причина бесплодия у мужчин: современное состояние исследований. *Проблемы репродукции*. 2009; 15 (1): 10–5.
[Chernykh V.B. AZF deletions are common genetic cause of male infertility: current state of research. *Problemy reproduksii*. 2009; 15 (1): 10–5 (in Russian).]
- Черных В.Б., Степанова А.А., Бескоровайная Т.С. и др. Частота и спектр мутаций и IVS8T-полиморфизма гена CFTR среди российских мужчин с бесплодием. *Генетика*. 2010; 46 (6): 844–52.
[Chernykh V.B., Stepanova A.A., Beskorovainia T.S. et al. The frequency and spectrum of mutations and the IVS8-T polymorphism of the CFTR gene in Russian infertile men. *Genetika*. 2010; 46 (6): 844–52 (in Russian).]
- Репина С.А., Красовский С.А., Роживанов Р.В. и др. Андрологическое обследование пациентов с легочной и смешанной формами муковисцидоза. *Андрология и генитальная хирургия*. 2018; 19 (2): 31–9.
[Repina S.A., Krasovskii S.A., Rozhivanov R.V. et al. Andrology examination of patients with pancreatic-sufficient and pancreatic-insufficient Cystic Fibrosis. *Andrology and Genital Surgery*. 2018; 19 (2): 31–9 (in Russian).]
- Штаут М.И., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф. и др. Сравнительный анализ результатов спермиологического исследования у пациентов с азооспермией, вызванной муковисцидозом и синдромом врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков. *Андрология и генитальная хирургия*. 2019; 20 (1): 82–90.
[Shtaut M.I., Sorokina T.M., Kurilo L.F. et al. Comparative analysis of the results semen examination in patients with azoospermia caused by cystic fibrosis and congenital bilateral aplasia of vas deferens syndrome. *Andrology and Genital Surgery*. 2019; 20 (1): 82–90 (in Russian).]
- Репина С.А., Красовский С.А., Шмарина Г.В. и др. Состояние репродуктивной системы и алгоритм решения вопроса деторождения у мужчин с муковисцидозом. *Альманах клинической медицины*. 2019; 47 (1): 26–37.
[Repina S.A., Krasovskii S.A., Shmarina G.V. et al. Reproductive system status and the algorithm to solve fertility issues in men with cystic fibrosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019; 47 (1): 26–37 (in Russian).]
- Брагина Е.Е., Сорокина Т.М., Ариффулин Е.А., Курило Л.Ф. Генетически обусловленные формы патозооспермии. Обзор литературы и результаты исследований. *Андрология и генитальная хирургия*. 2015; 16 (3): 29–39.
[Bragina E.E., Sorokina T.M., Arifulin E.A., Kurilo L.F. Genetically determined pathozoospermia. Literature review and research results. *Andrology and Genital Surgery*. 2015; 16 (3): 29–39 (in Russian).]
- Coutton C, Escoffier J, Martinez G et al. Teratozoospermia: spotlight on the main genetic actors in the human. *Hum Reprod Update* 2015; 21 (4): 455–85.
- De Braekeleer M, Nguyen MH, Morel F, Perrin A. Genetic aspects of monomorphic teratozoospermia: a review. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32 (4): 615–23.
- Ben Khelifa M, Zouari R, Harbuz R et al. A new AURKC mutation causing macrozoospermia: implications for human spermatogenesis and clinical diagnosis. *Mol Hum Reprod* 2011; 17 (12): 762–8.
- Ghèdir H, Braham A, Viville S et al. Comparison of sperm morphology and nuclear sperm quality in SPATA16- and DPY19L2-mutated globozoospermic patients. *Andrologia* 2019; 51 (6): e13277.
- Tang S, Wang X, Li W et al. Biallelic mutations in CFAP43 and CFAP44 cause male infertility with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella. *Am J Hum Genet* 2017; 100 (6): 854–64.
- Черных В.Б. Ген муковисцидоза и нарушение фертильности у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия*. 2010; 4: 23–31.
[Chernykh V.B. Cystic Fibrosis gene and male infertility. *Andrology and Genital Surgery*. 2010; 4: 23–31 (in Russian).]

Vyacheslav B. Chernykh – D. Sci. (Med.), Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: chernykh@med-gen.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2719-5031>

Olga A. Solovova – geneticist, Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Bochkov Research Centre for Medical Genetics. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-4731>

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2019

Некоторые аспекты психопатологии сексуальных дисфункций

Н.Д. Кибрик[✉], М.И. Ягубов, И.Ю. Кан

ФГБУ Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]dok-kibrik@mail.ru

Аннотация

В статье описаны особенности психической патологии, встречающиеся у лиц с различными сексуальными дисфункциями, которые нередко не распознаются врачами смежных специальностей в связи с тем, что чаще всего они представлены неотчетливо выраженными аффективными и соматоформными расстройствами в виде соматизированных, субдепрессивных и астенических нарушений. Представлен анализ современных литературных данных по этой проблеме. Описаны принципы и тактика лечебно-реабилитационных мероприятий данного контингента больных.

Ключевые слова: сексуальные дисфункции, связь психической и сексуальной патологии, аффективные и соматоформные расстройства, терапия. Для цитирования: Кибрик Н.Д., Ягубов М.И., Кан И.Ю. Некоторые аспекты психопатологии сексуальных дисфункций. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 25–27. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190434

Lecture

Some aspects of sexual dysfunctions mental pathology

Nikolai D. Kibrik[✉], Mikhail I. Yagubov, Igor Yu. Kan

Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

[✉]dok-kibrik@mail.ru

Abstract

The article describes special aspects of mental pathology that occur in patients with various sexual dysfunctions. They are often not recognized by medical practitioners of related specializations as they are presented by indistinct affective and somatoform disorders such as somatized, subdepressive and asthenic disorders. Analysis of modern literature data on this problem is presented. Principles and tactics of treatment and rehabilitation procedures are described.

Key words: sexual dysfunction, correlation between mental and sexual pathologies, affective and somatoform disorders, therapy.

For citation: Kibrik N.D., Yagubov M.I., Kan I.Yu. Some aspects of sexual dysfunctions mental pathology. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 25–27. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190434

Многофакторность формирования сексуальной патологии, полиморфность ее клинической картины требует привлечения врачей различных специальностей. Высокая коморбидность психических и соматических расстройств являются частыми, но не специфическими признаками половых дисфункций. Феноменологически многие проявления вегетоневрозов, нейроциркуляторная дистония с вегетоневрологическими кризами, практически не отличимы от соматической тревоги и, в частности, от симптоматики панических атак [1]. Общепринятым является психосоматический характер синдрома раздраженного кишечника, и даже исключение тяжелого органического заболевания не означает, что в генезе подобных расстройств не участвуют физические факторы [2].

Одной из причин обращения пациентов с сексуальными дисфункциями являются своеобразные жалобы на тягостные ощущения в половых органах, которые в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра [3] следует отнести к соматоформным расстройствам. Даже в случае выявления соматических (чаще урологических) отклонений их наличие не объясняет субъективной тяжести, обширности, вариабельности и упорства жалоб на боли и сексуальные расстройства [4, 5]. Диагностические сложности и отсутствие своевременного адекватного лечения способствуют их затяжному течению, что приводит к супружеской дисгармонии, распаду семьи и антивитагальному поведению.

При этом пациенты чаще всего посещают врачей общей практики, урологов, гинекологов, эндокринологов, терапевтов, ищут помощи у представителей нетрадиционной медицины. По данным опроса, поддержанного Итальянской андрологической ассоциацией (ASS.A.I.) [6], целью которого являлось документирование половых нарушений у большой группы пациентов, посещавших врачей общей практики по общим проблемам со здоровьем, сексуальные расстройства были выявлены у 33,0%, причем их

частота увеличивалась с возрастом как у мужчин, так и у женщин.

В отечественном руководстве [7] авторы, обращая внимание на то, что сексуальные дисфункции проявляются в том числе комбинацией нарушений эрекции, эякуляции, оргазма и либидо, подчеркивают, что причиной расстройств полового влечения в большинстве случаев являются различные психопатологические состояния. Несмотря на то что в качестве основных причин эректильной дисфункции в представленном руководстве рассматриваются органические факторы (по данным авторов, в связи с усовершенствованием методов диагностики примерно в 80% случаев), в схеме стандартов лечения эректильной дисфункции 1-ю линию терапии открывает психотерапия. Также на 1-й линии терапии предлагается установить хорошие межличностные отношения с половой партнершей в том случае, если они были нарушены. Авторы подчеркивают важнейшую роль принципа парности, который необходимо учитывать при терапии половых расстройств. В предложенной рабочей классификации преждевременной эякуляции в качестве первой этиологической формы выведена психогенная, а в качестве третьей – комбинированная (сочетание психогенных и органических причин). По мнению авторов, при преждевременной эякуляции жалобы больного и результаты опроса нередко являются единственными или основными данными, обосновывающими диагноз. В случае отсутствия заболеваний органов мочеполовой и эндокринной систем предполагается проведение углубленного неврологического и психологического обследования и назначение соответствующего лечения, если изменения выявлены. В остальных случаях предлагается расценивать преждевременную эякуляцию как идиопатическую и применять симптоматическую терапию. Для коррекции психосексуальных нарушений применяется психотерапия и секс-терапия.

О важности учета мультидисциплинарности сексуального расстройства и особенно психопатологических аспек-

тов упоминают [8], подчеркивая многофакторность и распространенность, в частности, мужской эректильной дисфункции, а также наличие у большинства пациентов симптомов депрессии и тревоги, связанных с сексуальной активностью, которые, по мнению авторов, влияют на сексуальный опыт партнеров и качество жизни пары.

К сожалению, взвешенный и комплексный подход к лечению половых расстройств периодически нарушается гипертрофированным поиском панацеи. Преувеличением, по нашему мнению, являются рассуждения о том, что «появление в 1998 г. синей пиллюли Sildenafil принесло большое облегчение как пациенту, так и врачу, сигнализируя о начале великой эры медицинской терапии в области сексуальной медицины» [9]. Несмотря на достаточно широкую распространенность среди врачей акцентирования внимания на применении препаратов ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в качестве основного метода терапии, в настоящее время специалисты чаще стали отмечать роль психогенных факторов на возникновение эректильной дисфункции, эякуляторных и оргазмических расстройств, в том числе у молодых людей [10].

По нашим данным [11, 12], хотя среди жалоб, предъявляемых пациентами, преобладают расстройства эрекции и эякуляции, более детальное обследование выявляет расстройства полового влечения не менее чем в 25–30% случаев. На момент обращения актуальной является сексуальная тематика, пациенты связывают свои жалобы с «нарушением функционирования гениталий». Однако, несмотря на своеобразие жалоб на половые дисфункции, причиной расстройства полового влечения оказываются не отчетливо выраженные аффективные нарушения, которые представлены в виде соматизированных, субдепрессивных и астенических нарушений, часто нераспознаваемых на урологическом приеме. На фоне подобной клинической картины пациентам назначают различные гормональные средства, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, интракавернозные инъекции, противовоспалительные препараты, биологически активные добавки, витамины, которые оказываются неэффективными.

На прием к сексологу нередко пациенты с половыми расстройствами направляются урологами после обследования и даже в некоторых случаях безуспешного лечения. Как правило, после посещения урологов больные не были категоричны в отрицании роли психогенных факторов в формировании у них сексуальной патологии.

Лечебно-реабилитационные мероприятия в отношении данного контингента включают три этапа и носят комплексный характер. Терапевтическая тактика строится с учетом определяющей роли психической патологии и выявленных в ходе исследования факторов, участвующих в ее формировании. В связи с этим на первом этапе терапии основной акцент делается на психофармакотерапии и психотерапии. Последовательность и объем этих мероприятий зависят от характера психической патологии. При выборе психотропных средств учитываются патогенез и клинические проявления психических расстройств [13]. Из антипсихотиков чаще всего назначаются тиоридазин, сульпирид, амисульпирид, трифлуоперазин, алимемазин, перициазин, а из антидепрессантов тразодон, миансерин, пипофезин, кломипрамин. Для предупреждения отрицательного их действия на половую функцию препараты назначаются в малых и средних терапевтических дозах и по возможности выбираются те, которые не имеют или оказывают минимальное побочное действие на сексуальную активность.

Психотерапевтическая работа с больными начинается с момента первого посещения, продолжается на всех этапах лечебно-реабилитационных мероприятий и основывается на различных методах психотерапевтического воздействия (рациональной с элементами когнитивной и поведенческой терапии, релаксационной и суггестивной). На

первом этапе обосновывается целесообразность приема психотропных средств как необходимого звена в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий. Факт неэффективного лечения ранее у врачей других специальностей используется для убеждения пациента в наличии психической патологии и необходимости ее коррекции. Так как межличностные конфликты между супругами предшествуют во многих случаях развитию сексуальных дисфункций или развиваются вслед за возникшими сексуальными проблемами, то точкой приложения психотерапевтических мероприятий являются и семейно-сексуальные отношения. Любые нарушения партнерских отношений могут негативно влиять на сексуальное функционирование индивида. Для решения проблем межличностного взаимодействия с партнером применяются приемы и техники семейной психотерапии. Применение данных психотехник направлено на улучшение взаимной адаптации супружеской пары. Для выполнения этой задачи определяются основные поведенческие паттерны, приводящие к усилению негативных тенденций во взаимоотношениях супругов. Их определение помогает выработать и закрепить на практике более продуктивные формы общения друг с другом; повысить уровень коммуникации между партнерами, что способствует их переходу от конфронтации к сотрудничеству, а также росту взаимопонимания и доверия, открытости в выражении собственных чувств и желаний по отношению друг к другу. Работа с парой, проводимая параллельно с индивидуальной психотерапией, создает очевидные предпосылки для более гармоничного сексуального взаимодействия партнеров.

К концу первого этапа на фоне улучшения настроения, сна, повышения активности, редукции тревожной и соматовегетативной симптоматики возобновляются и учащаются спонтанные эрекции. На этом фоне появляется интерес к сексуальным отношениям. Улучшение настроения и повышение активности этими пациентами расценивается как положительный результат терапии. На втором этапе терапии по мере редукции психопатологической симптоматики у больных с положительной динамикой как психопатологической, так и сексопатологической симптоматики, дозировки препаратов постепенно снижаются. При значительном ослаблении психопатологической симптоматики в схему лечения добавляются средства, повышающие адаптивные возможности пациентов, с целью более полной редукции астенической симптоматики и усиления сексуальной активности. Препараты со стимулирующим, активизирующим и тонизирующим действием применяются в утреннее и дневное время (монокомпонентные: 10% спиртовая настойка женьшеня, 10% спиртовая настойка семян китайского лимонника, экстракт корня женьшеня, экстракт левзеи, 5% спиртовая настойка заманихи, 5% спиртовая настойка аралии, жидкий спиртовой экстракт пантокрина, жидкий экстракт элеутерококка, жидкий экстракт родиолы; поликомпонентные: Цыгапан, Геримакс). Могут рекомендоваться поликомпонентные витаминные препараты (с содержанием витаминов А, Е, С, Р, группы В).

Пациенты с положительной динамикой к концу второго этапа терапии на фоне месячного курса приема стимулирующих и тонизирующих средств и продолжающегося психотропного лечения отмечают дальнейшее улучшение состояния, проявляющееся в значительной редукции патологических ощущений и повышении сексуального влечения. На этом фоне учащается и улучшается качество как спонтанных, так и адекватных эрекций.

Третий этап лечебно-реабилитационных мероприятий направлен на сексуальную реадaptацию пары. С этой целью применяются методы рациональной терапии, включающие секс-терапевтические рекомендации с учетом индивидуальных особенностей пары. Анализ динамики клинической картины расстройств сексуального влечения по-

казывает, что в первую очередь редуцируется аффективная симптоматика. Уже на этом фоне появляется интерес к сексуальной активности с учащением спонтанных эрекций. Сексуальная предпримчивость повышается на втором этапе терапии и сопровождается дальнейшим улучшением психического состояния с нивелированием выраженности патологических ощущений. На начальных этапах психофармакотерапии у части больных может наблюдаться некоторое усугубление сексологической симптоматики в виде урежения и ухудшения эрекции и затруднения семяизвержения с последующим улучшением, начиная со 2–3-й недели лечения. После 1–2-й недели терапии больные отмечают улучшение сна, повышение настроения, активности и успокоение. Они начинают оптимистичнее оценивать возможность начала или возобновления половой жизни. На последующих этапах психофармакотерапии и терапии, активирующей сексуальную активность в сочетании с психотерапией, наряду с улучшением психического состояния улучшаются и показатели сексуальной активности. Возобновляются спонтанные эрекции, они возникают чаще и сильнее, даже у тех больных, у которых отмечалось их исчезновение в начале психофармакотерапии. За улучшением спонтанных эрекций следуют положительные изменения и в качестве адекватных эрекций.

Заключение

При диагностическом обследовании пациентов, обращающихся за сексологической помощью, необходимо учитывать роль и структуру психических нарушений, участвующих или определяющих формирование сексуального расстройства. При дальнейшей разработке терапевтических мероприятий необходимо, чтобы они были направлены не только на нормализацию сексуальной функции, но и на редукцию психопатологической симптоматики, обуславливающей наличие полового расстройства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кибрик Николай Давидович – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния сексологии и терапии сексуальных дисфункций МНИИП – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского». E-mail: dok-kibrik@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4231-1862>

Ягубов Михаил Ибрагимович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд-ния сексологии и терапии сексуальных дисфункций МНИИП – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8266-0429>

Кан Игорь Юльевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния сексологии и терапии сексуальных дисфункций МНИИП – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского»

Литература/References

1. Мосолов С.Н. Клиническое применение антидепрессантов. СПб., 1995. [Mosolov S.N. Clinical use of antidepressants. Saint Petersburg, 1995 (in Russian).]
2. Kellner R. Somatization. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 150–60.
3. ICD-10/МКБ-10. Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. Пер. с англ. СПб.: АДИС, 1994. [ICD-10/ICD-10. Classification of mental and behavioural disorders. Research diagnostic criteria. English translation. Saint Petersburg: ADIS, 1994 (in Russian).]
4. Beutel M. Psychosomatic aspects in the diagnosis and treatment of erectile dysfunction. *J Andrologia* 1999; 31 (Suppl.): 37–44.
5. Wise TN. The somatizing patients. *Ann Clin Psychiat* 1992; 4: 9–17.
6. De Rose AF, Gallo F, Bini PM et al. Epidemiology of sexual disorders in general medical practice: An Italian survey. *Urologia* 2019; 86 (2): 79–85. DOI: 10.1177/0391560319842955. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30983516>
7. Пушкарь Д.Ю. и др. Урология. Учебник для студентов, обучающихся по специальности 060101.65 «Лечебное дело» по дисциплине «Урология». Под ред. Д.Ю.Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Pushkar D.Yu. et al. Urology. Textbook for students majoring in 060101.65 "Medicine" in the discipline "Urology". Ed by D.Yu.Pushkar. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian).]
8. Yafi FA, Jenkins L, Albersen M et al. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16003. DOI: 10.1038/nrdp.2016.3
9. Krishnappa P, Fernandez-Pascual E, Carballido J, Martinez-Salamanca JI. Sildenafil/Viagra in the treatment of premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2019; 31 (2): 65–70. DOI: 10.1038/s41443-018-0099-2
10. Nguyen HMT, Gabrielson AT, Hellstrom WJG. Erectile Dysfunction in Young Men-A Review of the Prevalence and Risk Factors. *Sex Med Rev* 2017; 5 (4): 508–20. DOI: 10.1016/j.sxmr.2017.05.004
11. Ягубов М.И., Кибрик Н.Д., Кан И.Ю. Расстройства либидо у мужчин: вопросы клиники. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016; 17 (4): 10–6. [Yagubov M.I., Kibrik N.D., Kan I.Iu. Rasstroistva libido u muzhchin: voprosy kliniki. *Andrologia i genital'naia khirurgiia*. 2016; 17 (4): 10–6 (in Russian).]
12. Ягубов М.И., Кибрик Н.Д., Кан И.Ю. Расстройства либидо у мужчин: вопросы терапии. *Андрология и генитальная хирургия*. 2017; 18 (1): 23–7. [Yagubov M.I., Kibrik N.D., Kan I.Iu. Rasstroistva libido u muzhchin: voprosy terapii. *Andrologia i genital'naia khirurgiia*. 2017; 18 (1): 23–7 (in Russian).]
13. Кибрик Н.Д., Ягубов М.И., Ткаченко А.А., Введенский Г.Е. Сексуальные расстройства. В кн.: Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике. Руководство для практикующих врачей. Под ред. Ю.А.Александровского, Н.Г.Незванова. М., 2014; с. 494–540. [Kibrik N.D., Yagubov M.I., Tkachenko A.A., Vvedenskiy G.E. Sexual disorders. In: Rational pharmacotherapy in psychiatric practice. A guide for practicing physicians. Ed: Iu.A.Aleksandrovsii, N.G.Neznanov. Moscow, 2014; p. 494–540 (in Russian).]

Nikolai D. Kibrik – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology. E-mail: dok-kibrik@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4231-1862>

Mikhail I. Yagubov – D. Sci. (Med.), Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8266-0429>

Igor Yu. Kan – Cand. Sci. (Med.), Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the Serbsky Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2019

Оценка качества жизни, психического здоровья и сексуальных расстройств у женщин с недержанием мочи

М.Ю. Гвоздев¹, Е.О. Баранова²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²АО «Европейский медицинский центр», Москва, Россия

✉ ebaranova@emcmos.ru

Аннотация

Недержание мочи (НМ) – распространенное заболевание во всем мире, которым страдают женщины всех возрастов, различных культур и рас. Частота заболевания увеличивается с возрастом. НМ оказывает глубокое воздействие на благосостояние пациенток, психосоматическое состояние, качество жизни, снижая социальную мобильность, сокращая занятость и производительность труда, и вынуждает многих женщин отказываться от участия в оплачиваемой или неоплачиваемой деятельности. Кроме того, оно оказывает негативное влияние на сексуальное здоровье и отношения с партнером. НМ не является жизнеугрожающим заболеванием, однако оно накладывает много негативных медицинских и социальных последствий, а также возлагает дополнительные финансовые потери. По данным литературы до 25% женщин сталкиваются с ухудшением качества жизни из-за непроизвольной потери мочи. Несмотря на то что распространенность НМ сопоставима с другими хроническими заболеваниями, исследования относительно влияния на качество жизни пациенток начались недавно, в литературе можно найти данные за последние 15 лет. Значительный интерес представляют работы по оценке влияния НМ на качество жизни и повседневную активность с помощью специальных валидированных опросников. Изучая литературу, можно сделать вывод о том, что существует консенсус в применении различных опросников для оценки качества жизни пациенток с НМ, также в многочисленных работах подчеркивается важность использования опросников.

Ключевые слова: недержание мочи, качество жизни, сексуальные расстройства, психическое здоровье.

Для цитирования: Гвоздев М.Ю., Баранова Е.О. Оценка качества жизни, психического здоровья и сексуальных расстройств у женщин с недержанием мочи. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 28–30. DOI: 10.26442/20751753.2019.190459

Lecture

Quality of life, mental health, and sexual disorders assessment in women with urinary incontinence

Mikhail Iu. Gvozdev¹, Ekaterina O. Baranova²

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²European Medical Center, Moscow, Russia

✉ ebaranova@emcmos.ru

Abstract

Urinary incontinence (UI) is a common condition that affects women of all ages, cultures and races all over the world. The disorder frequency increases with age. UI has a significant impact on patients' well-being, psychosomatic condition, quality of life, it decreases social mobility by decreasing employment and labor efficiency, and also makes a lot of women to give up paid or unpaid activities. Besides it has a negative impact on sexual health and relationship with partner. UI is not a life threatening disorder but it results in many negative medical and social consequences and also in additional financial losses. According to literature data up to 25% of women experience decrease of quality of life due to involuntary urination. Notwithstanding the fact that UI incidence is comparable with one of other chronic disorders, the studies of its influence on patients' quality of life were started only lately and are presented in the literature over the last 15 years. Studies estimating the influence of UI on the quality of life and daily activity with the use of validated questionnaires are of particular interest. After a literature study it may be concluded that there is a consensus on various questionnaires use for estimation of quality of life of patients with UI, the importance of questionnaires use is emphasized in numerous studies.

Key words: urine incontinence, quality of life, sexual disorders, mental health.

For citation: Gvozdev M.Iu., Baranova E.O. Quality of life, mental health, and sexual disorders assessment in women with urinary incontinence. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 28–30. DOI: 10.26442/20751753.2019.190459

Введение

Недержание мочи (НМ) – распространенное заболевание во всем мире, которым страдают женщины всех возрастов, различных культур и рас. Частота заболевания увеличивается с возрастом женщин [1]. К настоящему времени опубликовано значительное число работ, посвященных вопросу эпидемиологии НМ, но представленные данные разнятся между собой. Распространенность НМ варьируется от 15 до 55%, такой разброс связан также с тем, что многие пациентки не озвучивают свои симптомы, считая их постыдными, поэтому еще в 1996 г. А. Burgess назвал НМ «тихой эпидемией» [2].

НМ не является жизнеугрожающим заболеванием, однако оно вызывает много негативных медицинских и социальных последствий, а также возлагает дополнительные финансовые потери [3]. По данным литературы до 25% женщин сталкиваются с ухудшением качества жизни из-за непроизвольной потери мочи. Несмотря на то что распространенность НМ сопоставима с другими хроническими заболеваниями, исследования относительно влияния на

качество жизни пациенток начались недавно, в литературе можно найти данные за последние 15 лет [4, 5].

По мнению G. Aslan и соавт., НМ любого типа воспринимается пациентками как недостаток здоровья, что порождает чувства разочарования и печали, а также вызывает смущение и депрессию. Пациентки вынуждены избегать социальной активности, теряют уверенность в себе, что оказывает пропорциональное влияние на их сексуальную жизнь и эмоциональное здоровье. Другие исследователи утверждают, что НМ может вызвать социальную изоляцию, потерю сексуальной функции и другие психические проблемы [6].

Значительное внимание уделяется изучению влияния НМ на повседневную жизнь женщин, например, в исследовании T. Lagro-Janssen и соавт., в котором принимали участие 110 женщин, сообщалось, что НМ нарушает образ жизни у 60% пациенток и особенно влияет на психологическое благополучие. Также 60% женщин утвердительно ответили на вопрос о наличии страха иметь запах мочи, большинство женщин находили для себя унижительным и

постыдным быть замеченными с прокладками в сумке или каплями мочи на одежде. В этом исследовании участвовали 66 женщин со стрессовым НМ, но, по мнению авторов, наиболее тяжелое психологическое воздействие оказывает ургентная форма НМ. Абсолютное большинство пациенток с этой формой НМ признались, что их заставляет нервничать и является для них беспокойством мысль вовремя не добраться в туалетную комнату [7, 8].

Влияние НМ на психическое здоровье женщин

К настоящему времени опубликовано незначительное число работ, изучающих психическое здоровье женщин с НМ. Учитывая, что у 60% женщин происходит социальная дезадаптация, уровень тревоги и депрессии должен обязательно оцениваться у пациенток с НМ. Так, В. Stach-Lempinen и соавт. опубликовали результаты проспективного исследования, в котором принимали участие 82 женщины с НМ, с помощью психиатров у них оценивали наличие депрессии и тревоги, используя валидированную шкалу – опросник Гамильтона (оценка депрессии и тревоги). Пациентки были разделены на две группы: стрессовое НМ (n=57) и ургентное НМ, со стрессовым недержанием или без него (n=25). Результатом исследования явилось то, что у 44% женщин с ургентным НМ (+/- стрессовый тип) депрессивные и тревожные симптомы были наиболее выражены, против 17,5% женщин со стрессовым НМ. Данную разницу в оценке психического здоровья между двумя группами пациенток авторы объяснить не смогли [9].

Одной из последних работ по оценке психического статуса пациентов с НМ является работа исследователей из Ирландии. В 2017 г. А. Stickleу проанализировал данные 6903 взрослых (старше 50 лет) с НМ, из этого числа женщины составили 52%. С помощью специальных шкал оценивался уровень тревожности (шкала HADS-A), депрессии (шкала CES-D), и одиночества (шкала UCLA). Результатом и выводом явилось то, что одиночество чаще всего связано с НМ, что в свою очередь приводит к коморбидной депрессии. Поскольку нарушение психического здоровья распространено среди людей с НМ, оно может влиять как на течение, так и на исход НМ. Рутинный скрининг психического здоровья и тесное сотрудничество со специалистами в этой области могут оказаться эффективными и полезными для пациентов с НМ [10].

Целью лонгитюдного исследования EPICONT, длившегося 10 лет, явилось изучение взаимодействия депрессии, тревоги и НМ у женщин [11]. Инструментом для изучения психического здоровья женщин являлись госпитальные опросники тревоги (шкала HADS-A) и депрессии (шкала HADS), суммарная оценка осуществлялась по психометрической шкале Likert. Исследователи обнаружили, что женщины с любым типом НМ испытывают симптомы депрессии и тревоги. Также результатом исследования явилось то, что женщины с депрессией или тревогой более чем на 50% склонны к развитию НМ.

В. Zorn и соавт. изучали связь НМ и депрессии с помощью шкалы Бека. В их исследовании приняли участие 115 пациенток с НМ. Выводом стало то, что 30% пациенток с НМ имели значительные депрессивные симптомы (оценка депрессии Бека более 12) или депрессию в анамнезе по сравнению с 17% в контрольной группе. Депрессивные симптомы преобладали у пациенток с ургентным НМ (60%), а при стрессовом – встречались у 14% женщин.

В ряде работ подчеркивается – урологи и гинекологи должны иметь в виду, что их пациенты, особенно с ургентным или смешанным НМ, могут иметь не диагностированную депрессию или тревожное расстройство. Практикующие врачи должны рассмотреть вопрос о начале рутинного скрининга депрессии и тревожных состояний не только для улучшения психического здоровья своих пациенток и улуч-

шения их качества жизни, но и улучшения результатов лечения НМ [12]. Н. Vogner и соавт. в своем исследовании продемонстрировали взаимосвязь между НМ и психологическим здоровьем среди различных этнических групп [13]. Результатом стало то, что в afroamerikanском населении вероятность возникновения психологического дистресса среди пациенток с НМ была выше, чем у здоровых людей [14].

Влияние НМ на сексуальную функцию

На сегодняшний день имеются ограниченные данные, касающиеся влияния НМ на сексуальную сферу жизни женщины. Данные, найденные в литературе, сообщают, что женская сексуальная дисфункция затрагивает от 30 до 50% женщин, у которых нарушения половой функции связаны с различными видами НМ и/или пролапсом тазовых органов [9–11]. Нарушение сексуальной функции при изолированном стрессовом НМ встречается от 50 до 68%. Женщины со стрессовой формой НМ избегают полового акта из-за возможной потери мочи, чувства стыда и депрессии [15].

В исследовании А. Salonia и соавт. вошли 216 женщин с НМ, сексуальная дисфункция оценивалась с помощью опросника FSFI (Female Sexual Function Index) и была выявлена у 99 из 216 (46%) пациенток. Женщины со стрессовым НМ предъявляли жалобы на снижение сексуального желания (60%), аноргазмию (61%) и диспареунию (47%) [16].

А. Simsek и соавт. оценивали сексуальную функцию с помощью международных опросников по определению качества жизни с НМ (ICIQ-SF) и индекса женской сексуальной функции (FSFI) до и после операции с использованием синтетических петель трансобтураторным доступом, в исследовании принимали участие 92 женщины. Результатом явилось то, что пациентки с полным отсутствием симптомов НМ (n=68) имели значительно лучший послеоперационный общий балл FSFI и ICIQ-SF по сравнению с пациентками, у которых сохранялись эпизоды подтекания мочи [17].

Сообщения об изменении в сексуальной сфере после лечения НМ противоречивы. Некоторые исследования предполагают ухудшение сексуальной функции, некоторые – улучшение, тогда как другие результаты сомнительны [18]. Так, в 2012 г. S. Jha и соавт. в своей обзорной статье сделали вывод, что имеющихся данных о стрессовом НМ и его влиянии на сексуальную функцию недостаточно. Около 1/2 всех женщин после операции по поводу стрессового НМ не отметили никаких изменений в сексуальной сфере [19].

В исследовании М. Felippe и соавт. в 2017 г. вошли 356 женщин (с симптомами НМ – 243; без симптомов НМ – 113). Половая функция в обеих группах оценивалась с помощью шкалы сексуальной функции (шкала SQ-F). По результатам анкетирования значительное влияние на сексуальную жизнь женщин оказывало НМ. Женщины с НМ чаще воздерживались от полового акта, чем женщины без симптомов НМ. Кроме того, женщины с НМ по результату опросника имели снижение сексуального желания и удовлетворения в сравнении с женщинами без симптомов НМ. Частота сексуальной активности в обеих группах была одинаковой [20].

Значительный интерес представляют работы по оценке влияния НМ на качество жизни и повседневную активность с помощью специальных валидированных опросников. С. Temml и соавт. [15] использовали в своем исследовании Бристольский опросник, который содержал 37 пунктов, в этом опроснике подробно рассматриваются различные аспекты проблем НМ. Проанализированы данные 1262 женщин, средний возраст которых составил 50 лет. 65,7% из них заявили о влиянии НМ на качество жизни. Ухудшение качества жизни было связано с частотой и степенью НМ (независимо от типа недержания),

влиянием на половую функцию и с потребностью использовать прокладки, при этом возраст и длительность НМ не влияли на качество жизни.

Изучая литературу, можно сделать вывод о том, что существует консенсус в применении различных опросников для оценки качества жизни пациенток с НМ [21]. J. Brocklehurst считал, что применяемый инструмент-опросник должен включать в себя вопросы, изучающие социальную активность, наличие ограничений в образе жизни, в потреблении жидкости, отказа от посещения мест без доступа к общественным туалетам и ограничения физических нагрузок [22].

Такие инструменты, как визуальные аналоговые шкалы, показали меньшую эффективность по сравнению с опросниками о качестве жизни пациенток [23]. Вероятнее всего они вызывают чувство стыда, что склоняет пациентку занижать степень выраженности симптомов. Поэтому, по мнению исследователей, визуальные шкалы могут приводить к ошибочному диагнозу [24].

Доказано, что распространенность и тяжесть НМ увеличивается с возрастом. НМ встречается в 3 раза чаще в возрасте 50 лет по сравнению с 20-летним возрастом (National Institute for Health and Care Excellence – NICE, 2006). Однако влияние НМ на качество жизни у молодых женщин значительнее, чем у пожилых женщин. Многие женщины в возрасте 50 лет имеют неверное представление о том, что НМ – это неотъемлемая «нормальная» часть процесса старения [25].

В одном из отечественных исследований О.Б. Лоран и соавт. оценивали качество жизни у пациенток после перенесенной слинговой коррекции стрессового НМ. С помощью опросников UDI-6 и IIQ-7 оценивалось качество жизни пациенток на 1, 6, и 12-м месяце после операции. Результатом явилось достоверное улучшение показателей по обоим опросникам к концу 1-го месяца после оперативного лечения, и улучшение достигло еще более выраженного значения к 6-му месяцу после операции [26].

В многочисленных работах подчеркивается важность использования опросников. Опросники, применяемые для оценки качества жизни и повседневной деятельности у пациенток с НМ, должны быть апробированы, валидны и протестированы на соответствующие характеристики надежности, а также они должны давать достаточно информации о влиянии НМ на качество жизни, так как это может помочь улучшить диагностические, лечебные и профилактические мероприятия по данной проблеме. Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют данные о качестве жизни больных, страдающих различными формами НМ и, что является особенно важным, нет достоверной информации о качестве жизни этой категории пациенток после лечения, в том числе с использованием синтетических петель. Назрела существенная необходимость оценки различных аспектов жизнедеятельности этих больных, что позволит в дальнейшем улучшить персонализированный подход при выборе метода лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гвоздев Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Баранова Екатерина Олеговна – врач-уролог, АО «Европейский медицинский центр». E-mail: ebaranova@emcmos.ru

Литература/References

- Norton P & Brubaker L. Urinary incontinence in women. *Lancet* 2006; 367 (9504).
- Burgess A. The silent epidemic. 1996.
- Shumacher SA, Wyman JF et al. Health-related quality of life measures for women with urinary incontinence: the incontinence impact questionnaire and the urogenital distress inventory. *Qual Life Res* 1994; 3: 291–306.
- Jha S, Strelley K, Radley S. Incontinence during intercourse: myths unravelled. *Int Urogynecol J* 2012; 23: 633–7.
- Corcos J, Beaulieu S, Donovan J et al. Quality of life assessment in men and women with urinary incontinence. *J Urol* 2002; 168: 896–905.
- Aslan G et al. Sexual function in women with urinary incontinence. *Int J Impot Res* 2005.
- Shaw C. A review of the psychosocial predictors of help-seeking behaviour and impact on quality of life in people with urinary incontinence. *J Clin Nurse* 2001; 10: 15–24.
- Stach-Lempinen B, Kujansuu E, Laippala P, Metsanoja R. Visual analogue scale, urinary incontinence severity score and 15 D-psychometric testing of three different health-related quality-of-life instruments for urinary incontinent women. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35: 476–83.
- Lagro-Janssen T, Smits A, Van Weel C. Urinary incontinence in women and the effects on their lives. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10 (3): 211–6.
- Stach-Lempinen B, Hakala AL, Laippala P et al. Severe depression determines quality of life in urinary incontinent women. *Neurourol Urodyn* 2003; 22 (6): 563–8.
- Felde G, Ebbesen MH, Hunskaar S. Anxiety and depression associated with urinary incontinence. A 10-year follow-up study from the Norwegian HUNT study (EPINCONT). *Neurourol Urodyn* 2017; 36 (2): 322–8.
- Zorn BH, Montgomery H, Pieper K et al. Urinary incontinence and depression. *J Urol* 1999; 162 (1): 82–4.
- Bogner HR, Gallo JJ, Swartz KL, Ford DE. Anxiety disorders and disability secondary to urinary incontinence among adults over age 50. *Int J Psychiatry Med* 2002; 32 (2): 141–54.
- Bogner HR. Urinary incontinence and psychological distress in community-dwelling older African Americans and whites. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52 (11): 1870–4.
- Temml C, Haidinger G, Schmidbauer J et al. Urinary incontinence in both sexes: prevalence rates and impact on quality of life and sexual life. *Neurourol Urodyn* 2000; 19 (3): 259–71.
- Salonia A, Zanni G, Briganti A et al. The role of the urologist in the management of female sexual dysfunctions. *Curr Opin Urol* 2004; 14 (6): 389–93.
- Simsek A, Ozgor F, Yuksel B et al. Female sexual function after transobturator tape in women with urodynamic stress urinary incontinence. *Springerplus* 2014; 3: 570.
- Giberti C, Gallo F, Cortese P, Schenone M. Transobturator tape for treatment of female stress urinary incontinence: objective and subjective results after a mean follow-up of two years. *Urology* 2007; 69: 703–7. 10.1016/j.urology.2007.01.013
- Jha S, Ammenbal M, Metwally M. Impact of incontinence surgery on sexual function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2012; 9: 34–43. 10.1111/j.1743-6109.2011.02366.x
- Felipe MR, Zambon JP, Girotti ME et al. What is the real impact of urinary incontinence on female sexual dysfunction? A case control study. *Sex Med* 2017; 5: e54–60. PubMed PMID: 28087237. PubMed Central PMCID: PMC5302384.
- Swithbank LV, Abrams P. The impact of urinary incontinence on the quality of life of women. *World J Urol* 1999; 17 (4): 225–9.
- Brocklehurst JC. Urinary incontinence in the community – analysis of a MORI poll. *BMJ* 1993; 306 (6881): 832–4. DOI: 10.1136/bmj.306.6881.832. PMID: PMC1677310
- Kinchen KS, Burgio K, Diokno AC et al. Factors associated with women's decisions to seek treatment for urinary incontinence. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12 (7): 687–98.
- Shaw C. A review of the psychosocial predictors of help-seeking behaviour and impact on quality of life in people with urinary incontinence. *J Clin Nurs* 2001; 10: 15–24.
- Bradway C. Women's narratives of long-term urinary incontinence. *Urol Nurs* 2005; 25: 337–44.
- Лоран О.Б., Серегин А.В., Довлатов З.А. Качество жизни у женщин после слинговой коррекции стрессового недержания мочи. *Международ. журн. прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 2 (3): 398–99.

[Loran O.B., Seregin A.V., Dovlatov Z.A. Kachestvo zhizni u zhenshchin posle slingovoi korrektsii stressovogo nederzhanii mochi. *Mezhdunar. zhurn. prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2016; 2 (3): 398–99 (in Russian).]

Психогенная эректильная дисфункция, коррекция силденафила цитратом (клиническая лекция)

В.В. Борисов[✉]

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]vwb56@yandex.ru

Аннотация

В статье в виде клинической лекции представлены исторические предпосылки и мировое значение открытия окиси азота как сигнальной молекулы, участвующей во многих физиологических и патофизиологических процессах в организме, в том числе и в сексуальной сфере. Подробно представлена история открытия силденафила цитрата как первого ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа, его клиническое становление и распространение по всему миру. На основе ключевых понятий, сформулированных Всемирной организацией здравоохранения, особое внимание уделено понятию сексуального здоровья, его роли в существовании нашего общества и цивилизации в целом. Подробно рассмотрены особенности сексуальной жизни в разных странах мира, частота связанных с ней проблем. Важное место уделено мужским сексуальным способностям, сексуальной активности и сопутствующим энерготратам, их влиянию на здоровье и сердечно-сосудистые заболевания, роли спортивных занятий. На основе статистических данных представлена частота эректильной дисфункции в зависимости от возраста мужчин. Наиболее подробно рассмотрены ее психологические и психогенные причины, а также так называемая сексуальная анорексия, роль курения, наркотической зависимости. С мультидисциплинарных позиций рассмотрены проблемы терапии эректильной дисфункции с помощью ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа и, в частности, силденафила цитрата, его роль в лечении алкогользависимых пациентов, влияние на фертильность.

Ключевые слова: окись азота, силденафила цитрат, эректильная дисфункция, сексуальное здоровье.

Для цитирования: Борисов В.В. Психогенная эректильная дисфункция, коррекция силденафила цитратом (клиническая лекция). Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 31–37. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190510

Lecture

Psychogenic erectile dysfunction, correction with sildenafil citrate (clinical lecture)

Vladimir V. Borisov[✉]

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]vwb56@yandex.ru

Abstract

The article presents in the form of a clinical lecture the background and global impact of nitrogen oxide discovery as a signal molecule that contributes to lots of physiological and pathophysiological processes including sexual ones. The history of sildenafil citrate use as a first phosphodiesterase type 5 inhibitor, its clinical establishment and world-wide distribution are described in details. On the basis of key concepts formulated by the World Health Organization special attention is given to the concept of sexual health, its role in the community and the whole civilization existence. Aspects of sexual life in different world countries and frequency of related problems are considered in detail. Male sexual capabilities, sexual activity and concomitant energy expenditure, its influence on health and cardiovascular disorders, role of sports activities take an important place. Incidence of erectile dysfunction depending on the males' age is presented according to statistical data. Its psychological and psychogenous causes as well as so called sexual anorexia, role of smoking and drug abuse are described thoroughly. The problems of erectile dysfunction treatment with phosphodiesterase type 5 inhibitors and, in particular, sildenafil citrate and its role in alcohol addicted patients, its influence on fertility are considered from multidisciplinary perspective.

Key words: nitrogen oxide, sildenafil citrate, erectile dysfunction, sexual health.

For citation: Borisov V.V. Psychogenic erectile dysfunction, correction with sildenafil citrate (clinical lecture). Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 31–37. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190510

В марте этого года исполнилось 20 лет клинического применения Виагры – силденафила цитрата. С позиции времени промежуток относительно небольшой, но как много удалось изучить и сделать за этот период. Появление препарата послужило мощным стимулом развития андрологии как существенного раздела клинической урологии и медицины в целом, требующего мультидисциплинарного подхода. Сформулированы основные понятия, которые легли в основу андрологии, разработаны распространённость, эпидемиология, симптоматика, принципы и методы диагностики сексуальных расстройств, положено начало обоснованному лечению и профилактике нарушений мужской сексуальной функции. Этот неоценимый вклад в науку и практику позволил сделать огромный шаг вперед и в XXI в. смело идти к профилактике данных нарушений.

Старое отмирает, новое рождается. Жизнь повторяется в новом качестве. Глядя на детей или любимого человека, счастье уже испытали ваши родители, а раньше – их предки. Вы любите, но ваше чувство не единственное в мире. Кто-то любит и ласкает в соседнем доме, соседнем поле, другом конце земного шара. И так во всем. Предыдущие поколения оставили нам свой большой опыт. Он увековечен

в печатных изданиях, произведениях искусства, видеоматериалах и пр.

Время быстротечно. Сменяются цивилизации, оставляя за собой грандиозное рукотворное наследие. К сожалению, все подвержено разрушению, особенно то, что было построено человеком. В далеком прошлом, пытаясь преодолеть время, создавали монументальные шедевры, но именно поэтому всем известные древние семь чудес света в большинстве своем не сохранились до нашего времени. Этим творениям сегодня на смену пришли другие, еще существующие. Они названы так потому, что находятся над категорией времени. Наука как непрерывный, развивающийся процесс также оставила свои шедевры, появлению которых мы обязаны XIX и XX вв. Это электричество, радио, рентгеновские лучи, радиоактивность, новые лекарства и, конечно, антибиотики.

Уж сколько футурологи недавнего прошлого старались в прогнозах, какие еще чудеса сотворит человеческий разум до исхода XX в. Одни говорили, что будет побежден рак – ошиблись. Другие верили, что будет осуществлена управляемая термоядерная реакция и человек получит в руки неисчерпаемые источники энергии – просчитались. Третьи надеялись, что будет открыта всеобщая теория поля, над

которой долго и безуспешно бился Эйнштейн – мимо. Четвертые предсказывали полет человека на Марс – тоже нет. И, тем не менее, на закате века ученые сделали изобретение, о котором футурологи даже мечтать не могли. Даже в самом радужном сне такая победа человеческого гения над природой не снилась. Прав был Мичурин, когда писал: «Мы не можем ждать милостей от природы, взять их у нее – наша задача». Взяли эту милость у природы и дали Человечеству. Этому изобретению, наверное, нужно поставить памятник. Собственно, за памятник вполне сойдут и фаллический монумент Джорджу Вашингтону, и Вандомская колонна в Париже, и Александрийский столп в Санкт-Петербурге. Имя этого изобретения звучит гордо, не менее гордо, чем «человек» у М. Горького. Создание силденафила цитрата для андрологии, медицины и человечества в целом, возможно, по праву следует поставить рядом с великими научными достижениями. «Мир ждал этой таблетки 4000 лет...» – в конце 1990-х годов справедливо написал доктор Сеймур Нэш, руководитель Урологического медицинского центра Mount Sinai.

Это лекарство стало настоящим переворотом в лечении эректильной дисфункции (ЭД): мужчина принял эту таблетку, и проблемы как рукой сняло, он уже «герой-любовник». Всего одна таблетка, принятая за час до предполагаемой сексуальной близости, позволила мужчинам, страдающим слабой эрекцией, наслаждаться сексом так, как и раньше. Кроме того, важнейшим преимуществом силденафила было то, что он не вызывал спонтанную эрекцию – таблетка давала эффект только при сексуальной стимуляции. Это лекарство вернуло многим мужчинам полноценную сексуальную жизнь и спасло множество семейных отношений от разлада, связанного с сексуальными проблемами.

Открытие окиси азота (NO) как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе имело большое значение для создания и новых сердечных лекарств, и препаратов для терапии ЭД. NO – один из важнейших биологических медиаторов в организме животных и человека. Недаром журнал «Science» в 1992 г. назвал NO молекулой года. NO участвует во многих физиологических и патофизиологических процессах в большинстве систем организма: дыхательной (бронхорасширяющее действие), нервной (возможный медиатор функции памяти и болевой рецепции), иммунной (регуляция воспаления и иммунной защиты), пищеварительной и мочеполовой. В сердечно-сосудистой системе NO помимо антитромботической защиты расширяет или сужает просвет сосудов в соответствии с потребностью тканей в кровоснабжении. Увеличение кровотока при физической нагрузке ведет к механическому раздражению эндотелия, что стимулирует синтез NO, релаксацию мышц сосудов и в итоге увеличение их просвета. Кроме изменения скорости кровотока к активации эндотелиальных клеток приводит воздействие тромбocитарных факторов, гормонов и медиаторов (катехоламины, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, ангиотензин II, а также гипоксия).

История началась в 1992 г. в Великобритании в ходе фармакологических исследований специалистов компании «Пфайзер». Они проводили клинические исследования силденафила цитрата, который разрабатывали как средство для лечения сердечных заболеваний. Расчет был на то, что препарат будет способствовать увеличению притока крови к миокарду и снижению артериального давления. Однако в ходе исследований было отмечено, что силденафил не оказывает существенного влияния ни на кровообращение миокарда, ни на артериальное давление. Неожиданно обнаружили, что многие мужчины, которые участвовали в исследовании, отказывались возвращать таблетки силденафила, несмотря на окончание тестирования. Причина была одна – все отметили значительное улучшение качества собственных эрекций. Иными словами, несмотря на минимальное влияние этого лекарства на

кровообращение миокарда, силденафил вызывал ощутимый приток крови к мужским гениталиям. Исследователи отнеслись к этому неожиданному свойству препарата с должным вниманием и сумели распознать в нем эффективное средство борьбы с нарушениями эрекции. Новый препарат получил название Виагра, которое родилось в результате слияния слов *vigor* (власть, энергия, сила) и *Niagara* – самый мощный водопад в Северной Америке.

С 1993 г. начались продолжительные клинические исследования, необходимые для подтверждения свойств Виагры (силденафила цитрата). В результате этих испытаний были доказаны его эффективность при ЭД и высокая безопасность. И как закономерный финал – 27 марта 1998 г. Департамент США по продовольствию и лекарствам одобрил клиническое применение Виагры. С этого момента препарат начал свое победоносное наступательное шествие по миру и за это небольшое время буквально взорвал планету. Ажиотаж был шквальным. За 1-ю неделю с момента поступления препарата в продажу на силденафила цитрат было выписано 247 666 рецептов; 2-я неделя увеличила число нуждающихся более чем на 50 тыс. Уже за первых 5 мес продаж только в США было выписано более 3 млн рецептов. В итоге в 1998 г. компания-производитель продала этот препарат на 1 млрд дол. США. Тогда же его действие в исследованиях ЭД, проводившихся во всех странах мира, оценили более чем у 3 тыс. мужчин в возрасте от 19 до 87 лет. С помощью силденафила цитрата каждые 7 из 10 мужчин, имевших проблемы с эрекцией, их успешно разрешили. При этом удавалось не просто достичь стойкой и длительной эрекции, но и повысить качество сексуальных ощущений и переживаний. На продвижение этого препарата только в 2002 г. фактически в отсутствие конкурентов производитель потратил более 100 млн дол. США [1]. По данным National Health and Social Life Survey, в течение года нарушения сексуальной функции испытывают 31% мужчин и 43% женщин. Производители силденафила сделали то, что не удавалось никому, – сумели оценить в денежном эквиваленте такие бесценные явления, как эрекция полового члена и успешный половой акт. На первый взгляд, стоимость препарата невелика – 18–20 дол. США, однако по завершении терапии отсутствие потребности в нем для нормальной половой жизни «экономит» мужчине, в зависимости от его активности, от 2000 до 5000 дол. в год.

К началу 1990-х годов Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сформулировала ряд ключевых понятий, лежащих в основе медицины в целом. Здоровье – физическое, психическое и социальное благополучие. Сексуальное здоровье – способность контролировать и получать удовольствие от своего полового и репродуктивного поведения в соответствии с социальной и личной этикой, свободой от страха, стыда, вины, ложных представлений и других психологических факторов, подавляющих половую функцию и нарушающих сексуальные взаимоотношения и отсутствие органических расстройств, недостаточности и болезней, нарушающих половую и репродуктивную функцию. Сексуальное здоровье стало неотъемлемой частью общего здоровья современного мужчины.

Медицинская наука, урология и андрология играют огромную роль в существовании нашего общества и цивилизации в целом. Социальной ячейкой любого общества является семья. Чем прочнее брачные узы, чем больше соблюдаются семейные традиции, чем гармоничнее взаимоотношения супругов, тем крепче семья, тем стабильнее общество. С общенаучной точки зрения процессы размножения направлены на сохранение и совершенствование биологического вида. Для некоторых людей до недавнего времени оно было безуспешно вследствие *impotentio coeundi* – невозможности соития, т.е. сексуальных расстройств и *impotentio generandi* – невозможности оплодотворения с

дальнейшим развитием плода (мужское бесплодие). В конце 1990-х годов ВОЗ заменила оскорбительный для мужчин термин «импотенция» на понятие ЭД как постоянную или периодическую неспособность достижения и/или поддержания эрекции, достаточной для полового акта. Гармоничный секс – половая жизнь, доставляющая не только физическое удовлетворение обоим партнерам, но и приносящая любовь, сохраняющая здоровье. Сексуальная гармония помогает партнерам преодолеть многие трудности и найти компромиссы в совместной жизни. Регулярная интимная жизнь не только улучшает общее самочувствие, но и укрепляет иммунитет: если заниматься сексом 1 раз или 2 в неделю, в организме повышается уровень иммуноглобулина А, который способен уберечь от простудных заболеваний и других инфекций. Кроме того, чем мы здоровее психически и эмоционально, тем мы здоровее физически. Сексуальное здоровье – неотъемлемая часть общего здоровья современного мужчины, и сегодня существуют эффективные способы коррекции нарушенной сексуальной функции, как и в любой области медицины, для этого есть лечебные препараты.

Согласно статистике каждые 5 с на Земле совершается 2778 половых актов. По данным компании Durex, в России 80% опрошенных занимаются сексом минимум 1 раз в неделю, но при этом удовольствие получают лишь 42%. Для сравнения: во Франции эти показатели составили соответственно 70 и 25%, США – 53 и 48%, Китае – 78 и 42%. В 26 странах мира это исследование показало, что больше всего удовольствия от секса получают жители Малайзии (своей сексуальной жизнью удовлетворены 74% опрошенных), а также Мексики (63%) и Индии (61%). Меньше всего секс радует жителей Японии (15%). По данным опроса мужчин и женщин 3 ведущими странами мира по количеству половых актов являются Греция (164 в год – 1-е место), Бразилия (145 в год – 2-е место) и Россия (143 в год – 3-е место), однако в нашей стране 66% из них испытывают различные сексуальные проблемы [2]. Интересны события, приведшие к тому, что в начале века Венесуэла смогла выйти на 3-е место в мире по объемам продаж силденафила. В этой латиноамериканской стране во время всеобщей забастовки со 2 декабря 2002 г. по 2 февраля 2003 г. с вынужденным «бездействием» населения резко возросло потребление этого лекарства. По объему продаж Венесуэла тогда вышла на 3-е место в мире, хотя по численности населения она занимает только 45-е место. Кто, кроме людей, занимается сексом ради удовольствия? Карликовые шимпанзе и дельфины – единственные животные, которые занимаются спариванием не только с целью оплодотворения, но и ради удовольствия [3]. Китайские медики установили, что силденафил помогает стыдливым пандам. В неволе они не слишком охотно размножаются, но после таблетки силденафила животные преобразуются и начинают активно спариваться.

После периода влюбленности для здорового мужчины с нормальной половой конституцией первостепенным становится удовлетворение и удовольствие, получаемые от половых актов, а не только любовь в ее романтическом понимании. Секс – эликсир молодости. Во время полового акта в организме вырабатываются эндорфины – гормоны счастья, которые способствуют укреплению иммунной системы. Человек, который дважды в неделю занимается сексом, выглядит на 14 лет моложе ровесников; 84% мужчин во всем мире считают, что сексуальные отношения существенно влияют на качество жизни и самооценку. Сексуальные расстройства, напротив, снижают качество жизни мужчины, увеличивая физическую неудовлетворенность в 4 раза, а эмоциональную – в 2. У мужчин, имеющих оргазм не более 1 раза в месяц, смертность достоверно выше по сравнению с теми, кто сохраняет сексуальную активность на уровне 2 раз в неделю и чаще (G. Smith и соавт., 1997).

К сожалению, у европейских мужчин с возрастом сексуальное здоровье ухудшается, а количество сопутствующих заболеваний увеличивается. Американские сексологи утверждают: переход с ежемесячных сексуальных контактов на еженедельные эквивалентен прибавке 50 000 дол. США к годовому доходу.

Средние данные о мужских сексуальных способностях определяются только в результате опросов и ни в коем случае не относятся к каждому конкретному человеку, так как зависят от многих факторов: физического состояния, отношений с партнером, внешних обстоятельств. Согласно статистическим данным взрослые мужчины 20–50 лет совершают в среднем 8 половых актов в месяц, фактор возраста при этом не так важен, напротив, разброс оказался чрезвычайно велик. Социальной ячейкой любого общества является семья. Чем прочнее брачные узы, чем больше соблюдаются семейные традиции, чем гармоничнее взаимоотношения супругов, тем крепче семья, тем стабильнее общество. Половые акты у счастливых пар совершаются очень часто, если отношения прочные, чаще, чем у одиноких. Раннее прекращение сексуальной активности ассоциируется с возрастающим риском смертности (Am J Cardiology, 2010).

Нет сомнений в том, что при половом акте имеют место значительные энергозатраты. Специалисты подсчитали, что романтические танцы требуют дополнительных затрат 103 ккал, поцелуи – 39–45, эротический массаж – 40–50, «классический» секс – 100–500 ккал, оральный – 100, чувственные стоны и вздохи, частая смена позций – 8–15, а секс одетым – дополнительно 238 ккал. За жизнь сердце человека в среднем совершает около 3 млрд сокращений. Исследование сексуальной активности 1 тыс. мужчин 40–70 лет на протяжении 16-летнего периода в США показало, что мужчины, занимающиеся сексом 2 раза в неделю, на 45% меньше подвержены сердечным заболеваниям, чем те, кто делает это реже 1 раза в месяц. Секс, сжигая много калорий, помогает поддерживать «правильный» сердечный ритм, является отличной формой кардиоупражнений сродни хорошей тренировке. Мужчины, имеющие регулярный секс, чаще находятся в здоровых отношениях, что снижает влияния стрессов и оказывает в этом определенную социальную поддержку. По мнению кардиологов, возможно применение этих данных в качестве показателя потенциальных заболеваний сердца (G. Person, 1981), а раннее прекращение сексуальной активности ассоциируется с возрастающим риском летальности [4].

Ухудшению эрекции способствуют избыточные силовые напряженные тренировки. После особенно интенсивных тренировок организм не успевает восстанавливаться, вследствие чего возникают проблемы не только с сексуальной сферой, но и с другими органами. Поэтому при занятиях спортом не стоит изнурять себя до изнеможения. Эректильную функцию может ухудшать применение вспомогательных химических препаратов (анаболики, диуретики, стимуляторы) для достижения наилучшего результата в силовых видах спорта. Они вредны тем, что отрицательно влияют на выработку тестостерона, контролирующего сексуальные проявления мужского организма. Эрекции способны ухудшать некоторые «сидячие» виды спорта: велоспорт, конный спорт, гребля и даже шахматы. При долгом непрерывном сидении происходит нарушение кровообращения органов малого таза, нарушается приток крови к половому члену. Некоторые виды спорта, наоборот, способны усиливать либидо и эрекции: бег, прыжки со скакалкой, танцы, фехтование, плавание, бокс – за счет стимуляции притока крови к органам малого таза.

В середине 1990-х годов в мире насчитывалось более 152 млн мужчин с ЭД, по данным К. Chew и соавт., к 2025 г. ожидаемая распространенность ЭД достигнет 322 млн человек [4]. По данным I. Aytas и соавт. [5], в 1995 г. в странах Северной Америки ЭД страдали 11,9 млн человек, в Евро-

пе – 30,1, Азии – 86,9, Африке – 11,5, Южной Америке – 10,5, Австралии с Океанией – 1 млн. Ожидаемое число больных к 2025 г. соответственно 21,1, 42,8, 199,9, 30,8, 26,1, 1,9 млн человек.

По зарубежным данным, в России 21% мужчин старше 35 лет страдали ЭД, что составило 6,6 млн человек [6]. По данным ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития России, в 2011 г. встречаемость ЭД в Российской Федерации составила в активном трудовом возрасте 10,2–31,5%, в старших возрастных группах – 26,3–61,7%. Для сравнения при некоторых социально значимых заболеваниях она составила для рака простаты – 72%, рассеянного склероза – 65%, хронической обструктивной болезни легких – 54,7%, хронической почечной недостаточности – 45%, аденомы простаты – 32,7% и хронического простатита – 30%. По этим же данным вероятность развития ЭД максимальна в возрасте 45–55 лет.

Результаты последнего отдельного исследования о распространенности ЭД в 6 регионах РФ получены в 2012 г. на основе анализа данных анкетирования 1225 респондентов. При анализе опросника МИЭФ-5 выявлено, что лишь у 10,1% опрошенных мужчин отсутствуют признаки ЭД, в то время как легкая степень ЭД отмечена у 71,3%, средняя – у 6,6% и тяжелая – у 12% респондентов. Таким образом, из 1225 опрошенных мужчин симптомы ЭД присутствовали у 1101 (89,9%) респондента [7]. ЭД страдают 53% урологических больных, 96% из них имеют психологическую отягощенность, 83% – коморбидные заболевания и состояния. При ЭД психогенной природы наблюдаются тревожно-депрессивные ситуации в 25%, пролонгированная депрессия – у 20% больных. В возрасте старше 60 лет ЭД средней тяжести имеют 16%, а тяжелую – 48% больных. Со временем все больше молодых мужчин страдают от нарушения эректильной функции. Если 10–15 лет назад с сексуальными расстройствами обращались только пациенты преклонного возраста и те мужчины, кто пребывает в стадии «кризиса среднего возраста», то сейчас к врачу приходят и 30–32-летние пациенты. У каждого свои проблемы, имеющие и психологическую, и урологическую основу.

ЭД может быть вызвана психологическими и соматическими причинами, психогенными в 20% случаев. О неоднозначности причин свидетельствует анализ результатов обследования 90 больных с признаками нейрогенной ЭД среднего возраста 54 года (10% моложе 40, 2% старше 70 лет). Только 16% имели нейрогенные факторы риска, 33% из них страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, 16% – сахарным диабетом, у 11% не было факторов риска вообще. У 7% выявлены когнитивные нарушения, у 69% подтвердилась неврологическая патология (у 61% была периферическая нейропатия, у 8% – патология спинного мозга). У 38% пациентов диагностирована полинейропатия. В этих случаях при ЭД показаны нейрофизиологические тесты с особым вниманием к области таза. При тяжелых симптомах периферической нейропатии, вызванной заболеванием или травмой, частота ЭД выше, и она требует более активного лечения.

При хроническом простатите 45–62% мужчин страдают ЭД [8, 9]. Отечественные исследования показали связь ЭД с синдромом хронической тазовой боли (СХТБ). Клинические проявления эректильных расстройств при СХТБ определяются в 38,9% случаев и только в 19,5% случаев из них ЭД является тяжелой и значительной. В их работах доказано, что влияние интенсивности боли на увеличение частоты проявления ЭД, а также зависимости выраженности ЭД от тяжести болевого синдрома также достоверно значимо. Сочетание СХТБ, ЭД и нарушений мочеиспускания (симптомы нижних мочевых путей) определяется не у всех больных. В свою очередь, симптомы нижних мочевых путей не имеют зависимости от наличия и выраженности ЭД, в то время как частота и выраженность последней коррелируют с наличием и тяжестью боли [10].

Все эти многочисленные и порой разноречивые цифровые данные заставляют задуматься о том, что первично и вторично в проблеме ЭД. Для уролога на первый взгляд все достаточно просто: ЭД – вполне определенные специфические болезненные проявления, требующие диагностики и лечения. Но в сущности ЭД – симптомокомплекс, входящий в клиническую картину множества мужских соматических и нервно-психических заболеваний, по своей выраженности и тяжести непосредственно зависимый от них. Для эффективной диагностики и терапии специалист должен обладать мультидисциплинарными знаниями [11]. С этих позиций мужчины с ЭД могут считаться «счастливыми», поскольку при обращении к врачу имеют уникальный шанс – пройти комплексное медицинское обследование, улучшить не только свою сексуальную жизнь, но, что не менее важно, общее здоровье [12].

Появление и прогрессирование эректильных расстройств оказывает неблагоприятное психологическое влияние на мужчину и становится основой психогенной ЭД. Как правило, вначале он отрицает или минимизирует проблему, нередко начинает избегать половых контактов. При этом их частота падает от 1 до 0 в неделю, снижается частота прикосновений, мужчина старается лечь спать раньше или позже, чем партнерша, бывает раздражен, не чувствует себя уверенно. Нередко может возникать негативное влияние и на несексуальные отношения. При этом ЭД – проблема, существенно ухудшающая качество жизни мужчины. Возникают отсутствие самоуважения («я перестал быть настоящим мужчиной...»), уверенности («я не уверен, что могу выполнять свои мужские функции...»), ощущение безысходности («наверное, ничто мне уже не поможет...»). Следствием этого становится внутренний конфликт с постоянным самоанализом («я должен перебороть себя, потому что проблема находится внутри меня...»), возникают ощущение потери смысла жизни («я так устал от всего этого... это не жизнь...»), чувство стыда («окружающие могут подумывать, что я импотент – я не хочу, чтобы кто-то что-то знал...»). В результате – одиночество («кажется, что все на меня подозрительно смотрят...»). О трагизме возникшей ситуации еще в начале XIX в. А.С. Пушкин писал:

*«Ужели вспомнишь без улыбки
Года блаженства моего,
Когда все члены были гибки,
За исключением одного.
Увы, те годы пролетели,
И вот уже давным-давно
Все мои члены отвердели,
За исключением одного.»*

Позднее Л.Н. Толстой справедливо отмечал: «Мужчина может пережить в своей жизни практически все, в том числе землетрясение, эпидемии, тяжелую болезнь, любую форму духовной пытки, но самая ужасная трагедия, которая может с ним произойти, есть и будет оставаться трагедия его спальни».

Психогенные сексуальные расстройства до 30 лет встречаются в 50%, а старше 30 лет – в 30%, когда начинают преобладать органические (70% наблюдений). В силу большой личностной значимости сексуальной сферы практически любая форма ЭД сопровождается невротическими нарушениями. Поэтому выраженная психопатологическая отягощенность – фон развития сексуальных расстройств у 30–40% больных. У лиц тревожно-мнительного склада малейшие отклонения в быстроте возникновения и полноте эрекции формируют синдром «тревожного ожидания неудачи». У мужчин с депрессией и психологическим стрессом вероятность возникновения ЭД колеблется от 25% при легкой депрессии до 90% при тяжелой. Утрата близкого человека, потеря работы, информация о заболевании, отсутствие постоянных сексуальных контактов, нарушение взаимоотношений с партнершей – наиболее вероятные причины выра-

женного психогенного компонента ЭД. Не следует забывать и о роли профессиональной перегрузки: «Если жизнь излишне деловая, функция страдает половая...»

Итальянские ученые описали своеобразную новую мужскую болезнь XXI в. – «сексуальную анорексию»: трудности с эрекцией в сочетании с апатией к сексуальным отношениям. По мнению специалистов, сейчас мир слишком обнажился, обнаженные тела и эротику можно видеть повсюду. Сексуальная атака особенно повлияла на мужчин, которые устали от любовных утех. Люди сексуально активного возраста теряют интерес к половой жизни. На основе опроса 28 тыс. мужчин главной причиной сексуального недомогания признано порно. «Клубничкой» они увлекались с юного возраста. Многолетнее ежедневное созерцание порносайтов приводит к тому, что в 25 лет парни охладевают к эротическим сценам в реальной жизни.

Существуют и противоположные ситуации. Навязчивая мечта некоторых мужчин – иметь максимальные сексуальные способности, слабые при этом часто приобретают внутреннюю неуверенность, комплекс неполноценности и страха оказываются несостоятельными. Правда, стремления, ориентированные на достижение максимального результата, будучи перенесенными в сферу сексуальной жизни могут превратиться в психическую манию: надо быть способным к половому акту в любое время, в любом месте, с любым партнером. Тот, кто считает себя «спортсменом» в сексе, лишается многих возможностей возбуждения и в перспективе может игнорировать желания и потребности партнерши. К сожалению, в вопросах секса сегодня многие не просто не просвещены, а патологически дезориентированы. Действительно, много ли обычных людей претендуют на мировые достижения в прыжках в высоту (примерно 2,5 м) или в беге на 100 м (быстрее 10 с)? В сексе же почему-то некоторые мужчины хотят быть самцами-чемпионами, а женщины – заниматься сексом, как киногероини из порнофильмов. Хотят, и все тут, даже не утруждая себя и сотой долей тех знаний и целенаправленных занятий, которые для осуществления этих желаний необходимы.

Начало широкого клинического применения силденафила (со временем и других ингибиторов фосфодиэстеразы-5 – ФДЭ-5: тадалафила, варденафила и уденафила) послужило мощным стимулом к изучению проблем ЭД, в частности факторов риска ее возникновения. В России появлению подобных расстройств способствуют стрессы в борьбе за выживание, непомерное употребление алкоголя, курение низкокачественного табака, наркотики. Но и за рубежом эректильные расстройства – явление распространенное. Так, в результате опроса мужчин штата Массачусетс социологи выяснили, что у 52% опрошенных есть проблемы с эрекцией.

В нашей стране к ним прежде всего относятся алкоголизм и табакокурение. Так, в России более 160 тыс. человек (более 50%) ежегодно умирают от несчастных случаев в результате алкогольного опьянения, а 98 тыс. (более 25%) от острого отравления алкоголем [13]. Известно, что алкоголь в небольших дозах оказывает стимулирующее воздействие на центральную нервную систему, в том числе и на эректильную функцию, но при злоупотреблении становится существенным фактором риска в развитии ЭД. Основная причина – нарушение функции печени и как следствие – нарушение синтеза и обмена половых стероидов, от которых зависит нормальная сексуальная функция. Кроме того, в состоянии алкогольного опьянения притупляется осязательная чувствительность, и возникают проблемы с наступлением эякуляции вплоть до ее невозможности.

Риск развития ЭД у курящих в популяции возрастает на 30% (BROWN и соавт., 2000). При курении (1 пачка сигарет в день) на протяжении 10 лет вероятность атеросклеротического стенозирования даже внутренней подвздошной артерии возрастает в 1,3 раза. Сам по себе никотин вызывает и

снижение притока артериальной крови к половому члену, и блок релаксации кавернозной гладкомышечной ткани, и затруднение нормальной окклюзии вен при эрекции. Доказано повышение тонуса кавернозных артерий сразу после курения и снижение синтеза вазорелаксирующих факторов при длительном курении (J. Nemmann и соавт., 1987).

Наркотики непосредственно на механизмы эрекции не действуют. Их влияние развивается при регулярном приеме на фоне появления осложнений наркомании. Общим механизмом в возникновении ЭД при приеме наркотиков является развитие депрессии, которая возникает при перемене в приеме наркотических препаратов, в то время когда уже сформировалась наркотическая зависимость. Употребление марихуаны (гашиш), кокаина, амфетаминов, ЛСД вызывает токсическую полинейропатию, при которой возникают дистрофические и некротические изменения периферических нервов, в частности иннервирующих наружные половые органы, что и приводит к ЭД. Для инъекционных наркотиков (героин, морфины и пр.) также характерно развитие токсической полинейропатии, но кроме нее существует угроза развития специфических осложнений, связанных с риском инъекционного заражения, которому подвергаются наркоманы. Самая частая инфекция, которую каждый инъекционный наркоман рискует получить, это не только ВИЧ, а вирусный гепатит С с тяжелыми нарушениями функции печени, сексуальными расстройствами и ЭД.

Терапия ЭД должна быть плановой, длительной, регулярной и сочетаться с лечением и коррекцией заболеваний, провоцирующих возникновение эректильных расстройств. Целью лечения ЭД является достижение в кратчайшие сроки удовлетворяющих пациента эрекций при минимальных побочных эффектах. На основании проведенного комплексного обследования выявляются утраченные звенья физиологического механизма эрекции с устранением или снижением влияния факторов, к этому приводящих.

Силденафила цитрат сегодня считается наиболее известным и изученным лекарственным средством для улучшения эрекций, которое нередко принимают не только мужчины, страдающие ЭД, но и молодые здоровые люди, желающие «произвести впечатление» на партнершу и «стать эффективнее в постели», однако следует учитывать, что это не афродизиак, а лекарственное средство.

Согласно социопросам, у 7 из 10 мужчин этот препарат дает отчетливый позитивный эффект. Опрошенные сообщили не только об усилении эрекции, но и о более ярких сексуальных ощущениях. Они связали это именно с приемом силденафила цитрата. Конечно, не исключено, что такие результаты вызваны не только физиологическими, но и психологическими причинами, возможно, не только эффективностью самого лекарства, но и тем ажиотажем, который возник и существует вокруг него. Обычно это случается с мужчинами после 40 лет. Однако в последнее время проблемы с эрекцией могут появляться и у молодых.

Некоторые мужчины ощущают действие силденафила цитрата довольно быстро, достигая эрекции всего за 12 мин. Но, согласно исследованию, среднее время от приема дозы 50 мг до достижения полноценной эрекции составляет 27 мин. По другим данным, у большинства мужчин уже через 20 мин после приема отмечена эрекция, достаточная для полового акта. При этом более 1/3 всех пациентов имели эрекцию, которая заканчивалась успешным половым актом уже через 14 мин по сравнению 22,1% с плацебо [14]. Если мужчины с ЭД и плацебо с трудом сохраняли эрекцию в течение 7 мин, мужчины, которые приняли силденафила цитрат, имели устойчивую эрекцию 33 мин, что в 4,7 раза дольше [15]. Через 1 ч эрекция продолжалась в среднем 33 мин, через 8 ч – 23 мин, через 12 ч – 16 мин. У мужчин, принимавших плацебо, эрекция длилась всего 7 мин. Дли-

тельность действия силденафила цитрата иллюстрируют данные о том, что 74% мужчин отметили эрекцию и через 12 ч после его приема [16].

Сегодня общепризнано, что степень твердости эрекции является комплексным фактором, определяющим эффективность лечения ЭД. На основании наблюдений 1492 больных 94% мужчин отметили, что обеспечение твердости эрекции важнее, чем длительность действия препарата [17]. Силденафила цитрат обеспечивает 4-ю степень твердости эрекции у большинства мужчин независимо от исходного уровня ЭД: 1-я степень твердости (тяжелая ЭД), 2-я степень твердости (умеренная ЭД), 3-я степень твердости (легкая ЭД). При этом препарат дает максимальный результат: более чем у 1/2 мужчин он обеспечивает 4-ю степень твердости эрекции независимо от исходного уровня ЭД [18–20].

Силденафила цитрат повышает уверенность и самооценку у мужчин с легкой ЭД. Достигнутые степени твердости эрекции (по шкале твердости эрекции) 3–4 сопровождались повышением уверенности в успехе полового акта, мужской самооценки и улучшением сексуальных взаимоотношений [19]. У мужчин с ЭД, получавших такое лечение, уровень уверенности восстановился до уровня, аналогичного здоровым. Это касалось оценки сексуальных взаимоотношений, соотношения уверенности и меньшей тревожности, самооценки мужчины, общих отношений и общего балла по шкале SEAR [21].

По мнению сексуальной партнерши, лечение силденафилом повышает ее удовольствие, удовлетворенность и сексуальную функцию в целом. Плацебо-контролируемое исследование было основано на данных вопросника по сексуальной функции (SFQ) и опросника по оценке сексуальной функции у женщин (FSFI), использовали в ходе гибкие дозировки силденафила цитрата продолжительностью 12 нед (n=180). В результате установлен рост параметров удовольствия (+1,9), удовлетворенности (+1,8), возбуждения (+1,5) и оргазма (1,8) [22]. «Безусловно предпочитают силденафил ранее принимаемым средствам для лечения ЭД» 87% мужчин [23]. Девять из 10 женщин удовлетворены эффектом этого препарата, 9 из 10 женщин хотели бы, чтобы мужчины-партнеры продолжали его принимать [24]. Мужчины повторно выбирают силденафил цитрат в 2–3 раза чаще, чем другие ингибиторы ФДЭ-5: силденафил 100 мг – повторно 30%, тадалафил 20 мг – повторно 19%, варденафил 20 мг – повторно 12% [25].

При длительном применении эффективность силденафила цитрата не снижается. Удовлетворенность влиянием лечения на эрекцию наблюдали 98,1% принимавших его 1 год и 95,1% – принимавших 3 года. Улучшение способности к половой жизни отмечают 99,6% пациентов, принимавших препарат 1 год, и 99,8% – 3 года [26].

Совместимость силденафила цитрата и алкоголя изучали пристально и установили, что данный препарат и алкоголь не оказывают взаимного влияния на максимальную концентрацию в крови, а его применение с алкоголем не приводит к изменению сердечного выброса, частоты сердечных сокращений, артериального давления, сопротивления периферических сосудов [27]. Силденафил не усиливает гипотензивное действие алкоголя при максимальной концентрации алкоголя в крови 0,08% (80 мг/дл) [28]. Это позволило сделать вывод о том, что силденафила цитрат и алкоголь в умеренной дозе не оказывают взаимного влияния на фармакокинетику и гемодинамику при совместном приеме.

Более того проведенное клиническое исследование доказало, что он эффективен у больных с алкогользависимой ЭД; 54 мужчины с диагнозом «алкогольная зависимость» и ЭД на фоне стандартной ежедневной терапии алкогольной зависимости получали его по 50 мг в течение 12 нед. Оценивали эректильную функцию по МИЭФ, качество жизни, в том числе уровень эмоционального здо-

ровья, по QoL-опроснику и Общему опроснику здоровья. В результате эректильная функция улучшилась у всех без исключения пациентов в среднем на 42% ($p < 0,0001$) по сравнению с исходным. Применение силденафила половым образом сказалось на показателях качества жизни (QoL; $p < 0,001$). Его применение привело к снижению уровня эмоционального дистресса практически у всех пациентов ($p < 0,001$). Поэтому силденафил в качестве добавления к стандартному лечению алкогольной зависимости обладает преимущественным эффектом на эректильную функцию, улучшая в том числе качество жизни и уменьшая эмоциональный дистресс [29].

Препарат вполне совместим с жирной пищей. При совместном употреблении скорость всасывания снижается, но не снижается степень всасывания, т.е. не сокращается количество силденафила, поступившего в кровоток, соответственно, его эффективность не уменьшается [33].

Препарат существенно помогает адаптироваться к резкой смене часовых поясов после авиаперелета, причем лучше работает при полетах в восточном направлении. Он может помочь путешественникам преодолеть синдром десинхроноза – состояние, возникающее вследствие резкой смены часовых поясов. Аналогичным эффектом обладают и другие ингибиторы ФДЭ-5, следует отметить, что такие средства одинаково воздействуют на мужчин и женщин. Чтобы адаптироваться к смене часовых поясов, препарат нужно принимать в минимальных дозах. Кроме того, силденафила цитрат улучшает память, однако после его применения не следует садиться за руль автомобиля и штурвал самолета.

Силденафила цитрат, как и другие препараты, предназначенные для лечения нарушений эрекции, не следует назначать мужчинам, для которых избыточная сексуальная активность нежелательна. Сами по себе ингибиторы ФДЭ-5 не вызывают инфаркт, но следует помнить, что у пожилых мужчин с сердечным заболеванием стресс из-за непривычно интенсивной сексуальной активности – это большой риск. Поэтому принимать этот препарат без рецепта врача – безответственно по отношению к собственному здоровью и просто опасно, неслучайно в США и Европе лекарство отпускается строго по рецептам и снабжено большим количеством предупреждений на упаковке и в инструкции по применению.

В определенных дозировках и по специальным схемам препарат Виагра, который выпускают под брендом Ревацио, может быть применен при легочном сердце, застойной сердечной недостаточности и других заболеваниях сердца. Этот препарат расширяет кровеносные сосуды, снижая их сопротивление и помогая циркуляции крови в легких и других органах, что важно при горной болезни. Силденафила цитрат может находить применение в улучшении спортивных результатов, предотвращает и купирует отек легких у спортсменов после соревнований в очень холодной воде; может помогать спасать жизни детей, родившихся недоношенными или с недостаточной массой тела. Все это происходит благодаря его влиянию на NO и молекулу циклического гуанозинмонофосфата, которые важны для адекватного кровоснабжения и питания внутренних органов [30].

Согласно проведенным исследованиям длительное использование силденафила цитрата не наносит вреда здоровью, не нарушает естественных механизмов возникновения эрекции и редко вызывает побочные явления. Главное, соблюдать рекомендованные врачом дозировки и не злоупотреблять этими лекарствами. Данные таблетки дают мужчинам возможность сохранить уверенность в себе и помогают быстрее достигнуть повторного возбуждения полового члена после эякуляции, хотя сам по себе силденафил не оказывает непосредственного воздействия на психику и восстанавливает эрекцию за счет нормализации

процессов кровообращения. Препарат способствует улучшению эмоционального состояния, так как повышает уверенность в себе и своих силах.

В заключение следует подчеркнуть, что целью лечения ЭД сегодня становится достижение длительного и стойкого эффекта в виде качественного, регулярного и безопасного секса в стабильной паре, являющегося основой и условием ее сохранения и бесконфликтного существования.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. <http://secrets-world.com/interesting/2919-interesnye-fakty-o-viagre.html>
2. Research of Durex (26 000 respondents in 26 countries), Research of Bayer Schering Pharma
3. <http://secrets-world.com/interesting/2442-interesnoe-o-sekse.html>
4. Feldman HA et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54–61.
5. Aytas IA et al. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *Brit J Urol Int* 1999; 84: 50–6.
6. Men's Health Survey-CEER Summary report (Russia). June 1982.
7. Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Ал-Шукри С.Х. и др. Анализ результатов эпидемиологического исследования распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. *Урология*. 2012; 6: 5–9. [Pushkar' D.Yu., Kamalov A.A., Al-Shukri S.Kh. et al. Analiz rezul'tatov epidemiologicheskogo issledovaniia rasprostranennosti erektil'noi disfunktsii v Rossiiskoi Federatsii. *Urologia*. 2012; 6: 5–9 (in Russian).]
8. Zhang Y et al. Erectile Dysfunction in Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: Outcomes from a Multi-Center Study and Risk Factor Analysis in a Single Center. *PLoS One* 2016; 11 (4): e0153054. DOI: 10.1371/journal.pone.0153054
9. Zhang Z. The prevalence of and risk factors for prostatitis-like symptoms and its relation to erectile dysfunction in Chinese men. *Andrology* 2015; 3 (6): 1119–24. DOI: 10.1111/andr.12104
10. Шангичев А.В., Белоусов И.И., Коган М.И. Как связаны эректильная дисфункция и синдром хронической тазовой боли. *Вестн. урологии* 2013; 2: 37–42. [Shangichev A.V., Belousov I.I., Kogan M.I. Kak svyazany erektil'naia disfunktsiia i sindrom khronicheskoi tazovoi boli. *Vestn. urologii* 2013; 2: 37–42 (in Russian).]
11. Борисов В.В. Эффективная фармакотерапия в урологии. 2006; 2: 26. [Borisov V.V. *Effektivnaia farmakoterapiia v urologii*. 2006; 2: 26 (in Russian).]
12. Corona G, Forti G, Maggi M. Why can patients with erectile dysfunction be considered lucky? *Aging Male* 2008; 11 (4): 193–9.
13. Заридзе Д. Сверхсмертность населения России. *Мед. вестн.* 2006; 18. [Zaridze D. Sverkhsmernost' naseleniia Rossii. *Med. vestn.* 2006; 18 (in Russian).]
14. Padma-Nathan H, Stecher V, Sweeney M et al. Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2003; 62: 400–3.
15. Gingell C, Sultana SR, Wulff MB, Gepi-Attee S. Duration of action of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2004; 1: 179–84.
16. Moncada I, Jara J, Subira D et al. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: reexploring the therapeutic window. *Eur Urol* 2004; 46 (3): 357–60.
17. Claes H et al. Characteristics and expectations of patients with erectile dysfunction: Results of the SCORED study. *Int J Impot Res* 2008; 20: 418–24.
18. Kadioglu A, Grohmann W, Depko A et al. Quality of erections in men treated with flexible-dose sildenafil for erectile dysfunction: multicenter trial with a double-blind, randomized, placebo-controlled phase and an open-label phase. *J Sex Med* 2008; 5 (3): 726–34.
19. Mulhall J, Althof SE, Brock GB et al. Erectile dysfunction: monitoring response to treatment in clinical practice – recommendations of an international study panel. *J Sex Med* 2007; 4 (2): 448–64.
20. McMurray JG et al. Long-term safety and effectiveness of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 975–81.
21. Cappelleri JC et al. Development and validation of the Self-Esteem And Relationship (SEAR) questionnaire in erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2004; 16: 30–8.
22. McCullough A et al. Presented at: 8th Congress of the European Society for Sexual Medicine; December 4–7, 2005; Copenhagen, Denmark. Poster MP-03-111.
23. Wetterauer U, Grohmann W, Albrecht S. Patient satisfaction with Viagra® (sildenafil citrate) for erectile dysfunction after switching from other treatment options. *J Sex Med* 2005 (Suppl. 1): 64–5.
24. Gil A 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.
25. Mulhall JP et al. Medication Utilization Behavior in Patients Receiving Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 2005; 2: 848–55.
26. Carson CC. Sildenafil: A 4-year update in the treatment of 20 million erectile dysfunction patients. *Cur Urol Rep* 2003; 4: 488–96.
27. Leslie SJ et al. No adverse hemodynamic interaction between sildenafil and red wine. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 365–70.
28. Инструкция по медицинскому применению препарата Виagra. Одобрена Росздравнадзором от 12.08.2009, с изменениями от 11.02.10 и 30.06.11. [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Viagra. Odobrena Roszdravnadzorom ot 12.08.2009, s izmeneniami ot 11.02.10 i 30.06.11 (in Russian).]
29. Grinshpoon et al. Sildenafil citrate in the treatment of sexual dysfunction and its effect on quality of life in alcohol dependent men: preliminary findings. *Alcohol Alcohol* 2007; 42 (4): 340–6.
30. <http://medbe.ru/news/interesnoe/15-interesnykh-faktov-o-viagre>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Борисов Владимир Викторович – д-р мед. наук, проф. ФГАОВ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vvb56@yandex.ru

Vladimir V. Borisov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vvb56@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2019

Бактериофаги в лечении инфекций нижних мочевыводящих путей

А.О. Васильев, А.В. Зайцев, Н.А. Калинина[✉], А.А. Ширяев, Ю.А. Ким, Д.Ю. Пушкар

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
✉kalininalia06@gmail.com

Аннотация

Данная статья адресована врачам разных специальностей и посвящена истории бактериофагов, а также опыту применения их в клинической практике. Современные данные о медицинском использовании бактериофагов формируют представление о механизмах действия микроорганизмов, преимуществах и недостатках при сравнении с более распространенными методами антибактериального лечения и профилактики, возможностях практического применения. В эру антибиотикорезистентности поиск альтернативных препаратов наиболее остро волнует современное медицинское сообщество. Усовершенствование технологий по производству препаратов, содержащих бактериофаги, позволит делать их более специфичными к бактериям-возбудителям инфекций. Наличие различных форм препаратов, таких как свечи, гели, таблетки, растворы и другие, упрощает клиническое применение бактериофагов. Актуальная на сегодняшний день проблема биопленок в урологии может быть решена с помощью бактериофагов. Фаги, как и другие вирусы, обладают антигенными свойствами и содержат группоспецифические и типоспецифические антигены. Из-за высокой специфичности многие бактериофаги служат диагностическими инструментами для идентификации бактериальных культур. Незаслуженно забытые в середине прошлого столетия бактериофаги переживают «второе рождение». Всемирно нарастающий интерес к фаготерапии и фагопрофилактике способствует повсеместному проведению новых клинических исследований.

Ключевые слова: бактериофаги, антибиотикорезистентность, эффективность.

Для цитирования: Васильев А.О., Зайцев А.В., Калинина Н.А. и др. Бактериофаги в лечении инфекций нижних мочевыводящих путей. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 38–41. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190511

Lecture

Bacteriophages in treatment of low urinary tract infections

Aleksandr O. Vasilyev, Andrei V. Zaitsev, Natalia A. Kalinina[✉], Arsenii A. Shiriaev, Yurii A. Kim, Dmitrii Yu. Pushkar

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
✉kalininalia06@gmail.com

Abstract

The article is addressed to doctors of various specialties and devoted to the history of bacteriophages and the experience of their use in clinical practice. Modern data on their medical use form our image of their mechanism of action, their potential application in clinical practice, their advantages and disadvantages in comparison with more common methods of antibacterial treatment and prophylaxis. Improving the technology for the production of preparations containing bacteriophages will make them more specific for bacteria that cause infections. Various forms of drugs, such as suppositories, gels, tablets, solutions, and others, simplifies the clinical use of bacteriophages. The current problem of biofilms in urology can be solved by using bacteriophages. Phages, like other viruses, have antigenic properties and contain group-specific and type-specific antigens. Due to their high specificity, many bacteriophages serve as diagnostic tools for identifying bacterial cultures. The bacteriophages undeservedly forgotten in the middle of the last century were again enabled to be useful. Worldwide growing interest in phagotherapy contributes to the widespread implementation of new clinical research.

Key words: bacteriophage, antibiotic resistance, efficiency.

For citation: Vasilyev A.O., Zaitsev A.V., Kalinina N.A. et al. Bacteriophages in treatment of low urinary tract infections. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 38–41. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190511

Проблема антибиотикорезистентности

В сентябре 2000 г. на Всемирном дне резистентности в Торонто принята Декларация по борьбе с бактериальной резистентностью [1]. А. Флеминг в своей речи на вручении ему Нобелевской премии за открытие первого антибиотика в мире говорил: «Может прийти такое время, когда пенициллин можно будет купить в любом магазине. Тогда возникнет опасность, что невежественный человек сможет легко назначить себе дозу и подвергнуть микробы смертельным для них количествам лекарственного средства, сделав их устойчивыми». Действительно, на сегодняшний день проблема антибиотикорезистентности ощущается остро, наиболее часто встречающиеся внутрибольничные резистентные патогены были окрещены аббревиатурой ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp. [2].

В настоящее время выявление большого количества устойчивых к различным антибиотикам бактериальных штаммов и их быстрое распространение в окружающей среде привели к росту научного интереса к терапии бактериофагами в качестве альтернативного метода лечения. Ранее, начало массового производства пенициллина в 1940-х годах привело к тому, что западные ученые все больше внимания уделяли антибактериальной терапии, в то время как большинство специалистов в республиках бывшего

СССР оставались приверженцами бактериофаготерапии [3]. Одной из первых разработкой и внедрением в клиническую практику препаратов, содержащих бактериофаги, занялась Зинаида Виссарионовна Ермольева. Нависшая угроза распространения холеры в Сталинграде во времена Великой Отечественной войны требовала незамедлительных решений. Так, был создан отечественный препарат, содержащий 19 фагов, который в 1943 г. ежедневно превентивно принимали более 50 тыс. человек. Это, пожалуй, первый серьезный опыт применения бактериофагов в качестве профилактики инфекционных болезней с участием большого количества людей [4]. Постепенная популярность пенициллина, а также отечественные разработки в области поиска и производства новых антибиотиков отошли на второй план бактериофаготерапию.

В урологической практике симптомы нижних мочевыводящих путей являются распространенной проблемой у мужчин старше 45 лет, оказывающей большое влияние на качество их жизни [5]. Как правило, симптомы нижних мочевыводящих путей связаны с инфравезикальной обструкцией, которая зачастую вызвана доброкачественной гиперплазией предстательной железы [6], наблюдаемой примерно у 25% мужчин в возрасте от 50 лет, у 30% – в возрасте от 60 лет и 50% – в возрасте от 80 лет [7]. «Золотым стандартом» хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы является трансурет-

Рис. 1. Данные по запросу bacteriophage therapy в PubMed.
Fig. 1. Data on bacteriophage therapy search at PubMed.

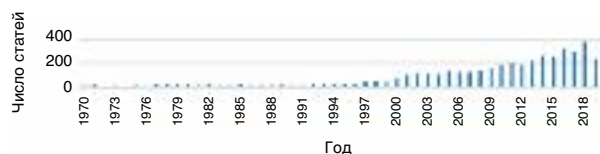
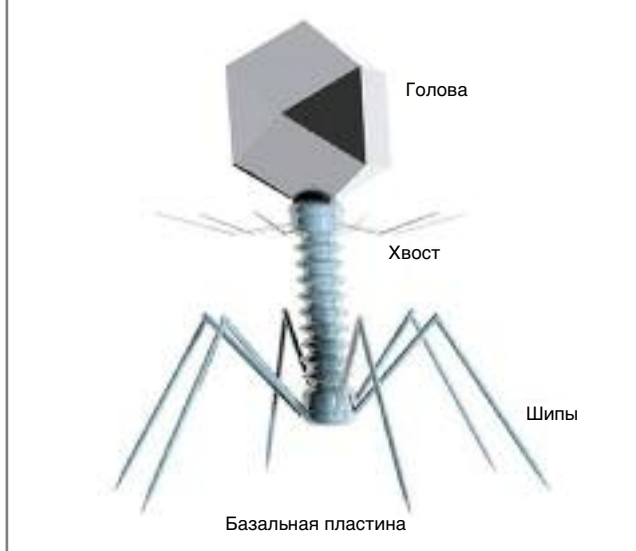


Рис. 2. Строение бактериофага.
Fig. 2. Bacteriophage structure.



ральная резекция простаты [8], в то же время пациенты, перенесшие подобное оперативное вмешательство, имеют определенный риск развития сопутствующих инфекций нижних мочевыводящих путей [9]. До этапа оперативного лечения многие больные сталкиваются с необходимостью интермиттирующей катетеризации (или установкой постоянного уретрального катетера) в связи с острой или хронической задержкой мочи. Однократная катетеризация вызывает развитие инфекционных осложнений в 1–2% случаев, в то время как длительное дренирование мочевого пузыря приводит к бактериурии почти в 100% случаев в течение 3–4 дней после установки уретрального катетера [10].

Этиологической причиной инфекций нижних мочевыводящих путей и катетерассоциированных инфекций в урологии выступают *Enterobacteriaceae* – 95% случаев, среди которых до 90% приходится на *Escherichia coli*, значительно реже высеиваются *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* и др. [11]. *Enterobacteriaceae* являются классом грамотрицательных бактерий, и в пределах этого семейства все виды в той или иной степени вовлечены в развитие внутрибрюшных инфекций и инфекций органов малого таза. К сожалению, возникающая в последние годы антибиотикорезистентность остается серьезной проблемой в борьбе с инфекциями *Enterobacteriaceae* и угрожает созданием полностью устойчивых штаммов. В связи с этим существует острая необходимость в поиске альтернативных способов борьбы с инфекциями, и одним из наиболее эффективных и перспективных методов является терапия бактериофагами. Нарастание интереса к фаготерапии в XXI в. подтверждает увеличение числа статей по медицинскому применению бактериофагов последние годы (рис. 1).

Темпы создания новых антибактериальных препаратов значительно отстают от скорости появления новых устойчивых бактериальных штаммов. Учитывая, что среди всех инфекционных осложнений госпитального этапа лечения пациентов инфекции органов мочевыводящей систе-

мы являются наиболее распространенными и составляют почти 1/3 от всех инфекционных осложнений, данный факт побудил нас к проведению собственного исследования по разработке и изучению эффективности бактериофагов. В настоящее время на кафедре урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» проводится исследование по использованию бактериофагов в качестве альтернативного метода профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевыводящей системы (в том числе катетерассоциированной инфекции), вызванных штаммами III–IV группы патогенности. Настоящее исследование является проспективным и предусматривает использование уникального бактериофагосодержащего препарата, разработанного совместно с ООО НПЦ «Микромир».

Механизм действия

Терапия бактериофагами подразумевает их использование для лизиса условно патогенных бактерий из тех локусов макроорганизма, где в норме их быть не должно. После адсорбции бактериофага на поверхности бактерии запускается процесс разрушения бактериальной клетки. Бактериофаги регулируют численность бактериальных клеток, участвуют в обновлении их генетической информации, «убирают» стареющие клетки.

Вирион (фаговая частица) состоит из головки (капсид) и хвостового отростка (рис. 2). В головке содержится генетическая информация – одно- или двуцепочечная ДНК или РНК, которая окружена белковой оболочкой – капсидом. На хвосте находится базальная пластинка, которая отвечает за прецизионное распознавание микроорганизма [12].

По типу взаимодействия с бактерией различают два вида бактериофагов. Вирулентный бактериофаг практически всегда взаимодействует с бактерией по продуктивному типу, таких бактериофагов в природе около 15% от общей популяции, именно они используются в терапевтических целях. Вирулентные фаги, проникая в бактерию, подчиняют себе клеточный аппарат синтеза белка, под действием ферментов бактерия лопаются, высвобождается несколько сотен новых фагов, готовых инфицировать бактерии. Поведение умеренного бактериофага спрогнозировать несколько сложнее, его взаимодействие с бактериальной клеткой зависит от множества условий, некоторые исследования показывают, что определяющим является численность бактерий, когда бактерий мало, преобладает лизогенный путь. Проникая в микроорганизм, бактериофаг не сразу убивает бактерию, а только встраивается в ее ДНК, проходя иногда по несколько циклов деления хромосомы. Это состояние называется профаг. Переход от лизогенного цикла к литическому называется лизогенной индукцией или индукцией профага.

Фаги с холин-эндолизинной системой лизиса не продуцируют холинов или лизинов. Эти фаги кодируют белки или пептиды для инактивации ферментов путей синтеза клеточной стенки хозяина, поэтому они функционируют только на клетках в стадии роста. Напротив, фаги с лизоцим-зависимой системой лизиса используют комбинацию холинов и лизинов для расщепления клеток-хозяина на любой стадии роста, причем клетки-хозяина полностью лизируются; эта система часто встречается у фагов dsДНК.

Применение бактериофагов в лечении инфекций, вызванных *Enterobacteriae*

Escherichia coli

Благодаря высокой частоте изменчивости своего генома кишечная палочка обладает одним из самых широких спектров вызываемых заболеваний среди всех видов бактерий. *E. coli* штамма O157, который недавно стал основным пищевым патогеном, является живым примером. Кроме того, на

данный момент отсутствует эффективное лечение всех инфекций, вызываемых кишечной палочкой. Использование антибиотиков представляет сомнительную ценность, поскольку устойчивость к ним приобретает все более и более значимый характер. *E. coli* является сильным уропатогеном, с действием этого микроорганизма связаны основные инфекционные заболевания в урологии [12, 13]. В исследовании, проведенном в Грузии, бактериофаги применены у пациентов после трансуретральной резекции предстательной железы в качестве монотерапии. Чувствительность до адаптации Пиобактериофага – 41%, после – 75%. Препарат состоял из коктейля бактериофагов, специфичных к *S. aureus*, *E. coli*, *Streptococcus* spp., *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*. Чувствительность *in vitro* определена у 118 пациентов, *in vivo* – у 9. У одного пациента отмечалась лихорадка, что потребовало применения антибактериальных средств, позже выяснилось, что резкое повышение температуры связано, вероятнее всего, с выделением токсинов *P. aeruginosa* после гибели микроорганизма, что является его отличительной особенностью. Непатогенная микрофлора не подверглась воздействию бактериофагов, другие нежелательные реакции не возникли [3, 14].

Salmonella enterica

S. enterica также обитает в желудочно-кишечном тракте птиц и млекопитающих и может долгое время выживать в таких средах, как вода или почва. В литературе также описаны случаи возникновения инфекций нижних мочевыводящих путей, вызванных бактериями семейства *Salmonella* [15]. Фактически в настоящее время известно более 2300 сероваров *S. enterica*, и они демонстрируют большие различия в вирулентности. Из-за широко распространенной устойчивости к антибиотикам среди изолятов *S. enterica* единственными доступными антибиотиками являются фторхинолоны и цефалоспорины III поколения, поэтому существует ярко выраженная потребность в альтернативных противомикробных препаратах. Бактериофаг был впервые использован в классификации бактерий *S. enterica* по его специфичности для видов бактерий или сероваров. Ряд проведенных исследований [16–18] показал, что ключевыми факторами успешного фагоопосредованного контроля сальмонелл являются соответствующие фаги и оптимизация времени, кратности и метода доставки фага.

Klebsiella pneumoniae

K. pneumoniae является грамотрицательным оппортунистическим патогеном, который часто ассоциируется с пневмонией, инфекциями мочевыводящих путей и внутрибрюшными инфекциями. Вызванная *K. pneumoniae* бактериемия обычно приводит к значительной заболеваемости и смертности среди населения в целом. В настоящее время отмечается большое разнообразие спектров антибиотикорезистентности [19]. Препараты бактериофагов можно рассматривать как возможную альтернативу антибиотикам для лечения местных форм инфекций, вызванных экстремально антибиотикорезистентными изолятами *K. pneumoniae*, однако обязательным условием эффективной фаготерапии является предварительное определение фагочувствительности возбудителя в случае использования монокомпонентного препарата, состоящего из одного вида бактериофагов [20]. Эмпирически допустимо использование поливалентных бактериальных комплексов с широким спектром действия.

Заключение

В терапии бактериофагами множество плюсов. Наиболее значимым стоит отметить отсутствие побочных явлений при применении бактериофагов; нежелательные реакции могут быть связаны с наличием примесей в препарате или при так называемом эффекте Герксхаймера – воздействие

токсинов, освобождаемых при массовой гибели бактерий. Возможно применение для профилактики инфекционных заболеваний и осложнений, что особенно важно для ослабленных и пожилых пациентов. Отличительной особенностью бактериофаговых препаратов является возможность воздействовать на биопленки. Терапия бактериофагами является эффективным способом борьбы с бактериальными инфекциями, также она превосходит лечение антибиотиками в определенных аспектах. Фаги способны увеличиваться в количестве в процессе уничтожения бактерий, тем самым усиливая антибактериальный эффект и, кроме того, стоимость производства фагов-агентов является относительно низкой. Большинство фагов имеют специфический спектр хозяев, что дает возможность создавать комплексы бактериофагов, способные воздействовать на определенные патогенные бактерии, не нарушая нормальную микрофлору. В свою очередь синтетические антибиотики обладают более широким спектром активности, который может вызывать дисбиотические состояния, за счет действия на нормальную микрофлору. В отличие от антибиотиков, которые могут быть токсичными, фаги не токсичны для клеток макроорганизма и для окружающей среды. Однако на данный момент терапия бактериофагами имеет свои ограничения, в большей степени связанные с отсутствием большого опыта клинического применения и изученности бактериофагов, используемых для создания лекарственных препаратов. Каждый бактериофаг должен быть соответствующим образом охарактеризован и лицензирован, прежде чем его можно будет использовать в широкой клинической практике. К счастью, быстрое совершенствование технологий секвенирования генома облегчают характеристику фагов, используемых в терапевтических подходах. Следующая проблема – узкий диапазон применения; однако этому ограничению можно противодействовать путем использования недавно разработанных и улучшенных комплексов из нескольких фагов. Третье ограничение – необходимость фаговой частицы в процессе хранения; необходимы дальнейшие исследования, чтобы исключить этот фактор. Четвертое ограничение-проблема – фаговая резистентность, решена самой природой, так как бактериофаги внутри своей популяции так же разнообразны, как бактерии внутри своей; используя эту особенность можно создавать комплексы, резистентность к которым бактериальной популяции маловероятна. На данном этапе развития медицины основные споры ведутся о том, возможно ли полностью избавиться от проблемы резистентности, столь явно выраженную у современных антибактериальных препаратов. Это важная проблема, которая требует дальнейшего изучения.

В настоящее время на кафедре урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» совместно с ООО НПЦ «Микромир» ведется активная работа по разработке и внедрению в клиническую практику нового антибактериального и обезболивающего препарата в гелевой форме на основе бактериофагов для профилактики инфекции органов мочевыделительной системы при проведении лечебных и диагностических манипуляций. Принципиальным отличием разрабатываемого препарата перед уже существующими является то, что в его состав будут входить 56 видов бактериофагов (титры по Грациа 10^5 – 10^6 ; т.е. фаги с доказанной высокой активностью в отношении условно-патогенных бактерий), активных против 20 наиболее часто встречающихся видов патогенных бактерий, что снизит вероятность смены возбудителя инфекций мочевыводящих путей при его наличии. При этом, благодаря использованию нескольких видов бактериальных вирусов с литической активностью по отношению к конкретному патогенному микроорганизму и существенно отличающихся друг от друга по специфике взаимодействия с чувствительной клеткой, будет сведено к минимуму формирование фагорезистентных штаммов возбудителей инфек-

ций мочевыводящих путей. В ходе клинического исследования планируется проведение комплексной оценки эффективности и безопасности применения разработанного антибактериального обезболивающего геля с бактериофагами у пациентов, которым будут проводиться инструментальные диагностические вмешательства.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, соглашение №19-15-00379.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Rubinstein E, Ronald AR. Toronto declaration to combat antimicrobial resistance. Proceedings of the Global Resistance Day, 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada.
- Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Bio-Med Res Int* 2016; p. 1–8.
- Chanishvili, A. A Literature Review of the Practical Application of Bacteriophages. New York City: Nova Science Publishers, 2012.
- Каверин В.А. Открытая книга. Ч. III. М., 1956. [Kaverin V.A. Open book. Part III. M., 1956 (in Russian).]
- Martin, SA, Haren MT. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. *World J Urol* 2011; 29: 179–84.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167–78.
- Kupelian V, Wei JT, O'leary. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the boston area community health (BACH) survey. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2381–7.
- Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A. A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update. *Eur Urol* 2015; 67: 1066–96.
- Schneidewind L, Kranz J, Schlager D. Multicenter study on antibiotic prophylaxis, infectious complications and risk assessment in TUR-P. *Cent Eur J Urol* 2017; 70: 112–7.
- Eriksen HM, Iversen BG, Aavitsland P. Prevalence of nosocomial infections in hospitals in Norway. *J Hosp Infect* 2005; 60: 40–5.
- Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK et al. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31 (4): 319–26.
- Поздеев О.К., Федорова Е.Р., Валева Ю.В. Микробиология. Методическое пособие. Бактериофаги. Учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов. Казань, 2012. [Pozdeev O.K., Fedorova E.R., Valeeva Yu.V. Microbiology. Toolkit. Bacteriophages. Uchebno-metodicheskoe posobie dlia studentov meditsinskikh vuzov. Kazan', 2012 (in Russian).]
- Xu Y, Liu Y, Liu Y et al. Bacteriophage therapy against Enterobacteriaceae. *Virologica Sinica* 2015; 30 (1): 11–8.
- Leitner L, Sybesma W, Chanishvili N et al. Bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *BMC Urol* 2017; 17 (1): 90.
- Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Med* 2006; 119: S20–28.
- Leverentz B, Conway WS, Alavidze Z et al. Examination of bacteriophage as a biocontrol method for Salmonella on fresh-cut fruit: a model study. *J Food Prot* 2001; 64: 1116–21.
- Abedon ST, Thomas-Abedon C. Phage therapy pharmacology. *Curr Pharm Biotech* 2010; 11: 28–47.
- Atterbury RJ, Van Bergen MA, Ortiz F et al. Bacteriophage therapy to reduce Salmonella colonization of broiler chickens. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 4543–9.
- Malik R, Chhibber S. Protection with bacteriophage KØ1 against fatal Klebsiella pneumoniae-induced burn wound infection in mice. *J Microbiol Immunol Infect* 2009; 42: 134–40.
- Tsay RW, Siu LK, Fung CP, Chang FY. Characteristics of bacteremia between community-acquired and nosocomial Klebsiella pneumoniae infection: risk factor for mortality and the impact of capsular serotypes as a herald for community-acquired infection. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1021–7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Васильев Александр Олегович – канд. мед. наук, ассистент, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5468-0011>

Зайцев Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Калинина Наталья Алексеевна – клинический ординатор ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: alinatalia06@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1673-1089>

Ширяев Арсений Александрович – аспирант, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0680-9460>

Ким Юрий Александрович – аспирант, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6390-3408>

Пушкарь Дмитрий Юрьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

Aleksandr O. Vasilyev – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5468-0011>

Andrei V. Zaitsev – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Natalia A. Kalinina – Clinical Resident, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: alinatalia06@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1673-1089>

Arsenii A. Shiriaev – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0680-9460>

Yuri A. Kim – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6390-3408>

Dmitrii Yu. Pushkar – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2019

Хронический простатит/хроническая тазовая боль: что мы лечим?

В.Н. Крупин, А.В. Крупин, А.Н. Белова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
av.krupin@mail.ru

Аннотация

Введение. Высокая распространенность заболевания с симптомокомплексом хронического простатита (ХП), низкая эффективность существующих лечебных мероприятий, неопределенность происхождения симптомов заболевания требуют кардинального изменения отношения к заболеванию под названием «хронический простатит».

Цель. На основании исследований, включающих изучение клинико-лабораторных проявлений, морфологических изменений в предстательной железе и оценке гемодинамических изменений в малом тазу у больных хроническим бактериальным простатитом определить возможный патогенез симптомов заболевания и предложить варианты лечения этих пациентов.

Материалы и методы. В исследование включены 916 больных ХП в возрасте от 24 до 52 лет. Исследование гемодинамики в малом тазу и простате выполнено методами тазовой реографии, реопростатографии и лазерной доплеровской флуометрии. В качестве группы сравнения обследованы 12 здоровых добровольцев в возрасте 28–49 лет.

Результаты. Проведенный аналитический обзор по проблеме ХП и результаты обследования и лечения 916 пациентов с диагнозом ХП привели к заключению о необходимости кардинального пересмотра позиции по отношению к этим пациентам. Отсутствие связи между изменениями в предстательной железе и клиническими проявлениями, характеризующими заболевание ХП, наличие нарушений тазовой гемодинамики, чаще обусловленных миофасциальным синдромом, диктуют необходимость начинать диагностический поиск у больных ХП не с выявления воспаления, а с поиска происхождения клинических симптомов заболевания.

Заключение. ХП следует понимать не как воспаление ткани простаты, а как совокупность симптомов, происхождение которых не связано с предстательной железой, а изменения в ткани простаты являются следствием микроциркуляторных нарушений невоспалительного генеза и считаются гемодинамически опосредованными.

Ключевые слова: хронический бактериальный простатит, боль, повреждение ткани предстательной железы, нарушение тазовой гемодинамики. Для цитирования: Крупин В.Н., Крупин А.В., Белова А.Н. Хронический простатит/хроническая тазовая боль: что мы лечим? Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 42–48. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190388

Original Article

Chronic prostatitis/chronic pelvic pain: what do we treat?

Valentin N. Krupin, Alexey V. Krupin, Anna N. Belova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia
av.krupin@mail.ru

Abstract

Introduction. High prevalence of the disease with set of symptoms of chronic prostatitis (CP), low efficacy of current treatment options, unclear origin of the disease's symptoms requires a fundamental change in attitude towards to the disease called "chronic prostatitis".

Aim. To determine pathogenesis of the disease symptoms and to suggest treatment options for patients with chronic bacterial prostatitis using data of studies on clinical and laboratory manifestations and morphological changes in the prostate gland as well as on assessment of hemodynamic changes in the pelvis.

Outcomes and methods. The study included 916 patients with CP, 24 to 52 years of age. Hemodynamics in the small pelvis and prostate was examined by pelvic rheography, reoprostatography and laser Doppler fluometry. Comparison group included 12 healthy volunteers aged 28–49 years.

Results. An analytical review on the problem of CP and the results of examination and treatment of 916 patients with CP led to the conclusion that a fundamental change in attitude towards these patients are needed. An absence of a link between changes in the prostate gland and CP clinical manifestations as well as a presence of pelvic hemodynamics disorder which are often due to myofascial syndrome, dictate the need to begin diagnosis of CP not with identifying inflammation, but with searching for the disease symptoms origin.

Conclusions. CP should be considered not as an inflammation of prostate tissue, but as a set of symptoms which are not related to the prostate gland; thus changes in prostate tissue result from non-inflammatory microcirculation disorders and they are considered hemodynamically mediated.

Key words: chronic bacterial prostatitis, pain, damage to prostate tissue, pelvic hemodynamics disorders.

For citation: Krupin V.N., Krupin A.V., Belova A.N. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain: what do we treat? Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 42–48. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190388

Введение

Согласно данным статистических исследований, в странах Европы и США 5–35% мужчин болеют хроническим простатитом (ХП) [1, 2]. В структуре амбулаторного урологического приема по России на долю больных ХП приходится 17% [3], хотя убедительных эпидемиологических данных о распространенности этого заболевания нет [4]. Распространенность простатита на основе гистологических исследований составляет 6–98% мужчин [5–7], а частота клинически выявленного простатита составляет 11% от патологоанатомического [8]. Кроме того, ведущие исследователи неоднократно указывали на отсутствие стабильной связи между наличием воспаления в секрете простаты и симптомами ХП [9], выраженностью симптомов ХП и наличием воспаления в гистологических препаратах простаты, а также между результатами лечения воспаления и исчезновени-

ем симптомов заболевания [10]. Симптомокомплекс ХП известен как синдром различных типов хронической тазовой боли, нарушений мочеиспускания и сексуальной дисфункции, продолжающихся более 3 мес [11]. Тем не менее в Международной классификации болезней 10-го пересмотра ХП отнесен к воспалительным заболеваниям и воспринимается как «воспаление ткани предстательной железы» (ПЖ). Низкую эффективность лечения объясняют, как правило, непониманием этиологии и патогенеза ХП [12].

Цель – на основании исследований, включающих изучение клинико-лабораторных проявлений, морфологических изменений в ПЖ и оценке гемодинамических изменений в малом тазу у больных хроническим бактериальным простатитом (ХБП) определить возможный патогенез симптомов заболевания и предложить варианты лечения этих пациентов.

Таблица 1. Видовой состав микробной флоры, высеваемой из секрета простаты и порции мочи после массажа предстательной железы у больных ХП перед биопсией простаты (n=67)
Table 1. Species composition of microbial flora seeded from prostatic secretion and post-massage urine sample in patients with CP before a prostate biopsy (n = 67)

Микробная флора в титре 10 ³ КОЕ/мл и более	Абс.	%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	19	28,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	10	14,9
<i>Escherichia coli</i>	10	14,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	11,9
<i>Streptococcus asaccharolyticus</i>	7	10,4
<i>Klebsiella</i> spp.	7	10,4
<i>S. haemolyticus</i>	6	8,9
<i>Proteus vulgaris</i>	6	8,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	8,9
<i>S. aureus</i>	4	5,9
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4	5,9
<i>Proteus mirabilis</i>	4	5,9
<i>Streptococcus viridans</i>	3	4,5
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3	4,5

Здесь и далее в табл. 2: суммарное значение более 100% объясняется наличием микробных ассоциаций.
Hereinafter in the table. 2: the total index > 100% is due to a presence of microbial associations.

Материалы и методы

В исследование были включены 916 больных ХП в возрасте от 24 до 52 лет, наблюдавшихся в урологических отделениях ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» в период с 1990 по 2016 г. Все эти пациенты имели лабораторно подтвержденные признаки воспалительного процесса в ПЖ; наличие бактериальной флоры в эякуляте или секрете ПЖ в титре 10³ КОЕ/мл и выше имели 345 больных.

Исследование гемодинамики в малом тазу и простате выполнено методами тазовой реографии, реопротографии и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). При тазовой реографии ленточные электроды располагали циркулярно на уровне таза, при этом верхний электрод – на линии, соединявшей передневерхние ости подвздошных костей, а второй электрод приблизительно на 10 см ниже. Для проведения тазовой реографии и реографии ПЖ использован 6-канальный многофункциональный компьютерный реограф с биполярным ректальным электродом «Рео-Спектр-3» производства компании «Нейро-софт» (Иваново). Производили визуальную и количественную оценку реографических кривых с использованием компьютерных программ, поставляемых заводом-производителем. В качестве группы сравнения обследованы 12 здоровых добровольцев в возрасте 28–49 лет.

Исследование микроциркуляции в ПЖ осуществляли с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия). С целью оценки микроциркуляции в норме обследована группа из 15 пациентов в возрасте 28–60 лет, в момент диагностической цистоскопии по поводу заболеваний, не связанных с мочевым пузырем и ПЖ.

Результаты

Современная классификация простатита Национального института здоровья США (1995, 1998 г.), несмотря на очевидную условность выделения различных категорий заболевания, общепринята и рекомендуется стандартом

для научных исследований и рутинной клинической практики [13, 14].

Основанием для классификации на воспалительную и невоспалительную хроническую тазовую боль (категория IIIA/IIIB) считается лишь выявление повышенного содержания лейкоцитов (более 10 в поле зрения микроскопа) в секрете простаты [15], хотя такая методика дифференциальной диагностики ХП подвергается сомнению [16]. Диагностика бактериального простатита (категория II) основывается на выделении возбудителя из эксприматов ПЖ в диагностическом титре 10³–10⁵ КОЕ/мл и более [17, 18] или в случае выявления бактерий при микроскопии секрета простаты или эякулята при титре в 2 раза ниже [19]. Следует отметить, что при этом количество лейкоцитов в секрете простаты не учитывается.

Проведенные морфологические исследования ткани ПЖ у 127 больных ХБП [20] выявили признаки воспаления от легкой степени выраженности до развития фиброза ПЖ у всех больных, причем фиброз имели 68 (53,76%) человек.

Оценка выраженности воспаления осуществлялась по предложенной классификации [21], а развитие фиброза и его выраженность оценивали по классификации, разработанной в нашей клинике, поскольку другие классификации отсутствуют [22].

При анализе характера и выраженности воспалительных изменений в ткани ПЖ у больных ХБП не зафиксировано какой-либо закономерности ни в наличии и характере высеваемой микрофлоры из секрета ПЖ или эякулята, полученных накануне операции, ни в наличии и характере высеваемой микрофлоры непосредственно из ткани простаты.

Из 127 больных ХБП, у которых получена ткань простаты на гистологическое исследование, только у 67 пациентов бактериологическое исследование секрета ПЖ перед оперативным вмешательством дало положительный результат в диагностическом титре (все пациенты были после 4-недельного курса антибактериальной терапии), причем высеивалась микрофлора как в виде монокультуры, так и в виде микробных ассоциаций (табл. 1). Данным больным за 2 нед до операции выполнили микроскопическое исследование секрета простаты (46 человек) или постмассажной порции мочи (21 человек). Кроме того, определяли наличие и микробный состав флоры в этих материалах. При микроскопии увеличение количества лейкоцитов до 10 в поле зрения и более отмечено у 53 больных, в остальных случаях количество лейкоцитов в поле зрения не превышало 4–5. Следует отметить, что у тех пациентов, в секрете простаты которых не было признаков воспаления, микробные ассоциации встречались чаще (у 14 человек).

Всем больным с положительным посевом секрета ПЖ осуществляли посев ткани простаты, полученной при ее биопсии, на микрофлору (это, как правило, биоптаты из центральной зоны простаты). Рост микрофлоры имел место у 41 больного, что составило 61,2%, в то время как у остальных 26 человек посева роста не дали. При этом отмечено, что совпадение вида высеиваемой микрофлоры из ткани простаты (табл. 2) с видом микрофлоры, высеиваемой у этих мужчин из секрета простаты, имело место лишь в 23 случаях. В остальных случаях совпадений по видовому составу микрофлоры или не было, или, в случаях наличия микробных ассоциаций при посеве секрета простаты, из ткани высеивался только один возбудитель. Чаще всего это касалось тех случаев, когда в секрете простаты высеивалась *E. coli*, а в ткани простаты отмечен рост другой микрофлоры (*P. vulgaris* – 2 случая и по одному разу высеивались *S. haemolyticus*, *E. faecalis*, *Streptococcus faecalis*, *Alcaligenes faecalis*, *Klebsiella* spp., *S. saprophyticus*).

Таким образом, при посеве ткани ПЖ у больных ХБП только в 61,2% случаев получен рост бактерий. Видовой состав микробной флоры, высеиваемой из ткани простаты,

только в 1/2 случаев соответствует микрофлоре, определяемой в секрете простаты или постмассажной порции мочи.

Основным методом лечения больных ХБП является антибактериальная терапия [23], которая входит во все руководства мира [24, 25]. А выбор антибактериальных препаратов для лечения больных ХБП определяется микробным спектром флоры, высеваемой из эякулята или секрета ПЖ с учетом их чувствительности. При использовании рационально подобранной антибиотикотерапии ХБП элиминация бактерий из секрета ПЖ происходит уже через 2–3 нед [26]. В то же время клиническая симптоматика заболевания при этом в большинстве случаев сохраняется [2, 27, 28]. В этой связи проблема антибиотикотерапии ХБП остается комплексной проблемой и выходит на одно из первых мест в обсуждении терапевтической стратегии при данной патологии [29–31].

При гистологическом исследовании ткани простаты у 67 больных ХБП обращал на себя внимание тот факт, что в 49 (73,1%) случаях морфологические изменения в различных долях ПЖ были неодинаковыми: развитие выраженного фиброза в одной доле и наличия легкой степени воспаления в другой. А исследование соотношения показателей нейтрофильных лейкоцитов к круглым клеткам, являющееся отражением обострения воспалительного процесса, позволило выявить количество больных с обострением хронического воспаления в ткани простаты. В подавляющем большинстве случаев (51 пациент – 76,1%) признаков обострения воспаления не было. В воспалительных инфильтратах у этих пациентов на один нейтрофильный лейкоцит приходилось $39,7 \pm 4,0$ клетки лимфо-моноцитарного ряда. У остальных 16 пациентов имело место обострение хронического воспаления. В ткани простаты у них на один нейтрофильный лейкоцит приходилось $0,5 \pm 0,1$ клетки лимфо-моноцитарного ряда. При этом отмечено, что у 12 больных с наличием обострения воспаления в ткани простаты посеvy ткани простаты оказались стерильными. И только в 4 случаях у больных с обострением воспалительного процесса по данным морфометрического исследования в посевах ткани простаты высеивались микроорганизмы: *S. haemolyticus* – 1 раз, *E. faecalis* – 1 раз и 2 раза *S. saprophyticus*.

Проведены исследования корреляционной зависимости выраженности болевого симптома как основного симптома, описываемого в клинике ХП, от воспалительных изменений секрета ПЖ и морфологических изменений ее ткани, полученной при биопсии или трансуретральной резекции. Для этого подвергнуты анализу данные 76 больных ХБП, у 46 из которых ткань ПЖ исследована гистологически. Статистически значимые корреляционные связи установлены только между двумя парами признаков. Отмечена обратная зависимость между интенсивностью боли по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и количеством лейкоцитов, определяемых в анализе секрета ПЖ (коэффициент корреляции $-0,7129$), что подтверждает отсутствие влияния воспаления в простате на возникновение боли. В то же время выявлена обратная корреляционная зависимость между количеством лейкоцитов в секрете ПЖ и воспалительной инфильтрацией ткани простаты (коэффициент корреляции $-0,5256$). Никакой корреляции не выявлено между характером и выраженностью воспаления в ткани простаты и интенсивностью боли у ХБП.

Таким образом, проведенные исследования с использованием современных объективных методов, позволили выявить у всех больных ХБП функциональные или морфологические нарушения, которые способны вызывать и поддерживать хроническое воспаление при отсутствии микроорганизмов. Более того, у большинства пациентов клинические признаки тех или иных нарушений предшествовали клиническим проявлениям воспаления простаты, что указывает на первичность этих изменений.

Таблица 2. Видовой состав микробной флоры, высеваемой из ткани простаты (n=41)
Table 2. Species composition of microbial flora seeded from prostate tissue (n = 41)

Микробная флора в титре 10^3 КОЕ/мл и более	Абс.	%
<i>S. haemolyticus</i>	9	21,9
<i>E. faecalis</i>	8	19,5
<i>S. faecalis</i>	7	17,1
<i>P. vulgaris</i>	7	17,1
<i>Klebsiella</i> spp.	6	14,6
<i>S. viridans</i>	3	7,3
<i>S. saprophyticus</i>	3	7,3
<i>A. faecalis</i>	3	7,3
<i>P. aeruginosa</i>	2	4,9
<i>E. aerogenes</i>	2	4,9
<i>P. mirabilis</i>	2	4,9
<i>E. coli</i>	2	4,9

Перечисленное указывает на вторичный характер инфицирования ПЖ у больных ХБП, доказывая высказанное ранее мнение [32, 33]. Вторичность характера инфицирования подтверждает и довольно широкий спектр высеваемой микрофлоры из секрета ПЖ, основная масса которой относится к условно-патогенным формам и в условиях нормального секрета ПЖ не способна выжить.

Кроме всего прочего отсутствие корреляции между наличием флоры в секрете простаты и флоры в ткани ПЖ, а также их связи с наличием и выраженностью воспаления в ткани простаты указывают на минимальное значение бактериального фактора в клинической картине ХП и совсем не оправдывает проведение антибактериального лечения этим пациентам.

В основе любого хронического воспалительного процесса лежат нарушения микроциркуляции. ХП не является исключением, поскольку нарушения тазовой гемодинамики у этих пациентов фиксируются довольно часто [34, 35]. Нарушение кровотока в малом тазу и ПЖ – не только важный патогенетический фактор в развитии хронического воспаления, оно принимает участие в формировании симптомов заболевания [35–38]. Значение гемодинамических нарушений в ПЖ при ХП считается настолько важным, что улучшение кровообращения в простате в процессе лечения является признаком патогенетической обоснованности проведенной терапии [39, 40]. В то же время логичного объяснения развития нарушений кровотока в ПЖ при простатите до сих пор не предложено. Если нарушения кровотока на микроциркуляторном уровне еще можно связать со склерозированием простаты в результате хронического воспаления, то нарушения тазовой гемодинамики изменениями в ПЖ никак объяснить нельзя.

Нами изучены данные гемодинамических нарушений в малом тазу и простате у больных ХБП методами тазовой реографии, реопростатографии и ЛДФ.

При анализе реограмм 79 больных ХБП возрастного диапазона 34–59 лет отмечено, что качественные характеристики тазовых реограмм в 63,1% случаев (50 человек) имели отличия от нормальной реографической кривой. Эти отличия заключались в изменении внешнего вида реографического комплекса в виде уплощения комплекса с наличием «зазубренной» вершины реографической кривой, в увеличении крутизны подъема реографической кривой. У 34 пациентов имелось удлинение комплекса реограммы за счет нисходящего колена и снижение ее амплитуды. У 10 пациентов вершина реографической кривой была уплощена, имела вид

Таблица 3. Зависимость гемодинамики в ПЖ от выраженности болевого синдрома у больных ХБП (n=48)
 Table 3. Dependence of hemodynamics in the prostatic gland on pain severity in patients with CKD (n = 48)

Вид реограммы	ВАШ 1–2 балла	ВАШ 3–4 балла	ВАШ 5–6 баллов
Тазовая реограмма (РИ)	0,401±0,012	0,369±0,031	0,316±0,026
Реопростатограмма (РИ)	0,398±0,041	0,318±0,028	0,299±0,019

Таблица 4. Показатели микроциркуляции в шейке мочевого пузыря у больных ХБП (n=105)
 Table 4. Indexes of microcirculation in the bladder neck in patients with CKD (n = 105)

Зоны исследования	Параметры микроциркуляции			
	М, пф. ед.	α, пф. ед.	K _v , %	SO ₂ , %
Нормальные показатели	28,9±0,6	11,1±0,9	38,4±0,9	49,5±1,9
Показатели микроциркуляции в шейке мочевого пузыря больных ХБП	20,9±0,6	3,5±0,8	14,1±0,4	29,6±0,9
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

«петушиного гребешка» или «двухгорбой» кривой. В 15 случаях нисходящее колено тазовой реограммы было удлинено, с множеством дополнительных волн низкой амплитуды. В 3 случаях реографический комплекс представлен сочетанием нескольких всплесков постепенно снижающейся амплитуды. У 67 (84,8%) больных отмечался положительный ответ на сублингвальный прием нитроглицерина, что проявлялось улучшением показателей реограммы. Такой ответ характерен при функциональных нарушениях кровотока, обусловленных спазмом периферических сосудов. При количественном анализе тазовых реограмм у больных ХБП отмечено статистически достоверное (менее 0,2) снижение реографического индекса (РИ) по сравнению с аналогичными показателями здоровых мужчин (0,384±0,023 и 0,446±0,046 соответственно).

Таким образом, тазовая реография у больных ХБП позволила выявить статистически достоверные нарушения тазовой гемодинамики различной степени выраженности. Однако в большинстве случаев эти нарушения носили функциональный характер, что подтверждено данными сублингвальной нитроглицериновой пробы.

Реопростатография выполнена 49 мужчинам в возрасте 25–57 лет с верифицированным ХБП. Реопростатограмма во всех случаях имела правильную форму с присущими ей характеристиками, была регулярной. В то же время вид кривой у разных пациентов значительно отличался друг от друга и зависел от особенностей кровотока. Наличие на нисходящем колоне реографической волны дополнительного всплеска как свидетельство венозного застоя у 17 пациентов коррелировало и количественными показателями венозного кровотока, полученными при обработке реограмм, производимых компьютером в автоматическом режиме. РИ при реопростатографии у больных ХБП определялся в интервале от 0,257 до 0,543 и в среднем составлял 0,269±0,029, что статистически достоверно ($p < 0,001$) отличалось от среднего показателя здоровых мужчин, у которых РИ равнялся 0,565±0,056.

С целью оценки связи клинических проявлений ХП, в частности наиболее беспокоящего симптома – боли, с выраженностью нарушений кровоснабжения в ПЖ изучены показатели реографии у 48 больных ХБП, поделенных на 3 группы в зависимости от показателя выраженности боли по ВАШ; табл. 3. Первую группу составили 27 пациентов с показателем по ВАШ 1–2 балла, 2-ю – 15 человек с показателем по ВАШ 3–4 балла и в 3-ю вошли 5 пациентов с показателями 5–6 баллов.

Полученные результаты исследований гемодинамики малого таза и ПЖ у больных ХБП свидетельствуют о прямой связи выраженности гемодинамических нарушений с выраженностью болевого синдрома.

Проведено исследование микроциркуляции в слизистой оболочке шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры у 105 мужчин в возрасте от 36 до 59 лет, наблюдающихся по поводу ХБП методом ЛДФ. Важно отметить, что этот метод позволяет выделить преобладание того или иного активного фактора контроля системы микроциркуляции.

Показатели микроциркуляции в шейке мочевого пузыря здоровых мужчин, определяемые методом ЛДФ, составили 34,5–20,3 перф. ед. (28,9±0,6 перф. ед.), а уровень сатурации кислорода составлял от 61,4 до 42,6% (49,5±1,9%) [41].

У всех больных ХБП показатели микроциркуляции находились в пределах от 16,2 до 25,4 перф. ед., среднее значение перфузии тканей шейки мочевого пузыря составило 20,9±0,6 перф. ед., а уровень сатурации кислорода колебался от 45,2 до 21,3% при среднем значении 29,6±0,9% (табл. 4).

При анализе ЛДФ-грамм выявлено преобладание нейрогенного тонуса как активного компонента регуляции микроциркуляции в группе ХП с развившимся склерозом шейки мочевого пузыря. Благодаря увеличению нейрогенного компонента артериолярного тонуса возрастает ригидность сосудистой стенки (4,06±0,33 отн. ед.). Миогенный компонент сосудистого тонуса микроциркуляторного русла шейки мочевого пузыря, обусловленный состоянием гладкомышечных структур сосудов, оставался неизменным (2,80±0,41 отн. ед.). Это может свидетельствовать об отсутствии структурного поражения стенки сосудов микроциркуляторного русла.

Преобладание нейрогенного тонуса, нарушение венозной гемодинамики неизбежно приводят к энергетической гипоксии ткани шейки мочевого пузыря, что подтверждается полученными данными резкого снижения сатурации кислорода при ишемии ткани (до 10,2±0,8%) у пациентов с развившимся в дальнейшем склерозом шейки мочевого пузыря [42].

Таким образом, гистологические изменения в ткани ПЖ у больных ХБП напрямую зависят от наличия и выраженности нарушений ее кровоснабжения, в большей степени за счет нейрогенного компонента сосудистой регуляции. В свою очередь, нарушения гемодинамики ПЖ находятся в прямой корреляции от интенсивности болевой симптоматики у больных ХБП. Большое количество сообщений о высоких положительных результатах применения у больных ХБП различных аппаратных методов воздействия на мышцы тазового дна [43–45] и медикаментозного лечения, улучшающего кровообращение в простате [12], свидетельствует о значимости нейрогенного и сосудистого факторов в происхождении симптомов простатита. Однако отсутствие болевых рецепторов в ткани ПЖ не позволяет объ-

яснить наличие основного симптома ХП (боль) воспалительными изменениями в простате. Тем более что ни биопсия простаты, ни трансуретральная резекция простаты, ни селективная эмболизация артерий простаты не сопровождаются болью у большинства пациентов [46]. В то же время продемонстрированы значительное влияние на формирование клинических проявлений ХП и наличие изменений в самой ткани ПЖ со стороны нарушенной сегментарной вегетативной иннервации малого таза у больных [47, 48].

Считается, что пациенты с симптомами простатита проблем с ПЖ не имеют, а страдают миофасциальным синдромом тазового дна, в то время как изменения в простате являются неврологически опосредованными [48, 49].

Неврологические расстройства тазовой области различной степени выраженности выявляются у больных ХП независимо от категории заболевания и представлены синдромом вегетативной дистонии, вертебральным или миофасциальным синдромами [50]. Наличие этих нарушений, зависящих от уровня поражения нервной системы, нередко определяет симптоматику и клиническое течение ХП [48] или маскируются под него [51].

Подтверждением участия миофасциальных и туннельных синдромов в развитии гемодинамических нарушений в ПЖ и формировании клинической картины ХП являются результаты лечения 59 мужчин 34–52 лет с хронической тазовой болью и миофасциальным синдромом без клинических признаков ХП (пациенты неврологической клиники) [52] и 127 больных ХБП в возрасте 28–52 года (средний возраст 38 лет), при неврологическом обследовании которых выявлен миофасциальный синдром [53]. После проведенного стандартного 4-недельного лечения миофасциального синдрома у больных с хронической тазовой болью отмечено статистически достоверное улучшение гемодинамики малого таза и ПЖ. Лечение больных ХБП, выбор которого основывался на данных обследований, выявлявших природу развития симптомов заболевания, оказалось достоверно эффективным во всех случаях. Уменьшение или полное исчезновение болевых проявлений, улучшение показателей гемодинамики сопровождались сокращением воспалительной реакции со стороны ПЖ в виде снижения количества лейкоцитов в секрете ПЖ у пациентов с ХБП.

Заключение

Современные представления об этиологии и механизме формирования клинических симптомов при ХП не позволяют добиться клинического эффекта в большинстве случаев. Слабая эффективность антибактериального лечения, высокая частота рецидивирования симптомов заболевания после эрадикации возбудителя у больных ХБП, отсутствие четкого представления о роли бактериального фактора в возникновении клинических проявлений ХБП также требуют изменения подхода к заболеванию под названием «хронический простатит».

Наличие обратной корреляции между количеством лейкоцитов в секрете ПЖ и лейкоцитарной инфильтрацией в ткани простаты ставит под сомнение диагностическую ценность исследования секрета ПЖ для оценки наличия воспаления в простате.

Отсутствие какой-либо взаимосвязи между болевыми проявлениями у больных ХБП и морфологическими изменениями воспалительного характера в ткани ПЖ подтверждает отсутствие участия воспаления простаты в формировании симптомов, описываемых в клинической картине ХП.

Наконец, сложно представить влияние бактериального воспаления в ПЖ на состояние гемодинамики на уровне сосудов крупного калибра, обеспечивающих кровоснабжение органов малого таза. В большинстве случаев гемодинамические нарушения ПЖ и органов малого таза сочетались с нарушениями общего и сегментарного вегетативно-

го тонуса в виде выраженной симпатикотонии, а нарушения микроциркуляции в ткани ПЖ, выявленной с помощью ЛДФ, обусловлены в большей степени нейрогенным фактором.

Полученные нами результаты ставят под сомнение правомочность диагноза бактериального простатита, основанного на результатах посева секрета простаты, поскольку наличие флоры в эксприматах ПЖ только в 61% случаев подтверждается наличием флоры в ткани простаты. Кроме того, выбор антибактериального препарата, основанный на результатах посева, не всегда является адекватным, поскольку лишь в 23 (34,3%) случаях из 67 больных высевалась микрофлора из ткани простаты идентичная микрофлоре, высеваемой из секрета простаты.

Морфологические и функциональные нарушения в малом таза у больных ХБП в большинстве случаев являются следствием неврологической патологии вертебро-миоинверального и связочного аппарата малого таза с формированием миофасциальных синдромов. Почти всегда указанная патология предшествовала клиническим проявлениям ХБП, а нарушения гемодинамики в ПЖ, как правило, связаны с нарушениями гемодинамики в малом таза, обусловленными гиперактивностью симпатической иннервации сосудистого русла, и чаще носят функциональный характер.

Таким образом, ХП следует понимать не как воспаление ткани простаты, а как совокупность симптомов, происхождение которых не связано с ПЖ, а изменения в ткани простаты являются следствием микроциркуляторных нарушений невоспалительного генеза и считаются гемодинамически опосредованными. Обследование больных ХП следует начинать не с оценки выраженности воспаления и выявления возбудителя из эксприматов простаты, а с поиска и устранения причин, обусловивших клинические симптомы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Mehik A, Hellstrom P, Lukkarinen O et al. Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population-based cross-sectional study. *BJU Int* 2000; 86: 443–8.
- Nickel JC, McNaughton-Collins M, Litwin MS. Development and Use of a Validated Outcome Measure for Chronic Prostatitis. *JCOM* 2001; 8 (1): 30–7.
- Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Шевченко С.Ю. и др. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема. *Эксперимент. и клин. урология*. 2015; 1: 16–8.
[Kul'chavenia E.V., Khol'tobin D.P., Shevchenko S.Yu. et al. Chastota khronicheskogo prostatita v strukture ambulatornogo urologicheskogo priema. *Eksp'eriment. i klin. urologia*. 2015; 1: 16–8 (in Russian).]
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Ощепков В.Н. и др. Проблема хронического неинфекционного простатита с позиций доказательной медицины. *Материалы X российского съезда урологов*. М., 2002; с. 223–7.
[Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Oshchepkov V.N. et al. The problem of chronic non-infectious prostatitis from the standpoint of evidence-based medicine. *Proceedings of the X Russian Congress of Urology*. Moscow, 2002; p. 223–7 (in Russian).]
- Bennett B, Richardson P, Gardner WJ. Histopathology and cytology of prostatitis. In: Lepor H, Lawson RK, eds. *Prostate Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1993; p. 399–413.
- Roberts RO, Lieber MM, Bostwick DG, Jacobsen SJ. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. *Urology* 1997; 49: 809–21.
- Горбунова Е.Н. Простатическая интраэпителиальная неоплазия и рак простаты: клинико-морфологические аспекты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
[Gorbunova E.N. Prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: clinical and morphological aspects.. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk*. Moscow, 2011 (in Russian).]
- Roberts RO, Lieber MM, Rhodes T et al. Prevalence of a physician assigned diagnosis of prostatitis: The Olmsted county study of urinary symptoms and health status among men. *Urology* 1998; 51 (4): 578–84.
- Schaeffer AJ, Weidner W, Barbalias GA et al. Summary Consensus Statement: Diagnosis and Management of Chronic Prostatitis. *Chronic Pelvic Pain Syndrome. Eur Urol (Suppl.)* 2003; 2: 1–4.

10. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y et al. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol* 2006; 176 (1): 119–24.
11. Luzzi GA. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain in men: aetiology, diagnosis and management. (Review). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16 (3): 253–6.
12. Meares EM Jr. Prostatitis. *Med Clin North Am* 1991; 75 (2): 405–24.
13. Krieger JN, Nyberg LJ, Nickel J. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; 281: 237–82.
14. Nickel JC. Prostatitis syndromes: an update for urologic practice. *Can J Urol* 2000; 7 (5): 1091–8.
15. Nadler RB, Schaeffer AJ. Lower urinary tract cultures. In: Nickel JC (ed), *Textbook of Prostatitis*. Oxford: Isis Medical Media, 1999: 201–6.
16. Коган М.И., Шангичев А.В., Белоусов И.И. и др. Биохимические маркеры воспаления при хроническом абактериальном простатите формы IIIA. Хроническая тазовая боль. Международный междисциплинарный симпозиум. Нижний Новгород, 2008; с. 53–4. [Kogan M.I., Shangichev A.V., Belousov I.I. et al. Biochemical markers of inflammation in chronic abacterial prostatitis form IIIA. Chronic pelvic pain. International Interdisciplinary Symposium. Nizhny Novgorod, 2008; p. 53–4 (in Russian).]
17. Krause W, Weidner W. Nachweis von Bakterien im Ejakulat. *Andrologia* 1982 (Bd. 14); 3: 284–6.
18. Чеснокова М.Г., Новиков А.И., Новиков Ю.А. и др. Особенности микробиологической диагностики хронического бактериального простатита. *Урология*. 2010; 6: 47–50. [Chesnokova M.G., Novikov A.I., Novikov Yu.A. et al. Osobennosti mikrobiologicheskoi diagnostiki khronicheskogo bakterial'nogo prostatita. *Urologia*. 2010; 6: 47–50 (in Russian).]
19. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И. Простатит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Kul'chavenia E.V., Neimark A.I. Prostatitis. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).]
20. Крупин А.В., Крупин В.Н., Артифексова А.А. Значение микробного фактора в патогенезе хронического бактериального простатита. *Мед. вестн. Башкортостана*. 2013; 8 (2): 106–10. [Krupin A.V., Krupin V.N., Artifeksova A.A. Znachenie mikrobnogo faktora v patogeneze khronicheskogo bakterial'nogo prostatita. *Med. vestn. Bashkortostana*. 2013; 8 (2): 106–10 (in Russian).]
21. Nickel JC, True LD, Krieger JN et al. Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation. *BJU Int* 2001; 87 (9): 797–805.
22. Горбунова Е.Н., Давыдова Д.А., Крупин В.Н. Хроническое воспаление и фиброз как факторы риска простатических интраэпителиальных неоплазий и рака предстательной железы. *Совр. технологии в медицине*. 2011 (1): 79–83. [Gorbutova E.N., Davydova D.A., Krupin V.N. Khronicheskoe vospalenie i fibroz kak faktory riska prostatičeskikh intraepitelial'nykh neoplazii i raka predstatel'noi zhelezy. *Sovr. tekhnologii v meditsine*. 2011 (1): 79–83 (in Russian).]
23. Naber KG. Antimicrobial treatment of bacterial prostatitis. *Eur Urol* 2003; 43 (2): 23–6.
24. Grade M, (Chair) J Eardley, Giutiano F et al. Guidelines on urological infections. *Eur Assot Urol* 2015; p. 40–6.
25. Smith CP. Male chronic pelvic pain: An update. *Indian J Urol* 2016; 32: 34–9.
26. Петров С.Б., Бабкин П.А. Бактериальные простатиты. *Клин. антимикроб. химиотер.* 1999; 1 (3): 95–100. [Petrov S.B., Babkin P.A. Bakterial'nye prostatity. *Klin. antimikrob. khimioter.* 1999; 1 (3): 95–100 (in Russian).]
27. Мазо Е.Б., Попов С.В., Карабак В.И. Антимикробная терапия хронического бактериального простатита. *Рус. мед. журн.* 2004; 12 (12): 737–40. [Mazo E.B., Popov S.V., Karabak V.I. Antimikrobnaja terapija khronicheskogo bakterial'nogo prostatita. *Rus. med. zhurn.* 2004; 12 (12): 737–40 (in Russian).]
28. Persson BE, Ronquist G. Evidence for a mechanistic association between nonbacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. *J Urol* 1996; 155: 958–60.
29. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Раснер П.И. Антимикробная профилактика и лечение бактериального простатита: сохраняющаяся роль фторхинолонов. *Consilium Medicum. Урология/нефрология*. 2009; 11 (7): 46–9. [Pushkar' D.Yu., Zaitsev A.V., Rasner P.I. Antimikrobnaja profilaktika i lechenie bakterial'nogo prostatita: sokhraniashchaja rol' ftorkhinolonov. *Consilium Medicum. Urologia/nefrologia*. 2009; 11 (7): 46–9 (in Russian).]
30. Локин К.Л. Актуальные вопросы антибиотикотерапии простатитов. *Урология*. 2014; 1: 55–61. [Lokshin K.L. Aktual'nye voprosy antibiotikoterapii prostatitov. *Urologia*. 2014; 1: 55–61 (in Russian).]
31. Божедомов В.А. Хронический простатит: новая парадигма лечения. *Урология*. 2016; 3 (Прил.); с. 78–90. [Bozhedomov V.A. Khronicheskii prostatit: novaia paradigma lechenia. *Urologia*. 2016; 3 (Pril.); p. 78–90 (in Russian).]
32. Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.Н. Хронический простатит. Л., 1989. [Tkachuk V.N., Gorbachev A.G., Agulyanskiy L.N. Chronic prostatitis. Leningrad, 1989 (in Russian).]
33. Арнольди Э.К. Простатит. Опыт, проблемы, перспективы. Харьков, 1997. [Arnol'di E.K. Prostatit. Experience, problems, prospects. Khar'kov, 1997 (in Russian).]
34. Ершов Е.В. Оценка кровообращения в предстательной железе у больных хроническим простатитом. *Нефрология*. 2007; 11 (1): 103–7. [Ershov E.V. Otsenka krovoobrashchenia v predstatel'noi zheleze u bol'nykh khronicheskim prostatitom. *Nefrologia*. 2007; 11 (1): 103–7 (in Russian).]
35. Белоусов И.И., Черногузова Е.А., Коган М.И. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе невоспалительной формы хронического абактериального простатита. *Урология*. 2013; 3: 39–42. [Belousov I.I., Chernoguzova E.A., Kogan M.I. Rol' endotelial'noi disfunktsii v patogeneze nevospalitel'noi formy khronicheskogo abakterial'nogo prostatita. *Urologia*. 2013; 3: 39–42 (in Russian).]
36. Коган М.И., Белоусов И.И. Relationship of low urinary tract symptoms and chronic pelvic pain syndrome in men with pelvic hemodynamic disorders. *Eur Urol (Suppl.)* 2009; 8 (4): 258.
37. Коган М.И., Белоусов И.И., Болотсков А.С. Артериальный кровоток в простате при синдроме хронической тазовой боли/хроническом простатите. *Урология*. 2011; 3: 22–8. [Kogan M.I., Belousov I.I., Bolotskov A.S. Arterial'nyi krovotok v prostате pri sindrome khronicheskoi tazovoi boli/khronicheskom prostatite. *Urologia*. 2011; 3: 22–8 (in Russian).]
38. Коган М.И., Белоусов И.И., Шорников П.В. Нейрофизиологическая оценка пациентов с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли IIIБ. *Урология*. 2012; 4: 37–42. [Kogan M.I., Belousov I.I., Shornikov P.V. Neirofiziologicheskaja otsenka patsientov s khronicheskim prostatitom/sindromom khronicheskoi tazovoi boli IIIB. *Urologia*. 2012; 4: 37–42 (in Russian).]
39. Коган М.И., Белоусов И.И., Шангичев А.В. Влияние лечебного массажа на кровоток в простате у пациентов с ХП IIIА и IIIБ формами. Хроническая тазовая боль. Международный междисциплинарный симпозиум. Нижний Новгород, 2008; с. 51–3. [Kogan M.I., Belousov I.I., Shangichev A.V. The effect of therapeutic massage on the bloodstream in the prostate in patients with CII IIA and IIIB forms. Chronic pelvic pain. International Interdisciplinary Symposium. Nizhny Novgorod, 2008; p. 51–3 (in Russian).]
40. Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Брижатюк Е.В. Экстракорпоральная ударно-волновая терапия при хроническом простатите. *Урология*. 2016; 2: 77–81. [Kul'chavenia E.V., Shevchenko S.Yu., Brizhatyuk E.V. Ekstrakorporal'naja udarno-volnava terapija pri khronicheskom prostatite. *Urologia*. 2016; 2: 77–81 (in Russian).]
41. Навишочникова Н.А., Крупин В.Н. Состояние микроциркуляции шейки мочевого пузыря у больных ДГПЖ. *Мед. вестн. Башкортостана*. 2011; 2: 267–71. [Nashivochnikova N.A., Krupin V.N. Sostoianie mikrotsirkulatsii sheiki mochevogo puzyrja u bol'nykh DGPZh. *Med. vestn. Bashkortostana*. 2011; 2: 267–71 (in Russian).]
42. Навишочникова Н.А. Патогенез склероза шейки мочевого пузыря. Особенности профилактики в послеоперационном периоде. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. [Nashivochnikova N.A. Pathogenesis of bladder neck sclerosis. Features of prophylaxis in the postoperative period. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2012 (in Russian).]
43. Александров В.П., Кореньков Д.Г., Николаева Е.В. Эффективность аппарата «Андро-Гин» в лечении хронического простатита и секреторного бесплодия. *Урология*. 2006; 3: 71–4. [Aleksandrov V.P., Koren'kov D.G., Nikolaeva E.V. Effektivnost' apparata "Andro-Gin" v lechenii khronicheskogo prostatita i sekretornogo besplodiia. *Urologia*. 2006; 3: 71–4 (in Russian).]
44. Неймарк А.И., Алиев Р.Т., Райгородская Ю.М. и др. Эффективность вибротермомангнитного воздействия на промежность с помощью аппарата АВИМ-1 в лечении хронического абактериального простатита с синдромом хронической тазовой боли. *Урология*. 2009; 4: 40–4. [Neimark A.I., Aliev R.T., Raigorodskaja Yu.M. et al. Effektivnost' vibrotermomagnitnogo vozdeistviia na promezhnost' s pomoshch'iu apparata AVIM-1 v lechenii khronicheskogo abakterial'nogo prostatita s sindromom khronicheskoi tazovoi boli. *Urologia*. 2009; 4: 40–4 (in Russian).]
45. Неймарк А.И., Захарова М.П. Эффективность вибротермомангнитного воздействия в лечении нарушений гемодинамики мышц, поднимающих тазовое дно, у больных с абактериальным простатитом. *Урология*. 2013; 3: 47–51. [Neimark A.I., Zakharova M.P. Effektivnost' vibrotermomagnitnogo vozdeistviia v lechenii narushenii gemodinamiki myshs, podnimaushchikh tazovoe dno, u bol'nykh s abakterial'nyim prostatitom. *Urologia*. 2013; 3: 47–51 (in Russian).]
46. Курбатов Д.Г., Дубинский С.А., Ситкин И.М., Лепетухин А.Е. Рентгенондovasкулярная окклюзия артерий простаты – альтернативный инновационный метод лечения больных аденомой предстательной железы больших размеров. *Урология*. 2013; 2: 35–40. [Kurbatov D.G., Dubinskiy S.A., Sitkin I.M., Lepetukhin A.E. Rentgenonodovaskuliarnaja okklyuzia arterii prostaty – alternativnyi innovatsionnyi metod lechenia bol'nykh adenomoi predstatel'noi zhelezy bol'shikh razmerov. *Urologia*. 2013; 2: 35–40 (in Russian).]
47. Махмудова Л.А. Клинические особенности хронического простатита и пути оптимизации лечения. Дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2005. [Makhmudova L.A. Clinical features of chronic prostatitis and ways to optimize treatment. Dis. ... kand. med. nauk. Nizhny Novgorod, 2005 (in Russian).]
48. Махмудов Я.Я. Синдром хронической невоспалительной тазовой боли как проявление хронического абактериального простатита. Дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2005. [Makhmudov Ya.Ya. Chronic non-inflammatory pelvic pain syndrome as a manifestation of chronic abacterial prostatitis. Dis. ... kand. med. nauk. Nizhny Novgorod, 2005 (in Russian).]
49. Antolak SJ Jr, Hough DM, Pawlina W et al. Anatomical basis of chronic pelvic pain syndrome: the ischial spine and pudendal nerve entrapment. *Med Hypotheses* 2002; 59 (3): 349–53.

50. Махмудов Я.Я., Махмудова Л.А. Коррекция вертеброгенных вегетативных дисбалансов как возможный путь реализации терапевтических эффектов электромагнитного излучения миллиметрового диапазона нетепловой мощности. Миллиметровые волны в биологии и медицине. 1994; 3: 68–77.
[Makhmudov Ya.Ya., Makhmudova L.A. Korrektsiia vertebrogennykh vegetativnykh disbalansov kak vozmozhnyi put' realizatsii terapevticheskikh effektivov elektromagnitnogo izlucheniia millimetrovogo diapazona neteplovoi moshchnosti. Millimetrovye volny v biologii i meditsine. 1994; 3: 68–77 (in Russian).]
51. Кульчавеня Е.В., Брижатиук Е.В., Бреусова А.А. Гиперактивный мочевого пузыря как маска хронического простатита. Урология. 2012; 6: 43–6.
[Kul'chavenia E.V., Brizhatiuk E.V., Breusova A.A. Giperaktivnyi mochevoi puzyr' kak maska khronicheskogo prostatita. Urologiia. 2012; 6: 43–6 (in Russian).]
52. Крупин В.Н., Крупин А.В., Белова А.Н., Нашивочникова Н.А. Состояние гемодинамики предстательной железы у больных с миофасциальным болевым синдромом. Урологические ведомости. 2017; 7 (4): 39–43. DOI: 10.17816/uroved7439-43
[Krupin V.N., Krupin A.V., Belova A.N., Nashivochnikova N.A. Sostoianie gemodinamiki predstatel'noi zhelezy u bol'nykh s miofastsial'nym bolevym sindromom. Urologicheskie vedomosti. 2017; 7 (4): 39–43. DOI: 10.17816/uroved7439-43 (in Russian).]
53. Крупин В.Н., Белова А.Н., Крупин А.В. Лечение больных хроническим бактериальным простатитом. Вестн. урологии. 2019; 7 (1): 26–37. DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-1-26-37
[Krupin V.N., Belova A.N., Krupin A.V. Lechenie bol'nykh khronicheskim bakterial'nym prostatitom. Vestn. urologii. 2019; 7 (1): 26–37. DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-1-26-37 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Крупин Валентин Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: vn.krupin@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4887-4888>

Крупин Алексей Валентинович – канд. мед. наук, ассистент каф. урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: av.krupin@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9584-756X>

Белова Анна Наумовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медицинской реабилитации, рук. отд-ния функциональной диагностики университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: anbelova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9719-6772>

Valentin N. Krupin – D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: vn.krupin@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4887-4888>

Alexey V. Krupin – Cand. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University. E-mail: av.krupin@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9584-756X>

Anna N. Belova – D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: anbelova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9719-6772>

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2019

Гибридная хирургическая реконструкция тазового дна: 3 года наблюдения

Д.Д. Шкарупа[✉], Н.Д. Кубин, А.Д. Петров, Е.А. Шаповалова

Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

[✉]shkarupa.dmitry@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Каждая вторая женщина после 50 лет страдает от той или иной формы генитального пролапса, сопровождающейся нарушением функции тазовых органов. Современные методы лечения данной патологии направлены прежде всего на улучшение качества жизни больных путем восстановления естественной анатомии тазового дна.

Цель. Оценка субъективной эффективности гибридной реконструкции тазового дна у пациенток, прооперированных по поводу передне-апикального пролапса тазовых органов на сроке 3 лет послеоперационного периода и более.

Методы. Ретроспективно произведен анализ данных медицинской документации пациенток, перенесших гибридную хирургическую реконструкцию передне-апикального отдела тазового дна в период с апреля 2015 по апрель 2016 г. Оценка субъективной эффективности оперативного вмешательства производилась путем телефонного интервьюирования. Больным, согласившимся прийти на очную консультацию, дополнительно выполнялся влагалищный осмотр по системе POP-Q, а также предлагалось заполнить валидизированные опросники (PFDI-20, ICIQ-SF, PISQ-12).

Результаты. За исследуемый период в клинике было выполнено 679 гибридных хирургических реконструкций по поводу передне-апикального пролапса тазового дна. Средний срок наблюдения составил 38±3,6 мес. Удалось связаться с 593 (87,3%) больными, из которых 189 (31,8%) пришли на очную консультацию. По данным опросника POPDI-6, лишь 3,1% отметили чувство инородного тела во влагалище и 2,6% жаловались на ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря. Анализ результатов опросника CRAD-8 показал, что только 2 больных страдали от развившихся после операции проблем с дефекацией. По данным опросника UDI-6, большинство больных отмечали снижение признаков гиперактивности мочевого пузыря и улучшение качества мочеиспускания. Согласно результатам оценки качества сексуальной жизни лишь у 1 больной развилась диспареуния de novo. По данным осмотра в кресле, рецидив в апикальном отделе был выявлен у 2 (1,0%) женщин, в переднем – у 14 (7,4%) пациенток. При анализе данных телефонного интервьюирования большинство больных также отмечали значимое улучшение своего качества жизни. В целом 97,4% (578/593) испытуемых ответили, что они будут рекомендовать данное оперативное лечение друзьям и родственникам.

Заключение. Гибридная реконструкция тазового дна на сроках наблюдения трех лет и более показывает высокую субъективную эффективность, низкий процент повторных оперативных вмешательств и значительно улучшает качество жизни больных.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, гибридная хирургическая реконструкция, апикальный слинг, качество жизни.

Для цитирования: Шкарупа Д.Д., Кубин Н.Д., Шаповалова Е.А., Петров А.Д. Гибридная хирургическая реконструкция тазового дна: 3 года наблюдения. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 49–52. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190358

Original Article

Hybrid surgical pelvic diaphragm reconstruction: 3 years of follow up

Dmitrii D. Shkarupa[✉], Nikita D. Kubin, Aleksandr D. Petrov, Ekaterina A. Shapovalova

Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

[✉]shkarupa.dmitry@mail.ru

Abstract

Background. One in two women over 50 years old suffers from one or another form of genital prolapse that is followed by pelvic organs dysfunction. Modern methods of this pathology treatment are focused on improvement of patients' quality of life with reconstruction of pelvic diaphragm natural anatomy.

Aim. To evaluate subjective effectiveness of pelvic diaphragm hybrid reconstruction in patients after anterior apical prolapse of pelvic organs surgery at 3 or more years of postoperative period.

Methods. A retrospective analysis of medical records data of patients in whom hybrid surgical reconstruction of pelvic diaphragm anterior apical part was performed between April 2015 and April 2016. Evaluation of subjective effectiveness of the surgery was performed using phone survey. In those patients who agreed to come to medical examination, vaginal examination was performed by POP-Q system and validated questionnaires (PFDI-20, ICIQ-SF, PISQ-12) were filled.

Results. During the studied period 679 hybrid surgical reconstructions of pelvic anterior apical part prolapse were performed in the clinic. The mean follow-up period was 38±3.6 months. We succeeded to get in touch with 593 (87.3%) patients, of which 189 (31.8%) came to medical examination. According to POPDI-6 questionnaire results only 3.1% of patients had a foreign body sensation in vagina and 2.6% felt bladder incomplete emptying. CRAD-8 questionnaire results analysis showed that only 2 patients had defecation problems after the surgery. According to UDI-6 questionnaire results most of the patients noted improvement of overactive bladder symptoms and urination improvement. Sexual life quality evaluation showed that only 1 patient had dyspareunia de novo. Medical examination showed relapse in apical part in 2 (1.0%) and in anterior part – in 14 (7.4%) of female patients. Phone survey results analysis showed that most of the patients noted significant improvement of quality of life. In total 97.4% (578/593) said that they would recommend such surgery to friends and relatives.

Conclusion. Hybrid surgical pelvic diaphragm reconstruction in follow-up for 3 and more years showed high subjective effectiveness, low percent of repeated surgeries and significantly improved patients' quality of life.

Key words: pelvic prolapse, hybrid surgical remodeling, apical sling, quality of life.

For citation: Shkarupa D.D., Kubin N.D., Petrov A.D., Shapovalova E.A. Hybrid surgical pelvic diaphragm reconstruction: 3 years of follow up. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 49–52. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190358

Введение

Пролапс тазовых органов (ПТО) выявляется у каждой второй женщины после 50 лет [1]. Только в США ежегодно выполняется 300 тыс. операций по поводу данной патологии [2]. И это неслучайно, ведь ПТО приводит к целому ряду функциональных нарушений. Формируется характерный симптомокомплекс, включающий мочевою и фекальную инконтиненцию, затрудненную дефекацию и мочеиспускание, сексуальные расстройства, нарушение чув-

ствительности нижних мочевых путей и тазовую боль. Эти симптомы значимо снижают качество жизни женщин, прежде всего в психоэмоциональной сфере, и в конечном счете приводят к социальной дезадаптации больных.

Наиболее частой формой ПТО является цистоцеле. Именно нарушение функции мочевого пузыря (затруднения при мочеиспускании, гиперактивность мочевого пузыря, urgentное и стрессовое недержание мочи – СНМ) является основной жалобой этих пациенток. Как известно,

степень выраженности пролапса напрямую коррелирует с выраженностью его симптоматики и, соответственно, обеспокоенностью больных [3]. Хирургическое лечение, направленное на реконструкцию тазового дна, не только восстанавливает анатомический дефект, но и нормализует функцию органов малого таза за счет придания им естественного положения. Несколько лет назад нами была предложена оригинальная методика восстановления тазового дна – гибридная реконструкция, которая вобрала в себя основные достоинства как протезирующей хирургии, так и пластики с использованием собственных тканей. Краткосрочные результаты (12 мес) были многообещающими с точки зрения как анатомических исходов, так и удовлетворенности пациенток [4]. Однако оценка эффективности методики требует долгосрочных наблюдений.

Эффективность хирургического лечения оценивается по двум основным параметрам: объективный результат – анатомический (стадия пролапса, значения точек POP-Q и др.) и субъективный. Последний определяется по результатам опроса пациенток, заполнения ими специализированных опросников, визуальных аналоговых шкал. Субъективная оценка исходов оперативного лечения по поводу ПТО имеет важное значение, ведь проводимое вмешательство направлено именно на улучшение качества жизни пациенток. Даже в случае выявления хирургом пролапса II–III стадии во время осмотра в послеоперационном периоде это состояние не требует вмешательств при отсутствии жалоб женщины. Более того, были проведены исследования, свидетельствующие о том, что субъективная оценка эффективности оперативного лечения в высокой степени коррелирует с ее анатомическим эквивалентом [5, 6]. Таким образом, методы субъективной оценки исходов оперативных вмешательств являются полезным инструментом в исследовании эффективности разрабатываемых хирургических методик.

Целью данного исследования стала оценка субъективной эффективности гибридной реконструкции тазового дна у пациенток, прооперированных по поводу передне-апикального ПТО на сроках 3 лет послеоперационного периода и более.

Материалы и методы

Представленное исследование является когортным ретроспективным. Были проанализированы истории болезни пациенток, прооперированных по поводу передне-апикального ПТО методом гибридной хирургической реконструкции тазового дна в период с апреля 2015 по апрель 2016 г. в отделении урологии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ.

Оценивались характеристики пациенток на момент оперативного вмешательства, анамнестические данные, данные объективного осмотра в кресле и результаты заполнения специализированных валидизированных опросников на предоперационном этапе: Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI-20), Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12), International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire Short Form (ICIQ-SF). Данные опросники ранее были переведены на русский язык и валидизированы [7].

С марта по апрель 2019 г. мы связались с прооперированными пациентками для выяснения удовлетворенности их оперативным лечением, уточнения наличия послеоперационных осложнений, повторных оперативных вмешательств по поводу ПТО или СНМ. Всем пациенткам предлагалось явиться на очную консультацию. У женщин, которые ввиду отдаленности места проживания не могли обратиться лично, проводилось телефонное интервьюирование. С целью определения эффективности проведенного лечения и его влияния на качество жизни пациенткам предлагалось ответить на ключевые вопросы, харак-

Показатель	
Возраст, лет*	63,4±7,07
Индекс массы тела, кг/м ² *	27,9±2,68
Постменопауза, число и % пациенток	573 (96,6%)
Количество родов*	1,72±0,78
Ранее проводимые операции, число и %:	
• надвлагалищная ампутация матки	79 (13,3%)
• установка среднеуретрального слинга	21 (3,5%)
• установка сетчатых эндопротезов по поводу пролапса	12 (2,0%)
• передняя/задняя кольпоррафия	47 (7,9%)
*Данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение, sd. *Data presented as mean value ± standard dispersion, sd.	

теризующие определенный вид функциональных устройств:

1. Есть ли у вас ощущение инородного тела во влагалище/что-то выходит из него? (Анатомическая эффективность.)
2. Есть ли у вас затруднения при дефекации/чувство неполного опорожнения кишечника? (Исключение констипации.)
3. Есть ли у вас затруднения при мочеиспускании/чувство неполного опорожнения мочевого пузыря? (Исключение обструктивной симптоматики.)
4. Есть ли у вас потеря мочи при физической нагрузке? (СНМ de novo.)
5. Есть ли у вас потеря мочи на фоне сильного позыва в туалет, в покое/во сне? (Ургентное недержание мочи/гиперактивный мочевой пузырь.)
6. Проводились ли вам повторные операции по поводу пролапса или недержания мочи? (Эффективность лечения.)
7. Есть ли у вас дискомфорт/боли при половом акте? (Диспареуния de novo.)
8. Как бы вы оценили проведенное вам лечение от 0 до 10? (Удовлетворенность лечением.)
9. Посоветовали бы вы проведенное вам лечение своим друзьям/родственникам? (Удовлетворенность лечением.)

На вопросы были получены качественные (да/нет) и количественные ответы. Также у больных уточнялось время появления (до/после операции) того или иного симптома. Больные, пришедшие на очную консультацию, были осмотрены в кресле со стадированием пролапса по системе Баден–Уолкера, а также заполняли валидизированные опросники (PFDI-20, PISQ-12, ICIQ-SF).

Полученные клинические результаты анализировались с использованием программной системы Statistica для Windows (версия 10). Количественные данные описаны через средние, стандартное среднее квадратичное отклонение, 95% доверительный интервал, минимальные и максимальные значения. Обработка вопросников производилась путем сравнения исходных данных и значений, полученных в процессе наблюдения, они сравнивались с помощью парных критериев знаков и Вилкоксона. Проверка статистических гипотез проводилась при уровне значимости (α-ошибке), равном 0,05.

Результаты

Анализ электронной базы данных Клиники высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО СПбГУ показал, что в период с апреля 2015 по апрель 2016 г. было выполнено 679 гибридных хирургических реконструкций по поводу передне-апикального пролапса тазового дна. Средний срок

Таблица 2. Оценка качества жизни до и после операции (n=189)
Table 2. Quality of life evaluation before and after surgery (n=189)

	PFDIC-20			ICIQ-SF	PISQ-12
	POPDI-6	CRAD-8	UDI-6		
До	45,7±21,2	12,1±5,8	39,7±5,8*	5±3,1**	17,8±8,1***
После	9,4±3,8*	10,3±3,6	3,7±5,8*	3±6,9**	29,1±5,9***

Примечание. Значения представлены в виде среднего балла ± стандартное отклонение, sd. * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$ – статистически значимые различия.

Note. Results presented as mean value ± standard dispersion, sd. $p < 0,001$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$ – statistically significant differences.

Таблица 3. Результаты интервьюирования больных (n=593)
Table 3. Results of patients survey (n=593)

Вопрос	Ответ			
	до операции		после операции	
	да	нет	да	нет
1. Есть ли у вас ощущение инородного тела во влагалище/что-то выходит из него?	583	10	31	562
2. Есть ли у вас затруднения при дефекации/чувство неполного опорожнения кишечника?	128	465	9, из них у 2 была жалоба до операции	584
3. Есть ли у вас затруднения при мочеиспускании/чувство неполного опорожнения мочевого пузыря?	312	281	21, из них у 12 была жалоба до операции	572
4. Есть ли у вас потеря мочи при физической нагрузке?	126	467	32, из них у 22 была жалоба до операции	561
5. Есть ли у вас потеря мочи на фоне сильного позыва в туалет, в покое/во сне?	271	322	54, из них у 42 была жалоба до операции	539
6. Есть ли у вас дискомфорт/боли при половом акте?	32	561	10, из них у 8 была жалоба до операции	583

наблюдения составил 38±3,6 мес. Через 3 года после операции удалось связаться с 593 (87,3%) больными, из которых 189 (31,8%) пришли на очную консультацию. В табл. 1 представлена предоперационная характеристика больных.

Средняя продолжительность операции составила 34,8±9,62 (12–84) мин, средняя интраоперационная кровопотеря – 35,3±23,27 (10–100) мл. Средний срок дренирования мочевого пузыря составил 1,06±0,38 (0,25–5) сут, длительность пребывания в стационаре – 3±0,23 (2–5) койко-дня.

У пациенток, пришедших на очную консультацию (n=189), производилось сравнение предоперационных и послеоперационных показателей. По данным опросника POPDI-6 (симптомы ПТО), наблюдалось значительное уменьшение симптоматики, связанной с анатомическим дефектом. Так, лишь 3,1% отметили чувство инородного тела во влагалище и 2,6% жаловались на ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря. По данным анализа результатов опросника CRAD-8 (колоректально-анальные симптомы), только 2 больных страдали от развившихся после операции проблем с дефекацией (участвовавшие запоры, необходимость сильно тужиться при дефекации). Оценивая функциональные результаты со стороны мочевого пузыря (домен UDI-6 опросника PFDI-20), большинство больных отмечали снижение признаков гиперактивного мочевого пузыря (вопрос №16) и улучшение качества мочеиспускания (вопрос №19). Вместе с тем 14,8% женщин отмечали периодическую потерю мочи при напряжении. Оценка результатов заполнения опросника ICIQ-SF подтвердила приведенные данные. Качество сексуальной жизни оценивалось по данным опросника PISQ-12 и также значительно улучшилось после операции. Из осмотренных пациенток 9 (4,7%) сообщили об исходно имеющейся диспареунии (определяемой как «всегда» или «обычно» на вопрос №5 опросника: «Вы чувствуете боль во время полового акта?»), которая регрессировала в послеоперационном периоде у 5 (55,6%) из них. Диспареуния de novo развилась у 1 (0,5%) пациентки (табл. 2).

По данным осмотра в кресле, у подавляющего большинства пациенток в послеоперационном периоде отмечалось нормальное анатомическое положение передне-апикального компартмента. Из осмотренных больных рецидив (симптомный рецидив ≥2 степени по классификации

Баден–Уолкера) в апикальном отделе был выявлен только у 2 (1,0%) женщин, в переднем – у 14 (7,4%) пациенток. При этом лишь в 5 (35,7%) случаях стенка влагалища выходила за пределы половой щели. Также у 38 (20,1%) больных наблюдалась асимптоматическое опущение передней стенки влагалища, не достигающее ближе 1 см до уровня половой щели.

При анализе данных телефонного интервьюирования большинство больных также отмечали значимое улучшение своего качества жизни (табл. 3). В течение 3 лет послеоперационного периода 25 (4,2%) больных были прооперированы по поводу СНМ de novo, а 4 (0,67%) – по поводу рецидива ПТО.

Оценка удовлетворенности пациенток показала, что 90,1% оценили проведенное лечение на 8 и более баллов, оставшиеся больные – от 5 до 8 баллов. В целом 97,4% (578/593) испытуемых ответили, что они будут рекомендовать данное оперативное лечение друзьям и родственникам.

Интересные данные были получены при сравнении анатомической картины с субъективными ощущениями больных. Из 19 больных с анатомическими рецидивами 16 отметили ощущение инородного тела во влагалище. Вместе с тем 11,6% больных, отметивших выпадение влагалища, не имели значимого дефекта тазового дна.

Дискуссия

Еще в 1958 г. Седрл впервые описал технику сакроспинальной фиксации, которая благодаря работам Рихтера широко распространилась в Европе и США. На сегодняшний день согласно опросу Международной урогинекологической ассоциации более 60% хирургов предпочитают трансвагинальный путь реконструкции, а сакроспинальная фиксация является наиболее популярным ее вариантом [8]. В клиническом руководстве Ассоциации хирургов-гинекологов сакроспинальная гистеропексия представлена как наиболее рекомендуемая процедура среди прочих органосохраняющих техник (уровень 2a) [9]. Среди основных достоинств техники называются низкая цена, простота исполнения, малая длительность операции, низкая смертность и возможность одномоментной коррекции соседних компартментов.

Специфическими осложнениями традиционной крестцово-остистой фиксации являются наличие жесткой точки фиксации к связке, натяжение тканей, приводящее иногда к сужению влагалища, а также избыточное «открытие» переднего компартмента ввиду девиации оси влагалища. Последнее приводит к возникновению рецидива цистоцеле у 20–33% пациенток [10, 11]. Разработанная нами гибридная реконструкция тазового дна направлена на устранение данных недостатков хорошо зарекомендовавшей себя крестцово-остистой фиксации, а именно: разобщение точек фиксации с помощью современного монофилamentного макропористого эндопротеза-ленты (УроСлинг-1) и придание физиологического положения оси влагалища. В то же время для профилактики рецидива в переднем компартменте крестцово-остистая фиксация дополняется субфасциальной кольпоррафией с фиксацией шва к установленному эндопротезу-ленте. Полученные нами результаты наблюдения за пациентками по истечении 3 лет послеоперационного периода обнаружили низкий процент повторных оперативных вмешательств по поводу рецидива ПТО – 0,67%, что в сочетании с большой выборкой (593 женщины) свидетельствует о высокой эффективности предложенной методики. Данные опросников и телефонного интервьюирования выявили нормализацию функционирования тазовых органов в послеоперационном периоде, улучшение качества жизни и высокий уровень удовлетворенности пациенток проведенным хирургическим лечением. Процент объективно оцененных случаев рецидива, определяемого как симптомное опущение 2-й и более степени по классификации Баден–Уолкера, составил 8,5% (16/189).

Идея восстановления апикального компартмента с помощью сетчатого имплантата минимальных размеров, фиксируемого билатерально в крестцово-остистых связках, отразилась в разработке зарубежной системы UrHold (Boston Scientific). Оценка субъективной эффективности данного эндопротеза обнаружила значимое снижение выраженности симптомов ПТО и нарушений функции мочевого пузыря. Так, по данным E. Lukacz и соавт. показатели POPDI-6, CRAD-8 и UDI-6 в течение 2 лет наблюдения снизились на 78,8±4,9, 74,0±4,9 и 89,5±4,5 балла соответственно. Также авторами отмечалось, что изолированная установка UrHold была менее эффективной по сравнению с теми случаями, когда она была дополнена передней кольпоррафией [12]. Куда менее оптимистичные результаты были представлены P. Rahlkola-Soisalo и соавт. В течение первого года после операции лишь 64,8% женщин отметили значительное снижение основных симптомов заболевания, у 10,6% больных состояние никак не изменилось, а 24,6% пациенток жаловались на ухудшение качества жизни [13]. В нашем исследовании, как согласно телефонному опросу, так и опираясь на данные заполненных опросников, отмечается значительное улучшение качества жизни практически всех прооперированных больных.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шкарупа Дмитрий Дмитриевич – д-р мед. наук, врач-уролог, зам. дир. по организации медицинской помощи, главный уролог КБМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: shkarupa.dmitry@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0489-3451>

Кубин Никита Дмитриевич – канд. мед. наук, врач-уролог урологического отд-ния КБМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: nikitakubin@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5189-4639>

Петров Александр Денисович – ординатор урологического отд-ния КБМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: adpetrov94@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5804-2033>

Шаповалова Екатерина Андреевна – врач-акушер-гинеколог гинекологического отд-ния КБМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: katerina_andmed@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4574-2492>

Заключение

Гибридная реконструкция тазового дна, представляющая собой сочетание билатеральной крестцово-остистой фиксации с использованием эндопротеза-ленты и реконструкции тазового дна нативными тканями (субфасциальная кольпоррафия) на сроках наблюдения 3 лет и более, показывает высокую субъективную эффективность, низкий процент повторных оперативных вмешательств и значительно улучшает качество жизни больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Hendrix SL, Clark A, Nygaard I et al. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1160–6.
- Brown JS, Waetjen LE, Subak LL et al. Pelvic organ prolapse surgery in the United States, 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (4): 712–6.
- Cetinkaya SE, Dokmeci F, Dai O. Correlation of pelvic organ prolapse staging with lower urinary tract symptoms, sexual dysfunction, and quality of life. *Int Urogynecol J* 2013; 24 (10): 1645–50.
- Шкарупа Д.Д., Шаповалова Е.А., Кубин Н.Д. и др. Комбинированная реконструкция тазового дна при дефектах I и II уровней поддержки: задний интравагинальный слинг и субфасциальная кольпоррафия. *Акушерство и гинекология*. 2016; 8: 99–105. [Shkarupa D.D., Shapovalova E.A., Kubin N.D. et al. Kombinirovannaiia rekonstruktsiia tazovogo dna pri defektakh I i II urovnei podderzhki: zadnii intravaginal'nyi sling i subfatsial'naia kolporrafiia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 8: 99–105 (in Russian).]
- Hullfish KL, Bobbjerg VE, Gibson J, Steers WD. Patient-centered goals for pelvic floor dysfunction surgery: what is success, and is it achieved? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 88–92.
- Bobbjerg VE, Trowbridge ER, Barber MD et al. Patient-centered treatment goals for pelvic floor disorders: association with quality-of-life and patient satisfaction. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 568e1–e6.
- Шкарупа Д.Д., Пешков Н.О., Кубин Н.Д. и др. Русскоязычные версии опросников для оценки качества жизни больных с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи. Экспериментальная и клиническая урология. 2016; 1: 94–7. [Shkarupa D.D., Peshkov N.O., Kubin N.D. et al. Russkoiazychnyie versii oprosnikov dlia otsenki kachestva zhizni bol'nykh s prolapsom tazovykh organov i stressovym nederzhaniiem mochi. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia urologiia*. 2016; 1: 94–7 (in Russian).]
- Ghoniem G, Hammett J. Female pelvic medicine and reconstructive surgery practice patterns: IUGA member survey. *Int Urogynecol J* 2015; 26 (10): 1489–94.
- Meriwether KV, Antosh DD, Olivera CK et al. Uterine preservation vs hysterectomy in pelvic organ prolapse surgery: a systematic review with meta-analysis and clinical practice guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219 (2): 129–46.e2.
- Karram MM, Sze EH, Walters MD. Surgical treatment of vaginal vault prolapse. In: Walters MD, Karram MM, editors. *Urogynecology and reconstructive pelvic surgery*. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1999; p. 235–56.
- Morgan DM, Rogers MAM, Huebner M et al. Heterogeneity in Anatomic Outcome of Sacrospinous Ligament Fixation for Prolapse. *Obstet & Gynecol* 2007; 109 (6): 1424–33.
- Lukacz ES, Warren LK, Richter HE et al. Quality of Life and Sexual Function 2 Years After Vaginal Surgery for Prolapse. *Obstet Gynecol* 2016; 127 (6): 1071–9.
- Rahlkola-Soisalo P, Altman D, Falconer C et al. Quality of life after Uphold™ Vaginal Support System surgery for apical pelvic organ prolapse-A prospective multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 208: 86–90.

Dmitrii D. Shkarupa – D. Sci. (Med.), Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint Petersburg State University. E-mail: shkarupa.dmitry@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0489-3451>

Nikita D. Kubin – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint Petersburg State University. E-mail: nikitakubin@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5189-4639>

Aleksandr D. Petrov – ordinator, Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint Petersburg State University. E-mail: adpetrov94@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5804-2033>

Ekaterina A. Shapovalova – obstetrician gynecologist, Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint Petersburg State University. E-mail: katerina_andmed@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4574-2492>

Нейрогенный и идиопатический гиперактивный мочевого пузырь: камни преткновения

Е.С. Коршунова¹⁻³, М.Н. Коршунов³, С.П. Даренков³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

[✉]e_korshunova@mail.ru

Аннотация

Синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) является хроническим состоянием, которое оказывает большое влияние на качество жизни как мужчин, так и женщин. Симптомы ГМП ограничивают повседневную и социальную деятельность больных. Данное состояние не является самостоятельным заболеванием, но входит в клиническую картину ряда нозологических форм. Наиболее частыми из них принято считать заболевания головного мозга (болезнь Паркинсона, деменция и т.д.), генитоуринарный синдром менопаузы и доброкачественную гиперплазию простаты. Объективно подтвердить гиперактивность мочевого пузыря можно уродинамическим методом (цистометрией): в ходе исследования во время наполнения определяются непроизвольные сокращения детрузора, которые могут быть спонтанными и спровоцированными. В случаях наличия у больного неврологического заболевания детрузорную гиперактивность принято считать нейрогенной, при его отсутствии – идиопатической. В статье рассматриваются вопросы лечения больных как нейрогенным, так и идиопатическим ГМП, особенности подбора лекарственной терапии. При выборе М-холиноблокатора необходимо оценить когнитивный статус пациента и его коморбидность. Применение четвертичных аминов (троспиума хлорида) оправдано при любой форме ГМП. Троспиум хлорид безопасен у пожилых больных вследствие уменьшения риска снижения познавательной функции и изменения фармакодинамики при полипрагмазии. Быстрый лечебный эффект обеспечивает высокую приверженность пациентов к терапии тропиумом хлоридом.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, деменция, гиперактивный мочевой пузырь, тропиум хлорид, М-холиноблокатор, α-адреноблокатор, эстрогены, цитохром P450.

Для цитирования: Коршунова Е.С., Коршунов М.Н., Даренков С.П. Нейрогенный и идиопатический гиперактивный мочевой пузырь: камни преткновения. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 53–57. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190384

Review

Neurogenic and idiopathic overactive bladder: stumbling blocks

Ekaterina S. Korshunova¹⁻³, Maksim N. Korshunov³, Sergei P. Darenkov³

¹National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia;

²Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia;

³Central State Medical Academy, Moscow, Russia

[✉]e_korshunova@mail.ru

Abstract

Overactive bladder syndrome (OAB) is a chronic condition that has a significant influence on the quality of life of both men and women. OAB symptoms limit daily and social activity of patients. This disorder is not a separate disease but is included in clinical presentation of several diseases. The most frequent of them are brain disorders (Parkinson's disease, dementia and others), genitourinary syndrome of menopause and benign prostate hyperplasia. Bladder overactivity can be confirmed with urodynamic methods (cystometry) where involuntary detrusor contractions that can be spontaneous and provoked are detected at the bladder filling phase. If a neurological disorder is present, detrusor hyperactivity is considered neurogenic, if it is absent – idiopathic. The article discusses treatment of patients both with neurogenic and idiopathic OAB as well as special aspects of medical therapy choice. In M-cholinoblockers choice patient cognitive function and comorbid disorders should be evaluated. The use of quaternary amines (trospium chloride) is reasonable in any OAB syndrome form. Trospium chloride is safe for use in older patients as a result of decrease of risk of cognitive function impairment and pharmacodynamics modulation in polypharmacy. Rapid therapeutic effect supports high adherence to treatment with trospium chloride.

Key words: Parkinson's disease, dementia, overactive bladder syndrome, trospium chloride, M-cholinoblocker, alpha-adrenoblocker, estrogens, cytochrome P450.

For citation: Korshunova E.S., Korshunov M.N., Darenkov S.P. Neurogenic and idiopathic overactive bladder: stumbling blocks. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 53–57. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190384

Синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) – хроническое состояние, которое оказывает выраженное влияние на качество жизни как мужчин, так и женщин [1]. Симптомы ГМП ограничивают повседневную и социальную деятельность больных: работу, путешествия, физические упражнения, сон и сексуальную функцию. Примерно у 1/3 пациентов развивается депрессия [2], а в редких случаях агорафобия.

В соответствии с определением Международного общества по удержанию мочи (International Continence Society, ICS) ГМП – это симптомокомплекс, характеризующийся urgenностью, учащенным мочеиспусканием (более 8 раз в сутки), ноктурией, что в ряде случаев сопровождается urgenным недержанием мочи [3]. Важной особенностью постановки такого диагноза является отсутствие доказанной инфекции мочеполового тракта или другого явного патологического процесса (эндокринных, кардиальных заболеваний и т.п.).

Объективно подтвердить гиперактивность мочевого пузыря можно уродинамическим методом (цистометрией): в ходе исследования во время наполнения определяются непроизвольные сокращения детрузора, которые могут быть спонтанными и спровоцированными. В случаях наличия у

больного неврологического заболевания детрузорную гиперактивность принято считать нейрогенной, при его отсутствии – идиопатической [4].

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о большой социальной значимости ГМП как в общей популяции, так и среди больных неврологическими заболеваниями.

Так, национальное американское исследование NOBLE (National Overactive BLadder Evaluation, 2003; n=5204) выявило признаки ГМП у 16% мужчин и 16,9% женщин [1]. Одно из крупнейших международных исследований EPIC (n=19 165), проведенное в Канаде и 4 странах Европы (Германия, Италия, Швеция, Великобритания), позволило определить, что симптомы ГМП отмечали 10,8% мужчин и 12,8% женщин [5].

Совсем другие статистические данные распространности ГМП в нейрогенной популяции. Так, этот недуг выявлен у 70% больных болезнью Паркинсона (БП) [6], у 62% – рассеянным склерозом [7] и 48% пациентов с деменцией [8].

Первой линией медикаментозного лечения больных ГМП (как идиопатическим, так и нейрогенным) являются М-холиноблокаторы, а таргетными точками воздействия –

Таблица 1. Типы мускариновых рецепторов и их распределение в тканях
Table 1. Types of muscarinic receptors and their distribution in tissues

Типы рецепторов	Локализация
M ₁	Головной мозг (кора, гиппокамп), железы, симпатические ганглии
M ₂	Сердце, задний мозг, гладкая мускулатура
M ₃	Гладкая мускулатура, железы, головной мозг
M ₄	Базальные отделы переднего мозга, стриатум
M ₅	Черная субстанция

Таблица 2. Аффинность антимускариновых препаратов к разным типам мускариновых рецепторов [10]
Table 2. The affinity of antimuscarinic agents to different types of muscarinic receptors [10]

Название	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅
Солифенацин	7,6	6,9	8,0	–	–
Оксобутинин	8,7	7,8	8,9	8,0	7,4
Толтеродин	8,8	8,0	8,5	7,7	7,7
Троспиум	9,1	9,2	9,3	9,0	8,6

M-холинорецепторы. Данных видов рецепторов выделено 5, преимущественное распределение по органам и структурам отражено в табл. 1.

В гладких миоцитах детрузора располагаются M₂-рецепторы, доля которых составляет 80% и M₃ – 20%. Но именно последние отвечают за непосредственное сокращение мочевого пузыря, в то время как M₂ участвуют в этом процессе опосредованно – через аденилатциклазу посылают импульсы к симпатической нервной системе, V₃-рецепторам, которые ответственные за фазу накопления мочевого пузыря. Получая сигнал от M₂-рецепторов, V₃ прекращают свое действие, и создаются предпосылки для сокращения детрузора. Кроме того, в последние десятилетия появились данные о том, что в патогенезе ГМП могут принимать участие не только M₂/M₃-рецепторы детрузора, но также и другие типы мускариновых рецепторов, расположенных на клетках уротелия и в субуротелиальном пространстве [9].

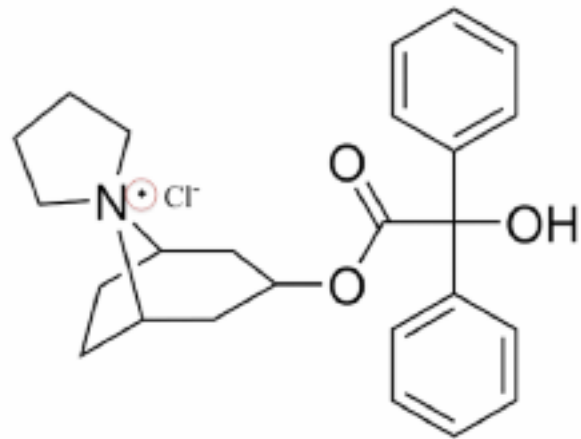
В настоящее время в Российской Федерации антимускариновыми препаратами, доступными для лечения больных ГМП, являются: оксобутинин, толтеродин, фезотеродин, солифенацин и тропиум. Данные лекарственные средства имеют ряд различий и прежде всего – по сродству к мускариновым рецепторам (табл. 2).

Максимальным сродством ко всем типам мускариновых рецепторов обладает тропиум хлорид. Как и толтеродин, он относится к неселективным антимускариновым препаратам с одинаковой аффинностью ко всем рецепторам. Оксобутинин и солифенацин имеют крайне высокое сродство к M₃-рецепторам, более выраженное, чем к M₂/M₅, причем с небольшим различием между M₃- и M₁/M₄. Таким образом, критерию максимального сродства к M₃- и M₂-рецепторам (располагающихся в гладкомышечных элементах мочевого пузыря и играющих ведущую роль в сокращении детрузора) из представленных препаратов отвечает тропиум. Это позволяет предположить его более высокую эффективность в ослаблении симптомов ГМП.

Нейрогенный ГМП

При лечении больных неврологического профиля необходимо обращать внимание на лекарственные средства, назначенные врачом – неврологом или психиатром. Например, при деменции 1-й линии терапии являются антихолинэстеразные препараты. Принцип их действия заключается в лизисе холинэстеразы, что увеличивает уровень ацетилхолина в пресинаптической щели. Комбинирован-

Химическая структура тропиума хлорида.
Chemical structure of trospium chloride.



ное использование «центрального» ингибитора ацетилхолинэстеразы и «периферического» антагониста мускариновых рецепторов много лет остается предметом споров и до сих пор нуждается в уточнении.

Целью работы А. Isik и соавт. (2009 г.) стало изучение сочетанного применения галантамина (ингибитора холинэстеразы) и тропиума хлорида при лечении больных болезнью Альцгеймера, страдающих urgentным недержанием мочи; 46 пациентов получали комбинированную терапию на протяжении 6 мес. При подведении итогов оказалось, что лечение тропиумом статистически значимо снизило все симптомы ГМП без ухудшения когнитивной способности больных. Авторы пришли к выводу, что комбинация тропиума и галантамина может быть рекомендована для лечения пациентов с деменцией и недержанием мочи [11].

Вероятно, такое сочетание возможно благодаря химической структуре тропиума хлорида, являющегося четвертичным амином.

Положительный заряд молекулы (см. рисунок) делает его гидрофильным соединением. Благодаря этому свойству лекарственное средство на 80% выводится с мочой, в отличие от третичных аминов практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и не приводит к развитию побочных эффектов со стороны центральной нервной системы [12, 13].

Особое внимание стоит обратить на то, что в нейрогенной группе пациентов к лечению симптомов нижних мочевых путей следует приступать только после коррекции терапии основного заболевания и стабилизации неврологического статуса.

В наше исследование вошли 67 больных БП со стадиями по Хен и Яру (основной шкалы оценки данного неврологического заболевания) 2; 2,5; 3; 3,5 и 4. Средний возраст составил 67,8 (50–81) года. У всех пациентов диагностирован ГМП без инфравезикальной обструкции.

Тропиум хлорид назначали в дозе 30 мг/сут (1 таблетка). При отсутствии эффекта в течение 7 дней дозу препарата увеличивали на 30 мг/сут (по 1 таблетке 2–3 раза) – максимальная дозировка составила 90 мг [у 4 (6%) пациентов]. Данный период для контроля проводимой терапии определен на основании данных работы D. Rudy и соавт. (2006 г.). Авторы отметили при назначении тропиума хлорида лечебный эффект уже в первые дни приема препарата [14].

Объективно через 12 нед лечения количество мочеиспусканий в сутки уменьшилось с 12,0±4,3 (10–20) до 9,9±3,6 (9–18). Число urgentных позывов и эпизодов urgentного недержания мочи в среднем снизилось с 3,3±2,7 до 0,8±1,8. Среднеэффективный объем мочевого пузыря увеличился с 143,3±25,9 (110–185) до 195,0±43,6 (150–280) мл.

В ходе работы у 15 (22,7%) больных зафиксированы побочные эффекты, характерные для всех М-холиноблокаторов, – сухость во рту и нарушения опорожнения кишечника. Выраженность нежелательных явлений оценивалась больными как легкой, так и средней степени тяжести и не требовала отмены препарата. Стоит подчеркнуть, что увеличение дозы лекарственного средства не приводило к усилению побочных эффектов. Неврологический статус не претерпел каких-либо изменений, нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы (головная боль, спутанность сознания, галлюцинации, снижение когнитивной функции) не зарегистрировано.

Мы пришли к выводу, что терапия тропиумом хлоридом является эффективным и безопасным методом лечения больных ГМП на фоне БП. Кроме того, учитывая гидрофильные свойства лекарственного средства и скорость достижения лечебного эффекта (от третьего дня применения), тропиум увеличивает приверженность больных к терапии.

Идиопатический ГМП

Надо отметить, что ГМП не является самостоятельным заболеванием, но входит в клиническую картину ряда нозологических форм. Наиболее частыми причинами развития идиопатической формы принято считать генитоуринарный синдром менопаузы и доброкачественную гиперплазию простаты.

Генитоуринарный синдром менопаузы

Данный термин был одобрен и официально утвержден Международным обществом по исследованию женского сексуального здоровья (International Society for the Study of Women's Sexual Health, ISSWSH) и Северо-Американским – по менопаузе (North American Menopause Society, NAMS) в 2014 г. Это совокупность симптомов, связанных с уменьшением эстрогенов и других половых стероидов, приводящих к изменению половых губ, клитора, промежности, влагалища, уретры и мочевого пузыря у женщин. Частота генитоуринарного синдрома менопаузы достигает 50% случаев среди женщин среднего и пожилого возраста. Данные симптомы являются хроническими и прогрессируют без длительной ремиссии [15].

Роль дефицита половых гормонов в патогенезе ГМП не вызывает сомнений. Единое эмбриологическое происхождение структур урогенитального тракта у женщин обуславливает зависимость симптомов нижних мочевых путей от уровня половых гормонов, в том числе во время беременности и в климактерии [16]. Так, частота встречаемости ургентного мочеиспускания у

женщин в репродуктивном возрасте составляет 20–30%, в перименопаузе и ранней постменопаузе – 30–40%, в пожилом возрасте (старше 70 лет) – 30–50% [17]. В ряде работ прослеживается корреляция между частотой возникновения ГМП и длительностью постменопаузы [18–21].

Эстрогеновые рецепторы выделены как в детрузоре, уретелии, уретре, мышцах тазового дна, так и парасимпатических ганглиях, ответственных за иннервацию мочевого пузыря. По мнению А. Wróbel, данный факт свидетельствует о том, что эстрогены могут модулировать высвобождение ацетилхолина (главного медиатора сокращения детрузора). Известно, что эстрогены регулируют действие K^+ и Ca^{2+} каналов и могут ингибировать активность мышечной киназы (Rho-киназы) детрузора. Терапия эстрогенами напрямую влияет на сократительную активность мышечной стенки мочевого пузыря, подавляя приток ионов кальция из внеклеточного пространства в клетку и изменяя функцию мускариновых рецепторов [22].

Так, исследование L. Cardozo и соавт. (2014 г.) показало, что у женщин в постменопаузе лечение эстрогенами статистически значимо снижает ургентность, число ночных и дневных мочеиспусканий, эпизодов недержания мочи [23].

Интересные данные получены в ходе метаанализа R. Geoffrion (2012 г.). В Кокрановской библиотеке и базе Medline отобраны систематические обзоры, рандомизированные клинические и наблюдательные исследования, опубликованные с 1950 по 2010 г. Все работы посвящены лечению больных ГМП различными методами. Анализ показал, что пероральный или трансдермальный прием эстрогенов не следует рекомендовать для лечения данного синдрома, так как его эффекты сопоставимы с плацебо (степень рекомендаций – IЕ). Однако вагинальные эстрогены могут быть назначены для субъективного улучшения симптомов ГМП (степень рекомендаций – IIIВ) [24].

Работа E. Geller и соавт. (2012 г.) также рассматривала проблемы лечения женщин в постменопаузе с ГМП. Особым фокусом исследования стало влияние М-холиноблокаторов на когнитивную функцию больных. При включении в проект все пациентки проходили стандартное урологическое обследование, выполняли задания по тесту Хопкинса и оценивались по шкалам «Ориентация, память и концентрация» (Orientation, Memory & Concentration, ОМС) и Mini-Cog. Данные методы оценки познавательной способности являются наиболее распространенными среди неврологов. Из 50 зарегистрированных женщин 35 завершили исследова-

дование полностью. Средний возраст составлял 70,4 года; 77,1% пациенток ранее принимали антихолинергические препараты. На момент включения в протокол 65,7% больных имели тяжелую гиперактивность мочевого пузыря, а у 71,4% из них отмечалось сильное недержание мочи. Все пациентки получали троспиум хлорид пролонгированного высвобождения. Статистически значимое снижение симптоматики ГМП произошло по всем изучаемым параметрам. Авторы не выявили изменения когнитивной функции между первичной оценкой и после 12 нед медикаментозной терапии. Исследование позволило сделать выводы, что троспиум хлорид эффективен в лечении ургентного недержания мочи и не влияет на познавательную функцию при долгосрочном применении [25]. К подобным выводам пришли и другие исследователи [26–28].

Доброкачественная гиперплазия простаты

Это состояние, связанное с увеличением железистой ткани простаты, в большинстве случаев приводящее к нарушению оттока мочи из мочевого пузыря – инфравезикальной обструкции. Нет единого мнения о патогенезе развития ГМП у пожилых мужчин. Предполагают, что это может быть проявлением развития гипоксии вследствие возрастного атеросклероза, а также денервации детрузора на фоне инфравезикальной обструкции [29].

«Золотым стандартом» лечения нарушения оттока мочи на фоне гиперплазии простаты является назначение α -адреноблокаторов (α -АБ). Однако они не устраняют симптомов ГМП. Данные ряда рандомизированных клинических исследований показали, что сочетанное назначение М-холино- и α -АБ у больных доброкачественной гиперплазией простаты не вызывает статистически значимого увеличения объема остаточной мочи по сравнению с контрольной группой [30–32]. Совмещение данных препаратов было более эффективно в отношении снижения частоты мочеиспускания, ноктурии или показателя IPSS (International prostate symptoms score) по сравнению с α -АБ или только плацебо. Кроме того, при комбинированной терапии зарегистрировано значительное снижение частоты возникновения ургентного недержания мочи и императивных позывов к мочеиспусканию, а также значительное повышение качества жизни [33]. Назначение α -АБ в сочетании с антимускариновыми лекарственными средствами рекомендуется как Европейской, так и Американской ассоциациями урологов [34, 35].

Масштабное неинтервенционное исследование проведено в Германии в 2009 г., были включены в проект 4382 мужчины (средний возраст $68,4 \pm 8,8$ года) с доброкачественной гиперплазией простаты и ГМП. В анализ безопасности терапии вошли все больные. Подгруппа пациентов для оценки эффективности лечения составляла 4104 человека. Среднее число дневных мочеиспусканий – $11,8 \pm 3,5$, ночных – $3,2 \pm 1,3$. У 1400 (32,4%) больных наблюдалось в среднем $4,9 \pm 5,3$ эпизода недержания мочи в неделю, 859 (19,9%) мужчин использовали прокладки – в среднем $9,3 \pm 6,8$ штук в неделю. Большинство больных оценили степень ургентных позывов к мочеиспусканию как сильную (44,2%) или среднюю (48,4%), в то время как 7% пациентов – как незначительную. У всех больных проводилась базовая терапия антагонистами α -рецепторов: тамсулозин применялся в 73,4% случаев, альфузозин – в 14,2%, теразозин – в 8,6 и 3,1% – доксазозин. У 1480 (34,2%) больных начато лечение α -АБ за 12 мес до включения в исследование; у 1965 (45,4%) мужчин продолжительность терапии составила 30 дней; у 545 (12,6%) пациентов – более 7 дней. Во многих случаях дневная дозировка α -АБ соответствовала официальным рекомендациям. До начала лечения антимускариновыми препаратами среднее значение балла по IPSS составило $18,2 \pm 5,1$, качества жизни – $3,8 \pm 0,9$. Всем больным дополнительно назначен троспиум хлорид. Наиболее частыми ре-

комендуемыми дозами стали 30 мг (45,6% случаев), 45 мг (16,8%), и 60 мг (28,8%). В 1432 (33%) случаях троспиум хлорид в таблетках в пленочной оболочке немедленного высвобождения предписывалось принимать 1 раз в день, в 1907 (44,1%) – 2 раза и в 905 (20,9%) – 3 раза в сутки. Регулярный прием лекарства подтвержден у 93,8% больных. По итогам исследования оказалось, что среднее число дневных мочеиспусканий снизилось до $8,5 \pm 2,5$, ночных – до $1,7 \pm 1$, эпизодов недержания – до $3,6 \pm 3,9$. Число континентных больных увеличилось с 66,6 до 83,1%. Общую переносимость дополнительной пероральной терапии троспиумом хлоридом оценили как очень хорошую или хорошую 94,2% исследователей и 89,2% больных. Лечение М-холиноблокатором преждевременно прекращено у 121 (2,8%) из 4382 больных: в 56 (1,3%) случаях из-за отсутствия эффективности, 49 (11%) – из-за некомплаентности пациентов, 17 (0,4%) – из-за нежелательных эффектов (сухость во рту, запор и задержка мочи). Авторы пришли к выводу: у больных ГМП при доброкачественной гиперплазии простаты комбинированная терапия (α -АБ + троспиум хлорид) имеет большую клиническую эффективность по сравнению с лечением только антагонистом α -рецепторов; такая лекарственная схема контроля симптомов нижних мочевых путей хорошо переносится подавляющим большинством пациентов [36]. Данную точку зрения разделяют ряд других исследователей [37, 38].

Отдельно надо отметить, что, как генитоуринарный синдром менопаузы, так и доброкачественная гиперплазия простаты встречаются у людей старшего возраста, и выбор троспиума хлорида в качестве М-холиноблокатора неслучаен.

Троспиум обладает преимуществом по сравнению с другими антимускариновыми препаратами не только благодаря отсутствию побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, быстрому наступлению лечебного действия, но и минимальному метаболизму в печени. Все М-холиноблокаторы, используемые для купирования симптомов ГМП, за исключением троспиума, трансформируются ферментами цитохрома P450 – либо CYP2D6, либо CYP3A4 [39–41].

Цитохром P450 – общее название ферментов семейства P450. Система цитохрома P450 участвует в окислении многочисленных эндо- и экзогенных соединений. Ферменты этой группы играют важную роль в обмене стероидов, желчных и ненасыщенных жирных кислот, фенольных метаболитов, а также в нейтрализации лекарств [42]. Известен факт, что препараты дарифенацин, фезотеродин, оксипутилин, пропиверин, солифенацин и толтеродин следует применять с осторожностью вместе с ингибиторами CYP2D6 и CYP3A4, такими как хинидин, пароксетин или кетоконазол [43–45]. Однако информация об ингибирующем эффекте М-холиноблокаторов по отношению к остальным 7 основным человеческим цитохромам, опосредующим 90% всего метаболизма лекарственных цитохромных средств, ограничена [46]. Пациенты старшего возраста часто получают полифармакотерапию. В тех случаях, когда несколько лекарственных средств в печени метаболизируются одним ферментом, им приходится вступить в конкурентную связь за активных центр этого биокатализатора. Результатом может быть изменение действия препаратов. Троспиум лишь в малой степени способен подвергаться метаболизму в печени. Вероятность его фармакокинетического взаимодействия с другими лекарственными средствами минимальна.

Таким образом, троспиум хлорид является эффективным лекарственным средством для купирования симптомов как нейрогенного, так и идиопатического ГМП. Безопасен в применении у пожилых больных вследствие снижения риска развития когнитивных расстройств и изменения фармакодинамики при полипрагмазии. Быстрый лечебный эффект обеспечивает высокую приверженность пациентов к терапии троспиумом хлоридом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW et al. Prevalence and burden of over-active bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20: 327–36.
- Lai HH, Shen B, Rawal A, Vetter J. The relationship between depression and overactive bladder/urinary incontinence symptoms in the clinical OAB population. *BMC Urol* 2016; 16: 60. DOI: 10.1186/s12894-016-0179-x
- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM et al. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 4–20; *International Urogynecology J* 2010; 21: 5–26. DOI: 10.1007/s00192-009-0976-9
- Abrams P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology* 2003; 62 (5): 28–37.
- 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.
- Коршунова Е.С. Диагностика и лечение симптомов нижних мочевых путей у больных болезнью Паркинсона в сочетании и без доброкачественной гиперплазии простаты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. [Korshunova E.S. Diagnostika i lechenie simptomov nizhnikh mochevykh putei u bol'nykh bolezn'yu Parkinsona v sochetanii i bez dobrokachestvennoy giperplazii prostaty. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2006 (in Russian).]
- Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol* 1999; 161 (3): 743–57.
- Cacabelos R, Rodríguez B, Carrera C et al. APOE-related frequency of cognitive and noncognitive symptoms in dementia. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1996; 18 (10): 693–706.
- Mansfield KJ, Liu L, Mitchelson FJ et al. Muscarinic receptor subtypes in human bladder detrusor and mucosa, studied by radioligand binding and quantitative competitive RT-PCR: changes in ageing. *Br J Pharm* 2005; 144: 1089–99.
- Ikeda K, Kobayashi S, Suzuki M et al. M3 receptor antagonism by the novel antimuscarinic agent solifenacin in the urinary bladder and salivary gland. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002; 366: 97–103.
- Isik AT, Celik T, Bozoglu E, Doruk H. Trosipium and cognition in patients with late onset Alzheimer disease. *J Nutr Health Aging* 2009; 13 (8): 672–6.
- Pietzko A, Dimpfel W, Schwantes U, Topfmeier P. Influences of trosipium chloride and oxybutynin on quantitative EEG in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 47: 337–43.
- Callegari E, Malhotra B, Bungay PJ et al. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72 (2): 235–46. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03961.x
- Rudy D, Cline K, Harris R et al. Time to onset of improvement in symptoms of overactive bladder using antimuscarinic treatment. *BJU Int.* 2006; 97 (3): 540–6.
- Position Statement. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20 (9): 888–902.
- Ковалева Л.А. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин, особенности терапии. *Лечащий врач.* 2016; 3: 34–7. [Kovaleva L.A. Giperaktivnyi mochevoi puzyr' u zhenshchin, osobennosti terapii. *Lechashchii vrach.* 2016; 3: 34–7 (in Russian).]
- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 4. DOI: 10.1002/nau.20798
- Robinson D, Cardoso L, Milsom I et al. Oestrogens and overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2014; 33 (7): 1086–91. DOI: 10.1002/nau.22464
- Thuroff JW, Abrams P, Andersson KE et al. EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol* 2011; 59: 387–400.
- Rahn DD, Ward RM, Sanses TV. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. *Int Urogynecol J* 2014. DOI: 10.1007/s00192-014-2554-z
- Ellsworth P, Marschall-Kehrel D, King S et al. Bladder health across the life course. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 397–406. DOI: 10.1111/ijcp.12127
- Wróbel A. Overactive bladder syndrome pharmacotherapy: future treatment options. *Prz Menopauzalny* 2015; 14 (4): 211–7. DOI: 10.5114/pm.2015.56403
- Cardoso L, Lose G, McClish D. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 892–7.
- Geoffrion R, Lovatis D, Walter J-E et al. Treatments for Overactive Bladder: Focus on Pharmacotherapy. *J Obstet Gynaecol Canada* 2012; 34 (11): 1092–101. DOI: 10.1016/s1701-2163(16)35440-8
- Geller EJ, Crane AK, Wells EC et al. Effect of anticholinergic use for the treatment of overactive bladder on cognitive function in postmenopausal women. *Clin Drug Investig* 2012; 32 (10): 697–705. DOI: 10.2165/11635010-000000000-00000
- Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56 (12): 2203–10. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.02009.x
- Fox C, Richardson K, Maidment ID et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59 (8): 1477–83. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03491.x
- Ancelet ML, Artero S, Portet F et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 2006; 332 (7539): 455–9.
- Chung A, Noguchi N, Chan L, Tse V. Voiding dysfunction in older men. *Curr Opin Urol* 2016; 26 (2): 177–83. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000265
- Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K et al. Combination treatment with an a-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003; 169 (6): 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 (6): 2273–5.
- Yang Y, Zhao SF, Li HZ et al. Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolterodine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. *Chin Med J* 2007; 120 (5): 370–4.
- Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. *JAMA* 2006; 296 (19): 2319–28. <http://uroweb.org/guideline>
- <http://www.auanet.org/guidelines>
- Wiedemann A, Neumann G, Neumeister C et al. Efficacy and Tolerability of Add-On Trosipium Chloride in Patients with Benign Prostatic Syndrome and Overactive Bladder: A Non-Interventional Trial Showing Use of Flexible Dosing. *Uro Today Int J* 2009; 2. DOI: 10.3834/uj.1944-5784.2009.04.02
- MacDiarmid SA, Ellsworth PI, Ginsberg DA et al. Safety and efficacy of once-daily trosipium chloride extended-release in male patients with overactive bladder. *Urology* 2011; 77 (1): 24–9. DOI: 10.1016/j.urology.2010.07.469
- Kosilov KV, Loparev SA, Ivanovskaya MA, Kosilova LV. Effectiveness of Solifenacin and Trosipium for Managing of Severe Symptoms of Overactive Bladder in Patients With Benign Prostatic Hyperplasia. *Am J Mens Health* 2016; 10 (2): 157–63. DOI: 10.1177/1557988315595692
- Guay DRP. Clinical pharmacokinetics of drugs used to treat urge incontinence. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 1243–85.
- Ohtake A, Saitoh C, Yuyama H. Pharmacological characterization of a new antimuscarinic agent, solifenacin succinate, in comparison with other antimuscarinic agents. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 54–8.
- Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008; 54: 543–62.
- De Montellano O, Paul R. Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry. 3rd edition. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2005.
- Crewe HK, Lennard MS, Tucker GT. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 262–5.
- Yaich M, Popon M, Médard Y. In-vitro cytochrome P450 dependent metabolism of oxybutynin to N-deethylxybutynin in humans. *Pharmacogenetics* 1998; 8 (5): 449–51.
- Коршунова Е.С., Коршунов М.Н. Гиперактивный мочевой пузырь у мультиморбидных больных. Что нужно помнить? *Consilium Medicum.* 2018; 20 (7): 41–5. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.41-45 [Korshunova E.S., Korshunov M.N. Hyperactive bladder in multimorbid patients. What should be remembered? *Consilium Medicum.* 2018; 20 (7): 41–5. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.41-45 (in Russian).]
- Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013; 138: 103–41. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Коршунова Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. урологии ФГБУ ДПО ЦГМА, ст. науч. сотр. ФГБУ «НИИЦ радиологии», невроуролог ФГБУ НЦН. E-mail: e_korshunova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-934X>

Коршунов Максим Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. урологии ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: m_korshunov@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9355-2872>

Даренков Сергей Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: darenkov@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3797-7160>

Ekaterina S. Korshunova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Radiology Research Center, Scientific Center of Neurology, Central State Medical Academy. E-mail: e_korshunova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-934X>

Maksim N. Korshunov – Cand. Sci. (Med.), Central State Medical Academy. E-mail: m_korshunov@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9355-2872>

Sergei P. Darenkov – D. Sci. (Med.), Central State Medical Academy. E-mail: darenkov@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3797-7160>

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2019

Онаботулинотоксин в лечении детрузорной гиперактивности у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой (обзор литературы)

Р.В. Салюков¹, А.С. Колмаков², А.Г. Мартов³

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГАУ «Лечебный-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

✉salyukov2012@yandex.ru

Аннотация

Одним из проявлений нейрогенной дисфункции мочеиспускания у пациентов со спинномозговой травмой является гиперактивность мочевого пузыря. Она регистрируется в виде детрузорной гиперактивности, сочетающейся с детрузорно-сфинктерной диссинергией или без нее. Сегодня самым перспективным для купирования нейрогенной детрузорной гиперактивности признаны инъекции онаботулинотоксина в стенку мочевого пузыря. Этот метод рассматривается как высокоэффективный и малоинвазивный способ лечения. Он патогенетически обоснован, так как приводит к блокаде выработки ацетилхолина в пресинаптическую щель, что вызывает подавление парасимпатического влияния на детрузор. Авторы представляют современные положения о технологии инъекций онаботулинотоксина и эффективных дозах его применения. В статье освещены перспективные направления изменения технологии введения препаратов ботулинического токсина типа А.

Ключевые слова: нейрогенная детрузорная гиперактивность, детрузорно-сфинктерная диссинергия, ботулинический токсин, повреждение спинного мозга, гиперактивный мочевой пузырь, инъекции в детрузор.

Для цитирования: Салюков Р.В., Колмаков А.С., Мартов А.Г. Онаботулинотоксин в лечении детрузорной гиперактивности у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой (обзор литературы). Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 58–63. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190386

Review

Onabotulinumtoxin A in treating detrusor hyperactivity in patients with spinal cord injury (literature review)

Roman V. Salyukov¹, Aleksandr S. Kolmakov², Aleksei G. Martov³

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Therapeutic Rehabilitation Center, Moscow, Russia;

³Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

✉salyukov2012@yandex.ru

Abstract

Symptoms of the lower urinary tract are typical manifestations of spinal cord injury. One of the manifestations of neurogenic dysfunction of the lower urinary tract, observed in patients with spinal cord injury, is urinary bladder overactivity, which can be seen in combination with or without detrusor-sphincter dyssynergy. Currently, the most promising method of neurogenic bladder overactivity treatment is intravesical onabotulinumtoxin A injections. This method is considered highly effective and minimally invasive. It is pathogenetically reasonable, since it leads to a blockade of acetylcholine production in the presynaptic gap, which causes a suppression of the parasympathetic effect on the detrusor. The authors present modern data of onabotulinum toxin injection technology and effective doses of its use. The article highlights promising changes in the technology of botulinum toxin type A administration.

Key words: neurogenic detrusor overactivity, detrusor-sphincter dyssynergia, botulinum toxin, spinal cord injury, overactive bladder, detrusor injection.

For citation: Salyukov R.V., Kolmakov A.S., Martov A.G. Onabotulinumtoxin A in treating detrusor hyperactivity in patients with spinal cord injury (literature review). Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 58–63. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190386

Введение

Симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) – характерные проявления позвоночно-спинномозговой травмы (ПСМТ). Они встречаются в остром периоде травмы, осложняют течение раннего восстановительного периода и могут оказывать значительное влияние на качество жизни пациентов с ПСМТ в течение всей их последующей жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота ПСМТ в разных странах варьирует в очень широких пределах – от 13 до 53 новых случаев в год на 1 млн населения. Основную часть пациентов с ПСМТ составляют мужчины (82,3%), а пик заболеваемости приходится на возраст от 16 до 21 года [1].

СНМП диагностируются у 81% пациентов с ПСМТ. В зависимости от клинических форм СНМП, развивающихся на фоне ПСМТ, принято объединять их общим понятием нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей (НДНМП). Единой общепринятой клинической классификации НДНМП не существует. При построении лечебной

тактики оптимальным является использование данных уродинамического обследования, на основании которого выделяют 3 основные формы НДНМП, имеющие практическое значение, такие как нейрогенная детрузорная гиперактивность (НДГ), гипоактивность детрузора, а также детрузорно-сфинктерная диссинергия (ДСД) [2, 3].

Говоря о лечении форм НДНМП, следует отметить, что до сих пор не существует эффективных методов терапии гипоактивности детрузора, в связи с чем основным способом коррекции этого нарушения является периодическая катетеризация мочевого пузыря [4]. Наиболее неблагоприятной по течению формой НДНМП считается ДСД, сочетающаяся с НДГ [5]. В этом случае нарушение опорожнения мочевого пузыря из-за сфинктерной дисфункции в сочетании с НДГ может привести к пузырно-мочеточниковому рефлюксу (ПМР). Отсутствие своевременной коррекции такого нарушения чревато развитием других осложнений, в том числе и почечной недостаточности, значительным ухудшением качества жизни, сниже-

нием реабилитационного потенциала пациента и существенным увеличением стоимости его восстановительного лечения [2, 3].

Оптимальная лечебная тактика при ДСД заключается в подавлении НДГ и переводе пациента на периодическую катетеризацию мочевого пузыря [5].

Терапией 1-й линии НДГ считается постоянный прием М-холинолитиков. Однако длительная консервативная терапия М-холинолитиками НДГ при ПСМТ имеет много ограничений ввиду побочных эффектов и недостаточной эффективности [6]. Сегодня при невозможности или неэффективности М-холинолитиков для коррекции НДГ рекомендуют инъекции препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) в стенку мочевого пузыря [6, 7]. Несмотря на то что впервые в урологии в 1986 г. БТА (онаботулинотоксин) применен именно при ДСД у пациентов с ПСМТ, возможности ботулинотерапии у этой категории пациентов находятся в стадии активного изучения.

Патогенез НДГ при ПСМТ

Развитие НДНМП при ПСМТ обусловлено повреждением как региональных центров микции в спинном мозге, так и проводящих путей, обеспечивающих их взаимодействие с отделами центральной нервной системы (ЦНС), расположенными выше уровня травмы. В основе формирования НДГ лежит не только повреждение центров регуляции мочеиспускания в спинном мозге, но и морфологические, а также функциональные изменения афферентных и эфферентных нервов, детрузора и уротелия [8].

Повреждение спинного мозга приводит к изменению регуляции работы детрузора за счет увеличения значимости немиелинизированных нервных волокон – С-волокон, которые отличаются от миелинизированных А-волокон повышенной возбудимостью, что выражается в существенном увеличении частоты афферентных нервных импульсов к центрам микции ЦНС. В ряде работ отмечено возникающее при ПСМТ нарушение баланса как стимулирующих (вазоактивный кишечный пептид и активирующий аденилатциклазу гипофизарный полипептид), так и ингибирующих (глицин и γ -аминоасляная кислота) сокращения детрузора нейромедиаторов ЦНС, что также приводит к возрастанию влияния активирующих центр мочеиспускания спинного мозга импульсов [9].

Развитию НДГ способствуют возникающие на фоне ПСМТ изменения в слизистом и подслизистом слое мочевого пузыря, выявленные в исследованиях последних лет. Уротелий вместе с собственной пластинкой слизистой и расположенными под ней миофибробластами и афферентными нервными волокнами представляют собой сложную систему, выполняющую не только барьерную функцию, но и реагирующую на растяжение мочевого пузыря посредством множества хемо- и механорецепторов. Нарушение работы этой системы также способствует развитию НДГ. Продемонстрировано, что уже спустя 2 ч после ПСМТ нарушается проницаемость апикальных (зонтикообразных) клеток уротелия, а также наблюдается уменьшение их размеров. Через несколько недель после ПСМТ (период возникновения НДГ), проницаемость данных клеток полностью восстанавливается, в то время как изменение размера клеток является необратимым, что приводит к значительному увеличению секреции аденозинтрифосфата (АТФ) при растяжении уротелия. В свою очередь, повышение концентрации АТФ стимулирует афферентные С-волокна. Наряду с изменениями уротелия, ПСМТ приводит к повышению секреции миофибробластами белка целевых контактов, а также коннексина-43 и кадгерина-11. Данные белки связывают мембраны миофибробластов и усиливают транспорт ионов между клетками, что увеличивает спон-

танную электрическую активность последних [9]. Указанные изменения в стенке мочевого пузыря приводят к повышению стимуляции парасимпатических мотонейронов спинного мозга и ацетилхолинопосредованному сокращению детрузора, что клинически проявляется учащением мочеиспускания, ургентными позывами к мочеиспусканию и/или ургентным недержанием мочи, а также снижению функциональной емкости мочевого пузыря [8, 9].

В ряде исследований последних лет установлено значение фактора роста нервов в НДГ у пациентов с ПСМТ. В основе данного «механизма» лежит повышение уровня нейротрофинов – особой группы белков, входящих в семейство факторов роста, которые поддерживают жизнеспособность нейронов, стимулируют их развитие и активность [10].

А. Korzeniecka-Kozerska и соавт. проанализировали содержание фактора роста нервов в моче у 44 детей. В основную группу были включены 24 ребенка, страдающих гиперактивностью детрузора, а в контрольную – 20 здоровых детей. По данным анализа, в основной группе уровень фактора роста нервов в моче был достоверно выше и напрямую коррелировал с уродинамическими показателями [11]. Схожие данные получены при изучении другого белка – мозгового нейротрофического фактора. В экспериментальной работе, проведенной В. Frias и соавт., показано, что высокая концентрация мозгового нейротрофического фактора у подопытных мышей с травмой спинного мозга способствует развитию и поддержанию НДГ, а секвестрация данного белка нормализует функцию мочевого пузыря [12].

Механизм действия БТА при НДГ

Механизм действия БТА заключается в нарушении транспорта везикул с ацетилхолином из нервной терминали в синаптическую щель, что приводит к параличу мышц [13].

Впервые ботулинический токсин описан в 1895 г. Э. Ван-Эрменгемом [14]. По механизму действия он является мощным нейротоксином, молекула которого представляет собой 2 цепи, связанные дисульфидным мостиком, – тяжелую (с молекулярной массой 100 000 Да) и легкую (с молекулярной массой 50 000 Да). Специфичность действия токсина на холинергические нервные окончания определяется компонентом тяжелой цепи, а механизм действия представляет собой двухэтапный процесс. Сначала с помощью тяжелой цепи молекула токсина связывается с мембраной нервной клетки, после чего токсин попадает внутрь нейрона. Затем происходит разделение молекулы токсина на легкую и тяжелую цепи. Первая связывается с ацетилхолиновыми везикулами и действует как цинк-зависимая эндопептидаза, разделяющая несколько белков, необходимых для слияния везикул с ацетилхолином с пресинаптической мембраной, тем самым предотвращая ацетилхолиновый экзоцитоз и блокируя проведение нервного импульса на мышечное волокно [15].

Выделено несколько сероваров ботулинического токсина, отличающихся друг от друга по типу блокируемых ими внутриклеточных транспортных белков. В медицинской практике распространение получили препараты БТА, среди них можно выделить онаботулинотоксин как разрешенный к применению для лечения НДГ. Действие этого препарата связано с блокированием транспортного белка SNAP-25 в нервной терминале [15]. Важно отметить, что, хотя блок нервно-мышечной передачи, обусловленный введением БТА, необратим, паралитический эффект является временным, так как спустя 6–12 мес после введения токсина формируются новые нервно-мышечные синапсы, в результате чего сократительная способность мышечных волокон восстанавливается [16].

История применения ботулинического токсина началась в 1981 г., когда А. Scott опубликовал результаты лечения

пациентов с косоглазием путем внутримышечных инъекций БТА [17]. Вслед за этим D. Dykstra и соавт. опубликовали результаты применения БТА у пациентов с ДСД [18]. А в 2000 г. представлены результаты интрадетрузорных инъекций БТА у пациентов с ПСМТ как альтернативы терапии м-холинолитиками [19]. Дальнейшие работы показали, что интрадетрузорное введение БТА пациентам с НДГ не только препятствует высвобождению ацетилхолина на пресинаптической мембране, блокируя мышечное сокращение, но и существенно снижает секрецию ацетилхолина и АТФ, а также приводит к сокращению количества М₂-холинорецепторов миоцитов. Кроме того, отмечено влияние на афферентную иннервацию, заключающуюся в снижении секреции АТФ и повышении секреции оксида азота клетками уротелия, уменьшении количества рецепторов P2X₂, P2X₃ и TRPV1, а также восстановлении уровня белка щелевых контактов [20].

Общий результат данных изменений – выраженное и стойкое угнетение как афферентной импульсации при наполнении мочевого пузыря, так и ответной реакции на афферентные сигналы, что послужило толчком к активному изучению и внедрению в клиническую практику терапии БТА как одного из высокоэффективных и патогенетически обоснованных методов лечения пациентов, страдающих НДГ, рефрактерной к терапии М-холинолитиками.

Дозировки и эффективность БТА при НДГ

С момента публикации первых работ, посвященных лечению гиперактивности детрузора путем интрадетрузорных инъекций БТА, проведены многочисленные исследования, целью которых являлось определение эффективности и безопасности терапии в зависимости от дозы вводимого токсина. Полученные данные показали, что оптимальная доза БТА (онаботулинотоксина), требуемая для адекватного подавления НДГ, составляет от 200 до 300 ед. Дозы ниже указанного диапазона не позволяли эффективно и продолжительно подавить гиперактивность детрузора. В то же время увеличение дозировки БТА повышало риск развития побочных эффектов без значимого улучшения уродинамических показателей [21].

Современные положения о показаниях, дозировке, количестве инъекций и зоны введения основаны на данных, полученных в 2 мультицентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых проспективных исследованиях, инициированных в 2006 и 2007 г. компанией-производителем онаботулинотоксина [22, 23]. Целью этих исследований стало изучение его эффективности при лечении пациентов с ПСМТ и рассеянным склерозом в возрасте от 18 до 80 лет, страдающих НДГ, рефрактерной к терапии М-холинолитиками [22, 23]. Критериями исключения явились: рак предстательной железы или мочевого пузыря в анамнезе или на момент исследования, наличие инфекции мочевых путей (ИМП), а также аномалий мочевых путей. Общее число пациентов, вошедших в исследования, – 691 человек (381 – с рассеянным склерозом и 310 – с ПСМТ). В обеих работах все пациенты разделены на 3 группы. Основные группы составили больные, получавшие онаботулинотоксин в дозах 200 и 300 ед. соответственно, а контрольные – плацебо. Введение онаботулинотоксина выполняли в 30 точек, исключая треугольник Лъето.

Оба исследования продемонстрировали не только достоверное снижение частоты эпизодов недержания мочи у пациентов основных групп по сравнению с группами плацебо, но и увеличение максимальной цистометрической емкости, снижение максимального детрузорного давления, а также более высокий уровень качества жизни по шкале I-QOL. По данным F. Cruz и соавт., частота эпизодов недержания мочи спустя 6 нед после введения онаботулинотоксина снизилась с 33,5 эпизода недержания мочи в неделю до 21,8 и 19,4 эпизода при введении онаботулинотоксина в

дозе 200 и 300 ед. соответственно. В контрольной группе частота эпизодов недержания мочи снизилась на 13,2 эпизода в неделю [22]. Схожие результаты получили D. Ginsberg и соавт., по данным которых частота эпизодов недержания мочи спустя 6 нед после введения онаботулинотоксина в основных группах снизилась на 21 (200 ед.) и 23 (300 ед.) эпизода в неделю, а в контрольной – на 9. Оценка полученных результатов показала отсутствие достоверных различий между основными группами пациентов, получавших БТА в дозе 200 и 300 ед. ($p < 0,001$). В то же время при сравнении изучаемых показателей контрольной и основных групп в обоих исследованиях разница была достоверной ($p < 0,001$) [23].

Опираясь на результаты данных исследований, в 2013 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США рекомендовало применение препарата онаботулинотоксина для лечения НДГ в дозе 200 ед. Дальнейшие исследования также подтвердили высокую эффективность БТА при лечении НДГ, а экспертный совет Европейской ассоциации урологов признал данный метод лечения наиболее эффективным среди всех существующих инвазивных способов терапии [6].

Техника введения препаратов БТА в детрузор

На сегодняшний день стандартного протокола введения БТА не существует. Введение токсина возможно как с использованием ригидной, так и гибкой оптики, а также под местной или общей анестезией [24].

Классическая методика введения БТА при НДГ, изложена в инструкции к препарату онаботулинотоксина и предполагает введение 200 ед. препарата, разведенного в 30 мл физиологического раствора в 30 точек (1 мл/точка, 6,6 ед./точка), избегая вколов в область треугольника Лъето. Расстояние между инъекциями должно составлять от 1,5 до 2,0 см, а глубина инъекции – не более 2 мм. В основе данной схемы инъекционного введения онаботулинотоксина лежит предположение о том, что такое равномерное распределение препарата наиболее эффективно парализует детрузор, снижает вероятность его экстравазации, а также позволяет избежать риска ПМР [24].

Следует отметить, что на сегодняшний день имеется достаточный пул данных, требующих пересмотра указанных положений. В 2016 г. С. Liao и соавт. опубликовали результаты проспективного рандомизированного исследования, суть которого заключалась в сравнительной оценке эффективности 100 ед. токсина, вводимого в 10, 20 и 40 точек 67 пациентам с гиперактивностью детрузора (как нейрогенной, так и идиопатической природы). Авторы не нашли какой-либо корреляции в эффективности, а также в частоте осложнений от количества инъекций [25].

Касаемо введения БТА в треугольник Лъето: изначально считалось, что инъекции в данную зону могут спровоцировать ПМР. Однако исследования последних лет показали, что введение токсина в зону треугольника Лъето не только не приводит к ПМР, но и является патогенетически обоснованным, так как в данной зоне располагается подслизистое нервное сплетение, блокада которого может повысить эффективность ботулинотерапии [26, 27].

F. Mascarenhas и соавт. в 2008 г. проанализировали результаты терапии БТА у 21 пациента, страдающего НДГ [28]. Общая дозировка вводимого токсина составляла 300 ед., 50 из которых вводили в треугольник Лъето. Из пациентов, включенных в исследование, 20 больных не имели ПМР до начала терапии, а у 1 диагностирован односторонний ПМР. После начала терапии ПМР не зафиксирован ни у одного пациента. Позже схожие данные получил T. Abdel-Meguid (2010 г.), оценивший эффективность и безопасность БТА-терапии у пациентов с НДГ, обусловленной ПСМТ [29]. Автор показал, что введение БТА в детрузор, включая зону треугольника Лъето, не только

безопасно, но и более эффективно по сравнению с введением БТА по классической методике. В основу данного проспективного рандомизированного контролируемого исследования легли результаты лечения и наблюдения за 38 пациентами, которые были разделены на 2 группы по 18 человек в каждой. Больным основной группы 200 ед. БТА вводили в детрузор и еще 100 ед. – в зону треугольника Льео, в то время как в группе контроля вводили 300 ед. БТА, избегая зоны треугольника. Авторы отметили, что при остальных равных показателях частота эпизодов подтекания мочи была достоверно ниже у пациентов основной группы (80,9% против 52,4% в группе контроля). Недержание мочи исчезло у 66,7% пациентов основной группы и у 33,3% – контрольной ($p < 0,001$). При этом значимых побочных эффектов или эпизодов ПМР у пациентов обеих групп не было. Результаты дальнейших проспективных рандомизированных исследований подтвердили не только безопасность, но и более высокую эффективность терапии БТА при введении токсина в зону треугольника Льео.

Безопасность инъекций БТА

Как и любая другая инвазивная процедура, внутривезикулярное введение БТА может сопровождаться рядом побочных эффектов. Со стороны мочевыводящих путей наиболее частыми являются ИМП, гематурия и задержка мочи.

Несмотря на большое количество данных о результатах лечения НДГ с помощью БТА, точных сведений о частоте ИМП, возникающих после инъекции БТА, нет, что прежде всего обусловлено отсутствием четких критериев диагностики ИМП у этой категории больных, неоднородностью исследуемых групп и отсутствием единого протокола перооперационного ведения пациентов.

Тем не менее обобщенные данные, которые получены в ходе систематического обзора и метаанализа, проведенного на основании результатов 4 рандомизированных исследований и включившего 1049 пациентов (508 – группа БТА-терапии и 541 – группа контроля), позволили рассчитать относительный риск развития ИМП, составивший 1,48 (95% доверительный интервал – ДИ 1,20–1,81; $p = 0,0002$) [30].

Что касается задержки мочи или появления остаточной мочи, то относительный риск развития последних составляет 5,87 (95% ДИ 3,61–9,56; $p < 0,0001$) [30]. В процентном соотношении частота данных осложнений может достигать до 23,7 и 50% соответственно [31]. В связи с чем перед введением ботулотоксина целесообразна оценка возможности выполнения пациентом или его окружением периодической катетеризации мочевого пузыря.

Встречаемость гематурии после инъекции БТА невысокая, риск ее развития составляет 1,81 (95% ДИ 1,00–3,24; $p = 0,05$), в подавляющем большинстве случаев не требует какого-либо лечения, а длительность дренирования мочевого пузыря не превышает 1 сут. У пациентов, принимающих антикоагулянты или имеющих коагулопатию, может потребоваться уменьшение дозы антикоагулянтов либо их временная отмена перед инъекциями БТА [30].

К системным и более редким (менее 5%) побочным эффектам относятся тошнота, рвота и гриппоподобные симптомы, депрессия, мышечный спазм, запор, мышечная слабость, бессонница, головокружение, диарея и автономная дисрефлексия (АД) [32].

Ведение пациентов после внутривезикулярного введения БТА

В связи с тем, что максимальный эффект от введения БТА достигается в течение 2 нед, первичный контроль должен быть осуществлен не ранее чем через 2 нед после введения токсина. Задачами такого контроля считаются не только оценка эффективности терапии, но и определение объема остаточной мочи. При выявлении большого объема остаточной мочи определяют метод дренирования

нижних мочевыводящих путей. В идеале пациентов, нуждающихся в отведении мочи, следует перевести на периодическую катетеризацию [32].

Точных сроков повторной оценки уродинамических показателей нет. Тем не менее дата повторного исследования может быть назначена исходя из средней продолжительности эффекта от инъекции БТА, составляющего 9 мес. Но при появлении у пациента эпизодов недержания мочи, наличии в анамнезе неоднократных инъекций БТА или изначально тяжелой НДГ комплексное уродинамическое исследование может быть проведено в более ранние сроки [32].

Перспективы применения БТА при НДГ

К настоящему моменту наметилось несколько перспективных направлений применения БТА в лечении НГД, связанных с методологией и способом введения токсина. Кроме методики внутривезикулярного введения БТА, описанной F. Cruz и соавт., D. Ginsberg и соавт., имеются работы, которые демонстрируют эффективность ботулинотерапии не только при введении токсина в детрузор, но и в подслизистый слой мочевого пузыря [22, 23]. По данным H. Kuo и соавт., при сравнительном анализе внутривезикулярного и подслизистого введения БТА оказалось, что эффективность лечения спустя 3 мес после инъекций составила 93 и 80%, спустя 6 мес – 67 и 47%, а спустя 9 мес – 20 и 20% соответственно [33]. Схожие данные получены в ходе открытого рандомизированного проспективного сравнительного исследования, проведенного V. Šámal и соавт., с участием 23 пациентов с НДГ. Авторы выявили равную эффективность подслизистого и внутривезикулярного введения 300 ед. онаботулинотоксина [34]. Опубликованы данные пилотных исследований, посвященных оценке эффективности инстилляций в мочевой пузырь липосом, которые содержат БТА, выполняемых по поводу идиопатической гиперактивности детрузора. Полученные результаты показали высокую безопасность и эффективность этого лечения при отсутствии эпизодов ИМП или задержки мочи [33, 35]. Однако в настоящий момент ввиду небольшого количества работ делать выводы о преимуществах того или иного варианта введения БТА преждевременно.

Другим перспективным направлением, требующим тщательного изучения, является лечение инъекциями БТА АД и ДСД. Одним из важных «недостатков» работ F. Cruz и соавт., D. Ginsberg и соавт. является отсутствие в выборке пациентов с высоким уровнем травмы спинного мозга ввиду риска развития АД – состояния, возникающего у пациентов с уровнем ПСМТ выше Т6 и проявляющегося резким повышением артериального давления [22, 23]. По данным исследований, частота АД у пациентов с высоким уровнем ПСМТ достигает 90%, при этом наиболее частой (85%) причиной развития данного состояния является НДГ, а также различные вмешательства на нижних мочевыводящих путях (катетеризация, цистоскопия). Второй причиной отсутствия пациентов с высоким уровнем повреждения спинного мозга в выборках называется высокая частота ДСД, при которой помимо детрузорной гиперактивности имеется гиперактивность сфинктера мочевого пузыря, в связи с чем требуется подавление сократительной способности не только детрузора, но и сфинктера уретры.

В последние годы опубликовано несколько исследований, демонстрирующих высокую эффективность терапии БТА у пациентов с ДСД и АД. R. Fougere и соавт. (2016 г.) провели проспективное open-labelled исследование риска развития АД у пациентов с высоким уровнем ПСМТ при терапии БТА в дозировке 200 ед. В исследовании были включены 12 мужчин и 5 женщин. Артериальное давление оценивали во время проведения уродинамического исследования, а также за месяц до и после проведения те-

рапии БТА. Результаты исследования показали существенное снижение тяжести (средний подъем систолического давления до лечения составлял 49+2 мм рт. ст., а после – 26+2 мм рт. ст.) и частоты эпизодов АД в сутки (4+2 эпизода против 1+1 эпизод) [36].

М. Huang с соавт. (2016 г.) провели проспективное мультицентровое исследование эффективности лечения пациентов с ПСМТ и страдающих НДГ и ДСД, рефрактерных к терапии М-холинолитиками. В анализ включены 59 пациентов, у 28 из которых был шейный уровень ПСМТ, у 25 – грудной и 6 – поясничной. При лечении пациентов с НДГ выполняли 30 инъекций БТА, общая дозировка которого составила 200 ед. При терапии больных с ДСД дополнительно выполняли введение 100 ед. БТА в сфинктер уретры (на 3, 6, 9 и 12 ч условного циферблата). У пациентов как с ДСД, так и с НДГ установлены снижение максимального детрузорного давления (на 46,6%), максимального запирающего давления в уретре (на 29,6%) и увеличение объема мочевого пузыря. Также авторы зафиксировали достоверное улучшение качества жизни пациентов, снижение частоты эпизодов недержания мочи и АД [37].

Третьим перспективным направлением применения БТА при лечении НДГ является апробация новых препаратов БТА, в частности инкботулинотоксина. Особенностью его считается более низкая степень иммуногенности в сравнении с оноботулинотоксином, что в перспективе может повысить эффективность ботулинотерапии при лечении НДГ [38].

Таким образом, применение БТА при терапии НДГ у пациентов с ПСМТ является высокоэффективным и безопасным методом малоинвазивного лечения, требующим дальнейших рандомизированных исследований новых возможностей путей введения препарата в детрузор. Кроме этого, перспективно дальнейшее изучение применения оноботулинотоксина в лечении пациентов с высоким уровнем поражения спинного мозга, сопровождающимся АД и ДСД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94190/9789241564663_eng.pdf;jsessionid=1C7062853B50B321A4687EB49E067BFC?sequence=1
2. Taweel W, Seyam R. Neurogenic bladder in spinal cord injury patients. *Res Rep Urol* 2015; 7: 85–99.
3. Ginsberg D. The epidemiology and pathophysiology of neurogenic bladder. *Am J Manag Care* 2013; 19 (10 Suppl.): s191–6.
4. Hoag N, Gani J. Underactive Bladder: Clinical Features, Urodynamic Parameters, and Treatment. *Int Neurourol J* 2015; 19 (3): 185–9. DOI: 10.5213/inj.2015.19.3.185
5. Кривобородов Г.Г., Ефремов Н.С. Методы опорожнения мочевого пузыря. М.: e-noto, 2016; с. 32. [Krivoborodov G.G., Efremov N.S. Methods for emptying the bladder. Moscow: e-noto, 2016; p. 32 (in Russian).]
6. http://uroweb.org/wp-content/uploads/15-Neuro-Urology_2017_web.pdf
7. Коган М.И., Белоусов И.И., Сизонов В.В. Применение ботулинотоксина типа А в коррекции симптомов нарушенного мочеиспускания у детей и взрослых. Эффективная фармакотерапия. 2011; 44: 10–5. [Kogan M.I., Belousov I.I., Sizonov V.V. Primenenie botulinicheskogo toksina tipa A v korrektsii simptomov narushennogo mocheispuskaniia u detei i vzroslykh. Effektivnaia farmakoterapiia. 2011; 44: 10–5 (in Russian).]
8. Hu HZ, Granger N, Jeffery ND. Pathophysiology, Clinical Importance, and Management of Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction Caused by Suprasacral Spinal Cord Injury. *J Vet Intern Med* 2016; 30 (5): 1575–88.
9. Corcos J, Ginsberg D, Karsenty G. Textbook of the Neurogenic Bladder, 3rd Edition. Boca Raton, FL: CRC Press; 2015.

10. Кривобородов Г.Г., Колесанова Е.Ф., Тур Е.И., Ефремов Н.С. Фактор роста нервов в моче у больных с идиопатической детрузорной гиперактивностью и гиперактивным мочевым пузырем без детрузорной гиперактивности. *Урология*. 2015; 3: 19–23. [Krivoborodov G.G., Kolesanova E.F., Tur E.I., Efremov N.S. Faktor rosta nervov v moche u bolnykh s idiopaticheskoi detruzornoj giperaktivnost'iu i giperaktivnym mochevym puzyrem bez detruzornoj giperaktivnosti. *Urologia*. 2015; 3: 19–23 (in Russian).]
11. Korzeniecka-Kozerska A, Wasilewska A. Urinary nerve growth factor in patients with detrusor overactivity. *Ir J Med Sci* 2015; 184 (4): 737–43. DOI: 10.1007/s11845-014-1162-8
12. Frias B, Santos J, Morgado M et al. The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in the Development of Neurogenic Detrusor Overactivity (NDO). *J Neurosci* 2015; 35 (5): 2146–60. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0373-14.2015
13. Лопаткин Н.А., Салиуков Р.В., Мартов А.Г. и др. Ботулинический токсин в лечении функциональных нарушений мочеиспускания. Избранные лекции по урологии. Под ред. Н.А.Лопаткина, А.Г.Мартова. М.: Медицинское информационное агентство, 2008; с. 13–25. [Lopatkin N.A., Saliukov R.V., Martov A.G. et al. Botulinum toxin in the treatment of functional disorders of urination. Selected lectures on urology. Pod red. N.A.Lopatkina, A.G.Martova. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2008; p. 13–25 (in Russian).]
14. Van Ermengem E. Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. *Z Hyg Infektionskr* 1897; 26: 1–56.
15. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev* 2017; 69 (2): 200–35.
16. Reitz A, Stöhrer M, Kramer G et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004; 45: 510.
17. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79: 734–70.
18. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB et al. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988; 139: 919–22.
19. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164: 692–7.
20. Apostolidis A, Rahnama'i MS, Fry C et al. Do we understand how botulinum toxin works and have we optimized the way it is administered to the bladder? *Neurourol Urodyn* 2016; 35 (2): 293–8. DOI: 10.1002/nau.22797
21. Linsenmeyer AT. Use of botulinum toxin in individuals with neurogenic detrusor overactivity: State of the art review. *J Spinal Cord Med* 2013; 36 (5): 402–19. DOI: 10.1179/2045772313Y.0000000116
22. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; 60: 742–50.
23. Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V et al Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 2012; 187: 2131–9.
24. Moore DC, Cohn JA, Dmochowski RR. Use of Botulinum Toxin A in the Treatment of Lower Urinary Tract Disorders: A Review of the Literature. *Toxins (Basel)* 2016; 8: 88.
25. Liao CH, Chen SF, Kuo HC. Different number of intravesical onabotulinumtoxin A injections for patients with refractory detrusor overactivity do not affect treatment outcome: A prospective randomized comparative study. *Neurourol Urodyn* 2016; 35 (6): 717–23. DOI: 10.1002/nau.22780
26. Dasgupta P. Volume matters: bladder injections of botulinum toxin type A. *Eur Urol* 2012; 61: 1185–6.
27. Pinto R, Lopes T, Frias B et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol* 2010; 58: 360–5.
28. Mascarenhas F, Cocuzza M, Gomes CM et al. Trigonal injection of botulinum toxin-A does not cause vesicoureteral reflux in neurogenic patients. *Neurourol Urodyn* 2008; 27 (4): 311–4.
29. Abdel-Meguid TA. Botulinum toxin-A injections into neurogenic overactive bladder--to include or exclude the trigone? A prospective, randomized, controlled trial. *J Urol* 2010; 184 (6): 2423–8. DOI: 10.1016/j.juro.2010.08.028
30. Zhou X, Yan HL, Cui YS et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in treating neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 963–8.
31. Soljanik I. Efficacy and safety of botulinum toxin A intradetrusor injections in adults with neurogenic detrusor overactivity/neurogenicoveractive bladder: a systematic review. *Drugs* 2013; 73 (10): 1055–66. DOI: 10.1007/s40265-013-0068-5
32. Weckx F, Tutolo M, De Ridder D, Van der Aa F. The role of botulinum toxin A in treating neurogenic bladder. *Transl Androl Urol* 2016; 5 (1): 63–71. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2016.01.10
33. Kuo HC. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin A for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 2007; 178 (4 Pt 1): 1359–63.
34. Šámal V, Mečl J, Šrám J. Submucosal administration of onabotulinumtoxinA in the treatment of neurogenic detrusor overactivity: pilot single-centre experience and comparison with standard injection into the detrusor. *Urol Int* 2013; 91 (4): 423–8. DOI: 10.1159/000350247
35. Chuang YC, Tyagi P, Huang CC et al. Urodynamic and immunohistochemical evaluation of intravesical botulinum toxin A delivery using liposomes. *J Urol* 2009; 182: 786–92.

36. Fougere RJ, Currie KD, Nigro MK et al. Reduction in Bladder-Related AutonomicDysreflexia after nabotulinumtoxinA Treatment in Spinal Cord Injury. J Neurotrauma 2016; 33: 1651–7.
37. Huang M, Chen H, Jiang C et al. Effects of botulinum toxin A injections in spinal cord injury patients with detrusor overactivity and detrusor sphincter dyssynergia. J Rehabil Med 2016; 48 (8): 683–7. DOI: 10.2340/16501977-2132
38. Jost WH, Benecke R, Hauschke D et al. Clinical and pharmacological properties of incobotulinumtoxinA and its use in neurological disorders. Drug Des Devel Ther 2015; 9: 1913–26.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Салюков Роман Вячеславович – канд. мед. наук, доц. каф. эндоскопической урологии фак-та повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО РУДН.
E-mail: salyukov2012@yandex.ru

Колмаков Александр Сергеевич – канд. мед. наук, врач-уролог ФГАУ ЛРЦ. E-mail: Akolmakov87@gmail.com

Мартов Алексей Георгиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, засл. врач РФ

Roman V. Salyukov – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia.
E-mail: salyukov2012@yandex.ru

Aleksandr S. Kolmakov – Cand. Sci. (Med.), Therapeutic Rehabilitation Center.
E-mail: Akolmakov87@gmail.com

Aleksei G. Martov – D. Sci. (Med.), Prof., Burnazyan Federal Medical Biophysical Center

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2019

Камнерастворяющая терапия коралловидных конкрементов

И.В. Баженов^{1,2}, А.В. Зырянов¹, В.О. Данилов², Е.С. Филиппова^{✉1,2}, А.А. Макарян¹, П.Д. Бессонов², С.А. Бурцев²

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия

✉ filippova.cat@yandex.ru

Аннотация

Камни из мочевой кислоты составляют около 10% в общей структуре нефролитиаза. Низкий уровень pH мочи является первичным фактором риска образования таких камней. К дополнительным факторам относятся повышенное содержание уратов в моче и маленький диурез. Для растворения камней из мочевой кислоты используют пероральные препараты, повышающие pH мочи. По данным литературных источников, литолиз конкрементов на фоне цитратной терапии достигается в течение 1,5–6 мес и более. В то же время данные о том, конкременты какого размера могут быть растворены с использованием цитратов, очень ограничены. Проведен анализ применения камнерастворяющей терапии методом курсового перорального приема препаратов – цитратных смесей у 2 пациенток с коралловидными (К-4) камнями почек, проходивших лечение в Областном урологическом центре на базе ГБУЗ СО СОКБ №1 в 2018 г. Представлена возможность применения литолитической терапии с целью растворения крупных уратных камней почек.

Ключевые слова: коралловидный нефролитиаз, литолитическая терапия.

Для цитирования: Баженов И.В., Зырянов А.В., Данилов В.О. и др. Камнерастворяющая терапия коралловидных конкрементов. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 64–68. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190468

Clinical case

Stone-dissolving therapy of coral calculus

Igor V. Bazhenov^{1,2}, Alexander V. Zyryanov¹, Viktor O. Danilov², Ekaterina S. Philippova^{✉1,2}, Albert A. Makaryan¹, Pavel D. Bessonov², Sergey A. Burcev²

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

²Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, Ekaterinburg, Russia

✉ filippova.cat@yandex.ru

Abstract

Uric acid stones make up about 10% of the total nephrolithiasis structure. Low urine pH is the primary risk factor for the formation of such stones. Additional factors include a high content of urate in the urine and small diuresis. To dissolve uric acid stones, oral medications are used to increase urine pH. According to literary sources, the litholysis of stones against the background of citrate therapy is achieved within 1.5–6 months or more. At the same time, data on the size of which stones can be dissolved using citrates is very limited. The analysis of the use of stone-dissolving therapy by the course of oral medication with citrate mixtures in 2 patients with coral-shaped (K-4) kidney stones treated in the Regional Urological Center on the basis of Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1 in 2018 has been carried out. The possibility of using litholytic therapy to dissolve large urate kidney stones is presented.

Key words: staghorn nephrolithiasis, litholytic therapy.

For citation: Bazhenov I.V., Zyryanov A.V., Danilov V.O. et al. Stone-dissolving therapy of coral calculus. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 64–68. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190468

Введение

Камни из мочевой кислоты составляют около 10% в общей структуре нефролитиаза [1]. Низкий уровень pH мочи является первичным фактором риска образования таких камней. К дополнительным факторам относятся повышенное содержание уратов в моче и маленький диурез. При подагре образованию камней из чистой мочевой кислоты помимо гиперурикозурии способствует наличие дефекта почечной продукции аммония, вызывающее закисление мочи [2]. У пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа и ожирением также часто встречаются уратные конкременты, формирование которых обусловлено дефектом аммионогенеза и усиленной экскрецией кислот [3].

Для растворения камней из мочевой кислоты используют пероральные препараты, повышающие pH мочи. Цитрат калия является терапией 1-й линии для пациентов с уратным нефролитиазом. В случае непереносимости цитрата или наличия гиперкалиемии может использоваться бикарбонат натрия. Замечено, что даже большие количества мочевой кислоты остаются в растворенном виде, если pH мочи превышает 6–6,5 [4]. В кислой же моче соли образуются и при низкой концентрации мочевой кислоты. В связи с этим аллопуринол не входит в терапию 1-й линии при идиопатическом уратном нефролитиазе и применяется в том случае, если камнеобразование продолжается, несмотря на адекватное защелачивание мочи. В допол-

нение к фармакологическим препаратам пациентам с метаболическим синдромом должны быть даны рекомендации по изменению образа жизни, снижению массы тела и физическим упражнениям [5].

Растворение уратных камней может происходить уже при pH 6–6,5 [4]. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов в качестве целевого уровня указан pH 7,0–7,2 [6, 7]. Успех литолиза зависит от того, насколько чисто уратным является конкремент. S. Spettel и соавт. показали, что плотность камня 500 HU и ниже по данным компьютерной томографии (КТ), pH мочи 5,5 и менее, размер камня более 4 мм свидетельствуют об уратном типе камнеобразования с чувствительностью 86% и специфичностью 98% [8].

Пациенты со 100% уратными камнями, как правило, старше, страдают от избыточной массы тела, имеют более высокий уровень мочевины крови и низкий pH мочи [9].

Литолиз конкрементов на фоне цитратной терапии достигается в течение 1,5–6 мес и более. А. Trinchieri и соавт. проводили медикаментозное растворение конкрементов с использованием цитрата калия у 8 пациентов с уратными камнями размером не более 15 мм. У 3 пациентов полное растворение камней достигнуто в течение 6 нед, у 2 – в течение 6 мес, у остальных конкременты уменьшились в размерах [10]. М. Sinha и соавт. отметили полное растворение рентген-негативных конкрементов у 10 и частичное у 13 из 68 пациентов, получавших камнерастворяющую терапию в течение 3–6 мес [11].

Рис. 1. Результат КТ почек с контрастным усилением перед назначением перорального гемолиза конкремента правой почки.
Fig. 1. The result of CT of the kidneys with contrast enhancement before the appointment of oral chemolysis of calculus of the right kidney.



Данные о том, конкременты какого размера могут быть растворены с использованием цитратов, очень ограничены. М. Varbera и соавт. описан случай растворения крупных уратных камней (30×20 и 30×40 мм) у пациента с двусторонним нефролитиазом [12].

Материалы и методы

Нами проведен анализ применения камнерастворяющей терапии методом курсового перорального приема препаратов – цитратных смесей у 2 пациенток с коралловидными (К-4) камнями почек, проходивших лечение в Областном урологическом центре на базе ГБУЗ СО СОКБ №1 в 2018 г.

Клинический пример №1

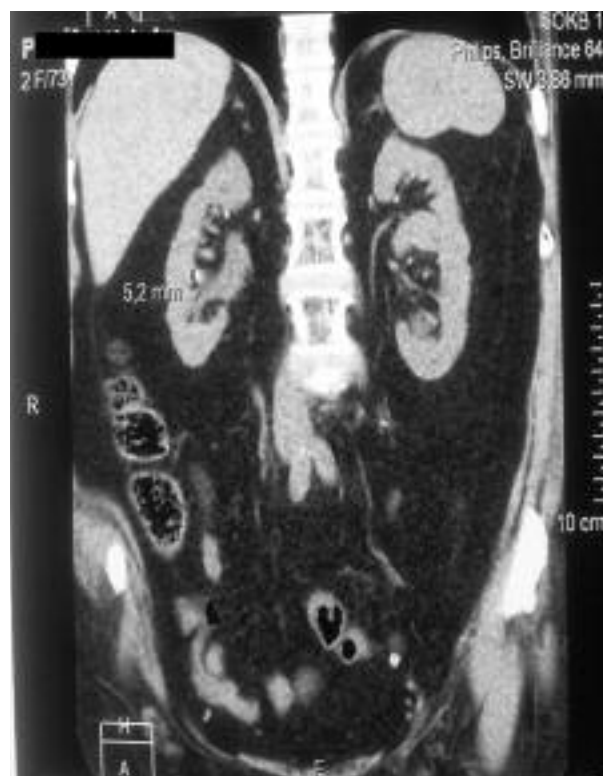
Пациентка П. 1940 года рождения обратилась за консультацией уролога в ГБУЗ СО СОКБ №1 по направлению участкового терапевта, где обследовалась по поводу изменений в анализах мочи.

На момент осмотра женщина предъявляла жалобы на периодические боли тянущего характера в поясничной области справа, возникающие при физической нагрузке. Боли проходили самостоятельно, не требовали приема анальгетиков.

В условиях амбулаторно-поликлинического отделения ГБУЗ СО СОКБ №1 пациентка обследована в объеме: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, бактериологическое исследование мочи, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек. По данным лабораторных и инструментальных методов обследования выявлены изменения в общем анализе мочи – лейкоцитурия, эритроцитурия. В посевах мочи роста микрофлоры не выявлено. По данным УЗИ почек зафиксирован коралловидный конкремент правой почки. Показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови – в пределах возрастной нормы. По данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением выявлен коралловидный конкремент правой почки, занимающий всю чашечно-лоханочную систему без признаков обструкции (рис. 1, 2). Плотность конкремента 460 НУ.

С целью литолитической терапии пациентке назначен калия натрия гидроцитрат по стандартной схеме. Срок приема препарата составлял 6 нед с последующим выполнением УЗИ почек для оценки эффективности литолиза. Через 1,5 мес по данным УЗИ отмечено уменьшение размеров конкремента, в связи с чем пациентке П. рекомендовано продолжение камнерастворяющей терапии. Контрольные УЗИ исследования почек, проведенные на 8, 10, 12, 14, 16-ю неделю литолитической терапии, показали существенное уменьшение в объеме конкремента правой почки.

Рис. 2. Результат нативной КТ почек после курса литолитической терапии.
Fig. 2. Result of native CT of the kidneys after a course of litholytic therapy.



Оценка результата камнерастворяющей терапии в объеме КТ без контрастного усиления, выполненная через 4,5 мес после начала литолиза, показала наличие резидуального конкремента в среднем бокале правой почки размером 5,2 мм (см. рис. 2).

Клинический пример №2

Больная К. 1988 года рождения поступила в отделение урологии ГБУЗ СО СОКБ №1 в октябре 2018 г. с диагнозом: нефролитиаз, каменная дорожка средней трети правого мочеточника. Гидронефроз на фоне нефункционирующей нефростомы справа. Острый окклюзионный пиелонефрит. Вторично сморщенная левая почка. Хроническая почечная недостаточность. Ожирение 3-й степени (индекс массы тела – 40).

Из анамнеза: впервые эпизод почечной колики отмечен в 2015 г., купировался самостоятельно, за медицинской помощью не обращалась. В январе 2018 г. в связи с появившейся болью в правой брюшно-поясничной области, подъемом артериального давления до 160/100 мм рт. ст. обследовалась в отделении нефрологии ГБУЗ СО СОКБ №1. По данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением от 17.01.2018 выявлен коралловидный конкремент правой почки, занимающий всю чашечно-лоханочную систему. Плотность конкремента 533 НУ.

Вторично сморщенная левая почка (рис. 3).

В связи с сопутствующими заболеваниями от оперативного удаления конкремента решено воздержаться. Пациентке К. назначена литолитическая терапия препаратом лимонная кислота + калия гидрокарбонат + натрия цитрат; Блемарен. Длительность терапии составила около 6 мес. При контрольном УЗИ почек через 6 мес в правой почке конкрементов не выявлено. Контрольная КТ 12.10.2018 показала каменную дорожку правого мочеточника (рис. 4).

Рис. 3. Результат КТ почек с контрастным усилением перед назначением перорального хемолиза конкремента правой почки.
Fig. 3. Result of kidney CT scan with contrast enhancement prior to oral hemolysis of calculus of the right kidney.

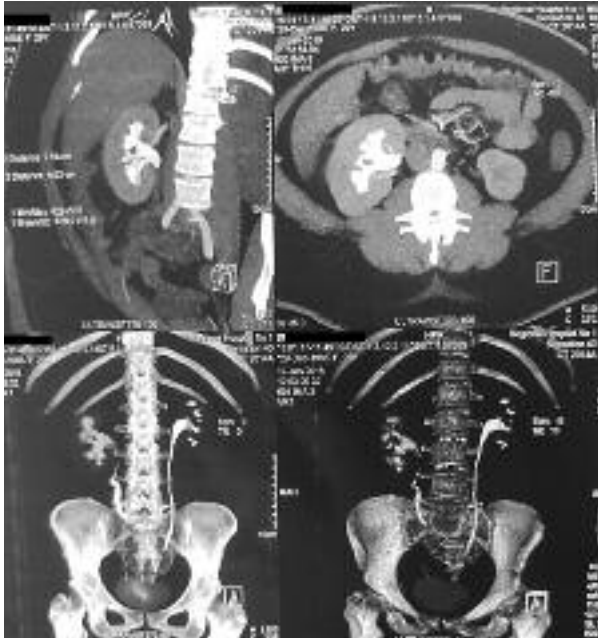
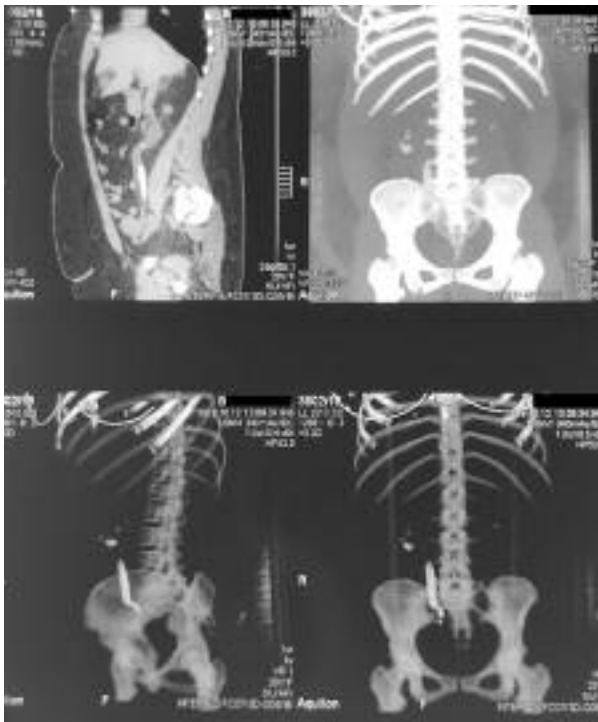
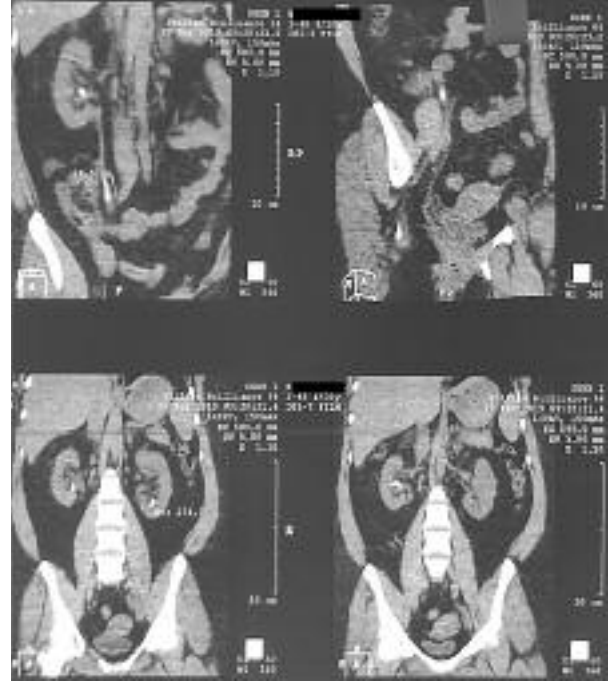


Рис. 4. Результат КТ почек с контрастным усилением пациентки К. после курса литолитической терапии.
Fig. 4. The result is a CT scan of the kidneys with contrast enhancement of the patient K. after a course of litholytic therapy.



С августа 2018 г. отмечалось неоднократное самопроизвольное отхождение крупных фрагментов конкремента. В дальнейшем пациентка К. госпитализирована в октябре 2018 г. в НИИ урологии в Москве для контактной уретеролитотрипсии справа, но в связи с гидронефрозом и острым пиелонефритом больной наложена нефростома справа. Ренефростомия справа выполнена в ГБУЗ СО СОКБ №1 по поводу нефункционирующей нефростомы и нарастания гидронефроза.

Рис. 5. Результат КТ почек пациентки К. после эндоскопического удаления фрагментов конкремента из правого мочеточника.
Fig. 5. The result of CT scan of the kidneys of the patient K. after endoscopic removal of calculus fragments from the right ureter.



В апреле 2019 г. повторная госпитализация в урологическое отделение ГБУЗ СО СОКБ №1. При уретероскопии удалены оставшиеся конкременты из просвета правого мочеточника. В послеоперационном периоде нефростома удалена (рис. 5). Пациентка с выздоровлением выписана домой.

Выводы

1. Применение курсовой камнерастворяющей терапии является эффективным методом растворения крупных уратных конкрементов почки при отсутствии показаний для проведения оперативного лечения.
2. Контроль результатов литолиза должен включать обязательное обследование пациента с применением КТ как наиболее информативного метода визуализации конкремента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol* 2014; 27: 241–5.
2. Gutman AB, Yue TF. Urinary ammonium excretion in primary gout. *J Clin Invest* 1965; 44: 1474–81.
3. Maalouf NM. Metabolic syndrome and the genesis of uric acid stones. *J Ren Nutr* 2011; 21: 128–31.
4. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Sakhaee K. Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 181–9.
5. Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol* 2013; 20: 208–13.
6. Rodman JS et al. Dissolution of uric acid calculi. *J Urol* 1984; 131: 1039.
7. Becker G. Uric acid stones. *Nephrology* 2007; 12: S21.
8. Spettel S, Shah P, Sekhar K et al. Using Hounsfield unit measurement and urine parameters to predict uric acid stones. *Urology* 2013; 82: 22–6.
9. Reichard C, Gill BC, Sarkissian C et al. 100% uric acid stone formers: what makes them different? *Urology* 2015; 85: 296–8.

10. Trinchieri A, Esposito N, Castelnuovo C. Dissolution of radiolucent renal stones by oral alkalinization with potassium citrate/potassium bicarbonate. Arch Ital Urol Androl 2009; 81: 188–91.
11. Sinha M, Prabhu K, Venkatesh P, Krishnamoorthy V. Results of urinary dissolution therapy for radiolucent calculi. Int Braz J Urol 2013; 39: 103–7.
12. Barbera M, Tsigiotis A, Barbera M, Paola Q. The importance of potassium citrate and potassium bicarbonate in the treatment of uric acid renal stones. Arch Ital Urol Androl 2016; 88 (4): 341–2. DOI: 10.4081/aiua.2016.4.341

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Баженов Игорь Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО УГМУ, ГБУЗ СО СОКБ №1. E-mail: biv@okb1.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1745-700X>

Зырянов Александр Владимирович – д-р мед. наук, зав. каф. урологии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: zav1965@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8105-7233>

Данилов Виктор Олегович – врач-уролог, ГБУЗ СО СОКБ №1. E-mail: danilovviktor@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9058-449X>

Филиппова Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. урологии ФГБОУ ВО УГМУ, ГБУЗ СО СОКБ №1. E-mail: filippova.cat@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3065-3953>

Макарян Альберт Альбертович – канд. мед. наук, доц. каф. урологии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: walter2711@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3554-5567>

Бессонов Павел Дмитриевич – врач-уролог, ГБУЗ СО СОКБ №1. E-mail: p-bessonov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5594-6536>

Бурцев Сергей Александрович – канд. мед. наук, врач-уролог ГБУЗ СО СОКБ №1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0164-2318>

Igor V. Bazhenov – D. Sci. (Med.), Ural State Medical University, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1. E-mail: biv@okb1.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1745-700X>

Alexander V. Zyryanov – D. Sci. (Med.), Ural State Medical University. E-mail: zav1965@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8105-7233>

Viktor O. Danilov – urologist, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1. E-mail: danilovviktor@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9058-449X>

Ekaterina S. Philippova – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1. E-mail: filippova.cat@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3065-3953>

Albert A. Makaryan – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University. walter2711@mail.ru. E-mail: walter2711@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3554-5567>

Pavel D. Bessonov – urologist, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1. E-mail: p-bessonov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5594-6536>

Sergey A. Burcev – urologist, Cand. Sci. (Med.), Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0164-2318>

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2019

Влияние фармакологического профиля антимикробного препарата на эффективность терапии инфекций мочевыводящих путей

А.С. Духанин[✉]

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
✉ das03@rambler.ru

Аннотация

Индивидуальный фармакологический профиль антимикробного препарата (АМП) определяется его фармакокинетическими/фармакодинамическими свойствами и обозначается как PK/PD-профиль. На основании расчетных показателей PK/PD-индекса выделены различные типы антимикробной активности: концентрация-зависимые и время-зависимые АМП. Фторхинолоны относятся к антимикробным средствам с концентрация-зависимым эффектом, для которых важна пиковая концентрация действующего вещества для достижения бактерицидного эффекта. Наряду с минимальной ингибирующей концентрацией для оценки микробиологической эффективности ципрофлоксацина важен показатель минимальной концентрации, предотвращающей мутации, который отражает наличие «окна селекции мутации». Основным препятствием на пути повышения биодоступности и формирования максимальных плазменных концентраций ципрофлоксацина является «узкое окно всасывания». Оригинальная пролонгированная лекарственная форма ципрофлоксацина 1000 мг для однократного приема в день (Цифран® ОД 1000 мг) основана на ФДД-технологии: флотирования, диспергирования и диффундирования. За счет создаваемых более высоких значений максимальной плазменной концентрации АМП таблетированная форма пролонгированного высвобождения позволяет преодолевать «окно селекции мутации» основных уропатогенов. Доказанное снижение частоты терапевтических неудач при использовании схемы дозирования ципрофлоксацина 1000 мг 1 раз в сутки обусловлено возможностью замедлить скорость мутационного процесса и препятствовать селекционному отбору резистентных штаммов уропатогенов на фоне антимикробной терапии, а также повышением приверженности терапии.

Ключевые слова: фармакокинетика, фармакодинамика, антимикробная резистентность, фторхинолоны, ципрофлоксацин, лекарственная форма, эффективность терапии, терапевтические неудачи.

Для цитирования: Духанин А.С. Влияние фармакологического профиля антимикробного препарата на эффективность терапии инфекций мочевыводящих путей. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 69–74. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190509

Lecture

Effect of antibacterial agent PK/PD index on efficacy of lower urinary tract infection therapy

Aleksandr S. Dukhanin[✉]

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
✉ das03@rambler.ru

Abstract

The individual pharmacological profile of an antimicrobial drug (AMP) is determined by its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties and is referred to as the PK/PD profile. Based on the estimated PK/PD index, various types of antimicrobial activity were identified: concentration-dependent and time-dependent AMP. Fluoroquinolones are antimicrobial agents with a concentration-dependent effect, for which the peak concentration of the active substance is important to achieve a bactericidal effect. Along with the minimum inhibitory concentration, for assessing the microbiological efficacy of ciprofloxacin, an indicator of the minimum concentration preventing mutations, which reflects the presence of the “mutation selection window”, is important. The main obstacle to increasing bioavailability and the formation of maximum plasma concentrations of ciprofloxacin is a “narrow absorption window”. The original prolonged dosage form of ciprofloxacin 1000 mg for a single dose per day (Cifran® OD 1000 mg) is based on FDD technology: flotation, dispersion and diffusion. Due to the higher C_{max} values created, the tablet form of the sustained release allows overcoming the “window of selection mutation” of the main uropathogens. The proven reduction in the frequency of therapeutic failures when using the ciprofloxacin 1000 mg dosing regimen 1 time per day is due to the possibility of slowing down the mutation rate and preventing the selection of resistant strains of uropathogens against the background of antimicrobial therapy, as well as increasing adherence to therapy.

Key words: pharmacokinetics, pharmacodynamics, antimicrobial resistance, fluoroquinolones, ciprofloxacin, dosage form, therapeutic efficacy, therapeutic failure.

For citation: Dukhanin A.S. Effect of antibacterial agent PK/PD index on efficacy of lower urinary tract infection therapy. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 69–74. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190509

Две основные характеристики отличают один антимикробный препарат (АМП) от другого, определяя спектр чувствительных к нему микроорганизмов, способ применения, режим и схему дозирования [1]. К ним относятся фармакокинетика и фармакодинамика АМП (рис. 1). Что стоит за этими понятиями и почему они напрямую определяют эффективность антимикробной терапии (АМТ) инфекций мочевыводящих путей (ИМП)?

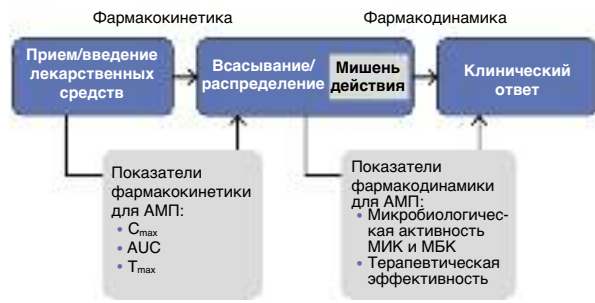
Фармакокинетический/фармакодинамический профиль, типы антимикробной активности

Антибиотики относятся к современному классу таргетных лекарственных препаратов (от англ. target – мишень). Фосфодиэстераза 5-го типа, α -адренорецепторы 1А типа, 5 α -редуктаза, M_2 -холинорецепторы детрузора – все это молекулярные мишени действия активных веществ препаратов, широко ис-

пользуемых в урологической практике в настоящее время. Обязательным условием эффективной медикаментозной терапии является связывание таргетного препарата с соответствующей терапевтической мишенью действия, сопровождаемое, как правило, блокадой ее активности (ингибиторы ферментов, антагонисты или блокаторы рецепторов, переносчиков, ионных каналов) [2]. Для идеального с точки зрения фармакодинамики таргетного препарата количество активных молекул, содержащееся в разовой терапевтической дозе (в таблетке или капсуле), сопоставимо с числом его молекулярных мишеней в организме. На практике данное соотношение составляет более 1:1000, поэтому такое важное значение приобретает селективность таргетного препарата [3]. Общее свойство мишеней действия антибиотиков¹ (различных структур бактериальной клетки) заключается в том, что у них нет аналогов в клетках человека.

¹ Более корректно для обозначения лекарственных веществ с антимикробным действием использовать термин АМП, объединяющий антибактериальные средства различного происхождения – природные молекулы, синтетические или полусинтетические соединения.

Рис. 1. Ключевые показатели фармакокинетических и фармакодинамических свойств АМП (антимикробных препаратов).
Fig. 1. Key parameters of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobial agents.



Примечание. МБК – минимальная концентрация АМП, которая при исследовании *in vitro* вызывает гибель 99,9% микроорганизмов от исходного уровня в течение определенного периода времени.

Это характерные только для прокариотической/бактериальной клетки структуры [4]:

- 1) клеточная стенка, точнее ферменты, участвующие в ее построении (мишени действия β -лактамов, фосфомицина, ванкомицина);
- 2) бактериальные рибосомы, белоксинтезирующие органеллы, которые отличаются строением от рибосом эукариотической клетки (мишени действия аминогликозидов, тетрациклинов, макролидов, линкозамидов);
- 3) кольцевая ДНК и специфические ферменты-упаковщики и ферменты-полимеразы (мишени действия фторхинолонов, рифампицина).

Эти три группы мишеней не содержатся в клетках человека, что позволяет АМП избирательно подавлять активность и рост бактериальной клетки, оказывая точечное воздействие. На этом основаны показатели высокой безопасности и переносимости практически всех классов АМП в терапевтическом диапазоне доз. Количественные параметры фармакодинамических свойств АМП включают показатели микробиологической активности: минимальная ингибирующая концентрация антибиотика (МИК)², бактериологическая эрадикация, частота рецидивирования, реинфекции, суперинфекции, наличие персистенции (рис. 2). Клинические показатели эффективности и переносимости терапии определяются конкретной нозологией.

Фармакокинетические свойства АМП описываются в следующих терминах: всасывание, распределение, метаболизм и выведение из организма (ADME – в англоязычной литературе) [6]. К основным фармакокинетическим параметрам относятся значения: C_{max} – максимальная плазменная концентрация АМП, T_{max} – время до достижения C_{max} , AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время».

Системы ADME распознают лекарственные вещества исключительно как химические соединения, они не отличают фармакодинамических характеристик лекарственных препаратов, т.е. не отличают антибиотик от антидепрессанта, миорелаксант – от спазмолитика и т.д. Для ключевых участников ADME все АМП являются чужеродными для организма, перед ними стоит задача по их быстрой элиминации АМП, настолько быстрой, насколько это возможно, так как нормальная физиологическая концентрация АМП равна нулю. Путь элиминации АМП, траектория прохождения в организме зависят исключительно от химической

Рис. 2. Принципы определения РК/PD-профиля АМП: параметры $C_{max}/\text{МИК}$; $\text{AUC}/\text{МИК}$ и $T>\text{МИК}$ [5].
Fig. 2. The principles of antimicrobial agents PK/PD profiling: C_{max}/MIC ; AUC/MIC , and $T>\text{MIC}$ parameters [5].

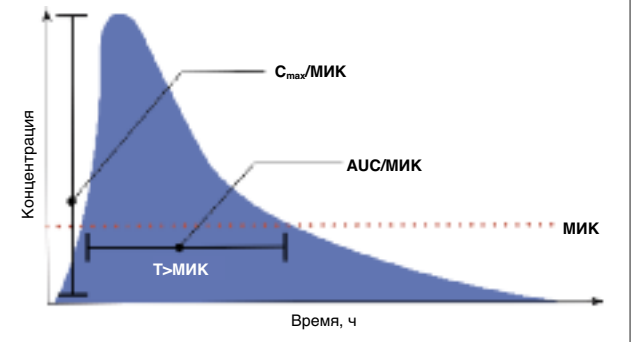
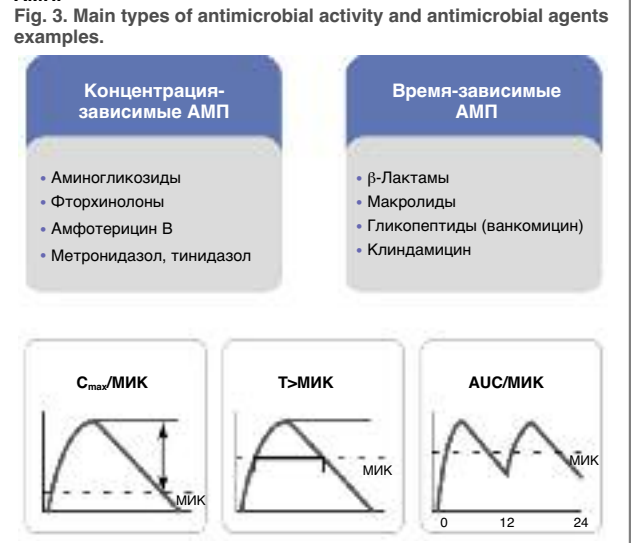


Рис. 3. Основные типы антимикробной активности и примеры АМП.
Fig. 3. Main types of antimicrobial activity and antimicrobial agents examples.



природы конкретного АМП. Идеальный с точки зрения фармакокинетики ксенобиотик нигде не задерживается и не накапливается в тканях, не метаболизируется в печени, выводится в неизменном виде. Какими фармакодинамическими свойствами должно обладать действующее начало препарата, соответствующее таким требованиям? Это инертное соединение, неактивное, у него нет предпочтений, и, следовательно, оно лишено селективности/избирательности. Очевидно, что при выборе эффективного и безопасного препарата для АМТ необходимо согласовать его фармакодинамические обязательства/предпочтения/потребности с сопутствующими фармакокинетическими задачами организма.

Фармакокинетический/фармакодинамический профиль АМП

Фармакологический профиль, включающий показатели фармакокинетики/фармакодинамики (pharmacokinetic/pharmacodynamics), обозначается как РК/PD-профиль (или РК/PD-индекс) [7]. Расчетными показателями РК/PD-индекса АМП являются: $C_{max}/\text{МИК}$; $\text{AUC}/\text{МИК}$ и $T>\text{МИК}$. Они отражают различные типы антимикробной активности: наличия концентрация-зависимых АМП и время-зависимых АМП (рис. 3).

Для концентрация-зависимых АМП критерием эффективности АМТ является величина $C_{max}/\text{МИК}$ или

²МИК способна подавлять патогенные микроорганизмы, входящие в спектр активности антибиотика; МИК_{50} – подавляет рост 50% штаммов.

Рис. 4. Оптимальный фармакологический профиль фторхинолонов, учитывающий «окно селекции мутации» [15].
Fig. 4. Optimal pharmacologic profile of fluoroquinolones considering “mutant selection window” [15].

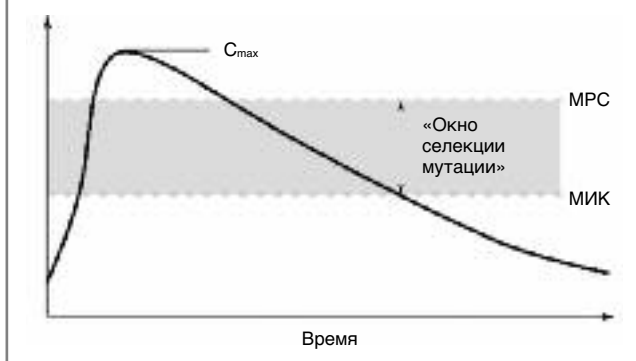


Рис. 5. Три основные системы пролонгированного высвобождения лекарственных веществ в желудке [26].
Fig. 5. Three basic systems of extended medication release in stomach [26].



AUC/МИК. Примерами таких АМП служат аминогликозиды, фторхинолоны, амфотерицин В, нитроимидазолы [8]. Чем выше пиковые значения (пусть даже кратковременные) C_{max} в плазме крови, чем выше превышение МИК (1:5, 1:10), тем выше антимикробная активность. Несоблюдение фармакодинамического индекса увеличивает риск селекции резистентных штаммов микробов. Так, для ципрофлоксацина оптимальный PK/PD-профиль соответствует $C_{max}/МИК > 10$, $AUC/МИК > 100$, минимальные ингибирующие концентрации – между 0,01 и 2 мкг/мл [9, 10]. Фактором, определяющим клиническую эффективность время-зависимых АМП, является длительность интервала времени, в течение которого концентрация свободного антибиотика в крови превышает МИК в отношении возбудителя, обозначается как $T > МИК$. К АМП этого типа антимикробной активности относятся β -лактамы, макролиды, гликопептиды, линкозамиды [11]. Например, снижение обсеменности очага инфекции в эксперименте и клиническую эффективность цефалоспоринов наблюдают при $T > МИК$ в течение не менее 40% от интервала дозирования [12].

Возможности эффективной АМТ существенно ограничивает антибиотикорезистентность – снижение чувствительности микроорганизмов к АМТ, которая воспринимается в настоящее время как угроза национальной стабильности и безопасности [13].

Механизмы антибиотикорезистентности включают 4 основных типа [14].

1. Снижение внутриклеточной концентрации антибиотика.

- Препятствие входу антибиотика извне. Особенно выражено влияние этого механизма на формирование устойчивости грамотрицательных бактерий – возбудителей нозокомиальных инфекций (псевдомонад, клебсиелл, ацинетобактера), возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (гонококк).
- Стимуляция выброса (эффлюкс) антибиотика из клетки за счет повышенной продукции (гиперэкспрессии)

белка-переносчика, например MDR (multi drug resistance), ответственного за мультилекарственную резистентность. Эффлюкс индуцируется небольшими молекулами, такими как хинолы, желчь, содержание которых может повышаться при инфекционном процессе или активироваться в ответ на дефицит железа.

2. Инактивация антибиотика путем гидролиза или изменения его структуры.

Наиболее полно изученные примеры включают гидролиз β -лактамных антибиотиков бактериальными ферментами β -лактамазами (пенициллиназы, карбепенемазы, IMP/VIM/KPC, β -лактамазы цефалоспоринов широкого спектра действия – ESBL). Аминогликозидмодифицирующие ферменты снижают активность антибактериальной терапии в результате ацетилирования, присоединения фосфатного или нуклеотидильного остатка к гидроксильным или аминным группам молекулы антибиотика. При этом значительно или полностью изменяется способность антибиотика находить и связывать мишень действия.

3. Амплификация гена, кодирующего белок-мишень (увеличение числа мишеней с сотен до тысяч, десятков тысяч в одной бактериальной клетке).

4. Модификация мишени действия, когда АМП перестает распознавать и связываться с привычной для него мишенью в бактериальной клетке.

Ключевые механизмы формирования устойчивости к фторхинолонам включают активацию эффлюксных помп и возможную модификацию двух мишеней действия – ферментов топоизомеразы IV и ДНК-гиразы. В связи с наличием у фторхинолонов двух мишеней действия устойчивость к ним формируется ступенчато [15]. После возникновения и селекции мутаций в генах фермента, являющегося первичной мишенью, антибактериальный эффект проявляется за счет подавления активности второго фермента, являющегося вторичной мишенью. Если воздействие фторхинолонов на микроорганизм продолжается, то возможны возникновение и селекция мутаций во вторичной мишени и как следствие – дальнейшее повышение МИК. У штаммов микроорганизмов с высоким уровнем устойчивости обычно обнаруживают несколько мутаций в генах обеих топоизомераз. Фторхинолоны, обладающие приблизительно одинаковым сродством к топоизомеразам (ципрофлоксацин, левофлоксацин), по-видимому, в наименьшей степени способствуют селекции резистентности, так как для формирования устойчивого штамма мутации должны произойти одновременно в генах обоих ферментов [16].

Детальное изучение антимикробной резистентности фторхинолонов от концентрации АМП в среде инкубации позволило установить закономерности доза-зависимых эффектов [17]. Частота мутаций скорее всего не зависит от воздействия фторхинолонов и составляет около 10^{-7} . Вероятность одновременной двойной мутации в генах двух мишеней – 10^{-14} . Учитывая, что количество патогенных микроорганизмов в очаге инфекции обычно не превышает 10^{10} клеток, возможностью образования бактериальных клеток с двойной мутацией можно пренебречь.

На фоне действия фторхинолонов *in vitro* или *in vivo* происходит лишь селекция устойчивых микроорганизмов в результате подавления размножения чувствительных. Вполне очевидно, что выживание мутантных штаммов возможно лишь в том случае, если уровень приобретенной резистентности окажется выше той концентрации препарата, на фоне которой велась селекция. Соответственно, чем выше концентрация препарата, при которой ведется селекция, тем менее вероятно формирование устойчивости. При определенных концентрациях фторхинолонов селекции устойчивых мутантов вообще не происходит. Такие концентрации получили название «концентрации, предотвращающие мутации» (mutation prevention concentration – MPC).

Рис. 6. Реализация принципа ФДД-технологии в таблетированной форме цiproфлоксацина 1000 мг пролонгированного высвобождения (А), сравнение высвобождения и абсорбции цiproфлоксацина при использовании обычной формы и препарата Цифран® ОД [24].

Fig. 6. Implementation of FDD technology principle in tableted ciprofloxacin 1000 mg with prolonged release (A), comparison of ciprofloxacin release and absorption when using conventional form and Cifran® OD [24].



В результате целенаправленных исследований установлен диапазон концентраций фторхинолонов между МРС и МИК, в котором наблюдается селекция устойчивых к фторхинолонам штаммов (рис. 4) [18]. Он получил название «окно селекции мутации».

Таким образом, в задачи фармакотерапии фторхинолонами входит создание максимальных концентраций, превышающих верхнюю границу «окна селекции мутации».

К возможным способам повышения эффективности АМП для лечения ИМП за счет изменения РК/PD-индекса относятся [19–22]:

- основной путь выведения с мочой в неизменном виде;
- высокая концентрация в моче, многократно (в 100–1000 раз) превышающая минимальную подавляющую концентрацию, – необходимое свойство для АМП, используемых для лечения неосложненных ИМП;
- высокая проникающая способность в ткани мочеполовой системы, уроэпителий – необходимое свойство для АМП, используемых для лечения осложненных ИМП, рецидивирующих форм ИМП;
- снижение риска «селекции мутации» основных уропатогенов за счет создания более высокой концентрации C_{max} – необходимое свойство для АМП, используемых для лечения неосложненных и осложненных ИМП.

Все перечисленные подходы призваны замедлить скорость мутационного процесса и препятствовать селекционному отбору резистентных штаммов уропатогенов на фоне АМТ.

Фармакокинетические факторы, влияющие на активность АМП. Понятие «окна всасывания»

Цiproфлоксацин относится к группе фторхинолонов, для которых важна пиковая концентрация действующего вещества для достижения бактерицидного эффекта [23]. Однако применение пероральных форм цiproфлоксацина сталкивается с фармакокинетическими ограничениями – наличием узкого «окна всасывания». В силу химической природы цiproфлоксацина площадь и время всасывания в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) существенно ограничены. Двенадцатиперстная кишка (ДПК) – основное место всасывания цiproфлоксацина, поэтому по мере пассажа от проксимального к конечным отделам ЖКТ шансы цiproфлоксацина на абсорбцию неуклонно снижаются. В результате биодоступность обычной формы цiproфлоксацина не превышает 70–80% [24]. Неабсорбированный фторхинолон остается в ЖКТ, повышая риск нежелательного действия на ЖКТ.

Рис. 7. Сравнение частоты неудач АМТ при использовании цiproфлоксацина ОД 1000 мг 1 раз в сутки и цiproфлоксацина 500 мг 2 раза в сутки [31].

Fig. 7. Comparison of antimicrobial therapy failure frequency after using ciprofloxacin OD 1000 mg once a day and ciprofloxacin 500 mg two times a day [31].



Узкое «окно всасывания» цiproфлоксацина создает предпосылки повышения риска неудач АМТ для вариативности РК/PD-профиля цiproфлоксацина; снижение всасывания и концентрации АМП в месте действия является основой для селекции устойчивых к нему микроорганизмов – резистентности к АМП [25].

С целью совершенствования фармакокинетических свойств лекарственных препаратов разработаны задерживающиеся в желудке (gastroretention) лекарственные формы (ЛФ) [26]. При этом фармацевтическая композиция таблетки остается в желудке в течение длительного времени для обеспечения адекватной абсорбции. Три системы позволяют задерживать ЛФ в ЖКТ, увеличивать «окно всасывания» и биодоступность, а также решать задачи целенаправленной доставки и всасывания лекарственных средств (рис. 5).

1. Expandable systems. Увеличение размера ЛФ препятствует ее прохождению через привратник в нижний отдел ЖКТ и, таким образом, высвобождение лекарственного средства происходит в желудке и верхнем отделе ЖКТ. Активный ингредиент диспергирован во множестве полимерных частиц, которые обладают способностью абсорбировать воду, что вызывает их набухание и постепенное выделение препарата – диспергирование и диффундирование.
2. Флотирующие системы. Механизм действия флотирующих систем доставки основан на изменении объемной плотности ЛФ. Плотность меньшая, чем плотность жидкости в желудке, позволяет ЛФ плавать на поверхности, избегая приближение к привратнику и эвакуацию из желудка, – флотирование. Увеличение времени нахождения в желудке способствует повышению абсорбции и биодоступности лекарственных веществ, а при сочетании с технологиями замедленного высвобождения – ФДД-технология: флотирования, диспергирования и диффундирования – поддерживается стабильная концентрация препарата в плазме крови.
3. Био/мукоадгезивные системы. Фиксация, задержка таблетки с контролируемой скоростью выделения действующего начала над «окном всасывания». Адгезия таких систем доставки может осуществляться с помощью специальных биоадгезивных материалов (желатин, хитозан, лектин, полимеры) непосредственно к слизистой оболочке ЖКТ или слою слизи, выстилающему ее поверхность.

Как обеспечить стабильную эффективность цiproфлоксацина, не повышая общую суточную дозу? Для этого необходимо повысить его абсорбцию за один прием. Улучшение РК/PD-профиля цiproфлоксацина достигается за счет использования ФДД-технологии в виде ЛФ Цифран® ОД 1000 мг, которая характеризуется увеличением времени прохождения цiproфлоксацина через «окно всасывания» [24].

ЛФ Цифран® ОД сочетает преимущества в виде ФДД-технологии (рис. 6): включает пероральную рецептуру в виде таблеток с контролируемым высвобождением, применяемую 1 раз в сутки, которая содержит 1000 мг ципрофлоксацина и загуститель гидроксипропил-метилцеллюлозу, гелеобразующий агент альгинат натрия, газообразующий агент (гидрокарбонат натрия) и агент, вызывающий набухание (сшитый поливинилпирролидон) кросповидон. Таким образом, препарат Цифран® ОД – ципрофлоксацин 1000 мг/сут оригинальной системы пролонгированного высвобождения за счет механизмов флотирования, диспергирования и диффундирования (ФДД-технология) достигает оптимального всасывания ципрофлоксацина в ДПК.

Клинические преимущества ципрофлоксацина с пролонгированным высвобождением

Использование ЛФ пролонгированного высвобождения ципрофлоксацина с улучшенным РК/PD-профилем позволило повысить эффективность АМТ ципрофлоксацином за счет снижения выраженности межиндивидуальной вариабельности РК/PD-профиля (показателей C_{max} , $C_{max}/МИК$) и как следствие – повысить предсказуемость антимикробного действия (повышение эффективности АМП); снизить риск развития антимикробной резистентности (повышение безопасности АМП) [27–29].

При приеме ципрофлоксацина 1000 мг 1 раз в сутки величина C_{max} составляет $3,11 \pm 1,08$ мг/л, в то время как прием обычной формы ципрофлоксацина 500 мг 2 раза в сутки сопровождался увеличением плазменных концентраций, не превышающих значение $2,06 \pm 0,41$ мг/л [30]. Следовательно, достигается увеличение C_{max} ципрофлоксаци-

на на 40–50%, а с ним и повышение ключевого индикатора РК/PD-профиля фторхинолонов – $C_{max}/МИК$.

Поскольку C_{max} у Цифран® ОД выше, чем у обычной формы ципрофлоксацинов, ОД-форма обладает преимуществом в преодолении «окна селекции мутации» по сравнению с обычным ципрофлоксацином двукратного приема в сутки.

Клинические исследования подтверждают, что назначение ципрофлоксацина с пролонгированным высвобождением снижает частоту терапевтических неудач (therapeutic failure); рис. 7.

Сформулируем место ципрофлоксацина в лечении ИМП. В соответствии с актуальными на данный момент федеральными клиническими рекомендациями Цифран® ОД как препарат 1-й линии терапии применяется для лечения:

- острого неосложненного пиелонефрита нетяжелого течения – 1000 мг каждые 24 ч продолжительностью 7 дней;
- острого неосложненного пиелонефрита тяжелого течения – после курса парентеральной терапии – 1000 мг 1 раз в сутки до 7 дней.

При осложненных инфекциях нижних мочевыводящих путей препаратом стартовой эмпирической терапии служат фторхинолоны (включая ципрофлоксацин), длительность курса терапии – от 7 до 14 дней.

И в заключение отметим перспективные направления создания новых форм АМП.

Антивирулентная терапия, поиск и разработка препаратов, не приводящих к селекции резистентных штаммов возбудителей [32]. Это новое направление АМТ находится в начале своего развития. От антибиотиков антивирулентные препараты выгодно отличаются тем, что напрямую не

вливают на рост и размножение бактерий, тем самым оказывая селективное давление.

Влияние на межклеточную кооперацию. Взаимодействие между бактериями в колонии, биопленке является аналогом гуморальной регуляции в организме млекопитающих. Вмешательство в активную кооперацию между отдельными бактериями, так называемую кворумную сигнализацию (quorum sensing), представляется перспективным фармакологическим инструментом регуляции вирулентности, формирования биопленки и патогенности микроорганизмов [33].

Патологическая биопленка при ИМП как перспективная терапевтическая мишень. Существует потребность в поиске, разработке и оценке безопасных и эффективных препаратов, способных нарушать и устранять биопленку мочевого тракта, они могут быть включены в комбинированную терапию наряду с противомикробными препаратами. Наблюдается повышенный интерес к исследованию роли биопленок в этиопатогенезе ИМП и как следствие – поиск фармакологических агентов, способных разрушать биопленку, включая антисептики (октенидин, хлоргексидин), ДНКазы, соединения пептидной структуры (синтетический полимер поли-L-лизин, антимикробные пептиды ретроциклин и субтилозин). К настоящему времени проведены успешные исследования по профилактике образования и удалению биопленок внутрисосудистых катетеров и имплантируемых устройств, протезов, используя различные экспериментальные модели in vitro [34].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Asin-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother* 2015; 21 (5): 319–29.
- Dukhanin AS, Patrashev DV, Ogurtsov SI. Intracellular pH in thymocytes at the early stages of apoptosis and necrosis. *Bull Exp Biol Med* 1999; 128 (4): 991–3.
- Sergeev PV, Galenko-Yaroshevskii PA, Khankoeva AI, Dukhanin AS. A study of the mechanism of action of befol on Ca²⁺ metabolism in cardiomyocytes using a fura-2 fluorescent probe. *Bull Exp Biol Med* 1996; 121 (3): 265–7.
- Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-Infective Dosing. *Clin Ther* 2016; 38(9): 1930–47.
- Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. <https://http://www.antibiotic.ru/ab/> [Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. Practical Guide to Anti-infective Chemotherapy. <http://www.antibiotic.ru/ab/> (in Russian).]
- Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017; 33 (3): 300–5.
- Owens RC, Shorr AF. Rational dosing of antimicrobial agents: Pharmacokinetic and pharmacodynamic strategies. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66 (Suppl. 4): S23–S30.
- MacDougall C, Chambers HF. Aminoglycosides. In: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Ed., edited by Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, New York, McGraw-Hill Education, 2017; p. 1039–48.
- Sab A, Tomas A, Tomić N et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic based dosing of ciprofloxacin in complicated urinary tract infections. *Bangladesh J Pharmacol* 2015; 10: 621–6.
- Szalek E, Tomczak H, Kamińska A et al. The PK/PD index for ciprofloxacin in critically ill patients. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2010; 4: 409–13.
- Eyler RF, Shvets K. Clinical Pharmacology of Antibiotics. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019. DOI: 10.2215/CJN.08140718
- Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23 (4):791–vii.
- Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharm Ther* 2015; 40 (4): 277–83.
- Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Rev Microbiol* 2015; 13 (1): 42–51.
- Drica K. The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 11–7.
- Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Biochemistry* 2014; 53 (10): 1565–74.
- Blondeau JM, Zhao X, Hansen G, Drica K. Mutant Prevention Concentrations of Fluoroquinolones for Clinical Isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45 (2): 433–8.
- Drica K. The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 11–7.
- Barber A, Norton J, Spivak A, Mulvey M. Urinary tract infections: Current and emerging management strategies. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 719–24.
- VanScoy BD, McCauley J, Ellis-Grosse EJ et al. Exploration of the Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships for Fosfomycin Efficacy Using an In Vitro Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59 (12): 7170–7.
- Novelli A, Rosi E. Pharmacological properties of oral antibiotics for the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *J Chemother* 2017; 29 (Suppl.1.): 10–8.
- Dalhoff A, Schubert S, Venteb A. Pharmacodynamics of Fluroxacin, Ciprofloxacin, and Levofloxacin in Serum and Urine against TEM- and SHV-Type Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Isolates from Patients with Urinary Tract Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61 (5): e02446–16.
- Davis SS. Formulation strategies for absorption windows. *Drug Discov Today* 2005; 10 (4): 249–57.
- Arza RA, Gonugunta CS, Veerareddy PR. Formulation and evaluation of swellable and floating gastroretentive ciprofloxacin hydrochloride tablets. *AAPS Pharm Sci Tech* 2009; 10 (1): 220–6.
- Harder S, Fuhr U, Beermann D, Staib AH. Ciprofloxacin absorption in different regions of the human gastrointestinal tract. Investigations with the hf-capsule. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30 (1): 35–9.
- Lopes CM, Bettencourt C, Rossi A et al. Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability. *Int J Pharmaceut* 2016; 510: 144–58.
- Fourcroy JL, Berner B, Chiang YK et al. Efficacy and safety of a novel once-daily extended-release ciprofloxacin tablet formulation for treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 (10): 4137–43.
- Hickerson AD, Carson CC. The treatment of urinary tract infections and use of ciprofloxacin extended release. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15 (5): 519–32.
- Mirone V, Fusco F, Tagliatalata D et al. Efficacy and safety of ciprofloxacin XR 1000 mg once daily versus ciprofloxacin 500 mg twice daily in the treatment of complicated urinary tract infections. *J Chemother* 2009; 21 (6): 651–60.
- Иремашвили В.В. Новое в лечении инфекций мочевых путей: ципрофлоксацин с замедленным высвобождением. *РМЖ*. 2008; 16 (5): 312–5. [Iremashvili VV. New in the treatment of urinary tract infections: sustained release ciprofloxacin. *RMJ* 2008; 16 (5): 312–5 (in Russian).]
- Talan DA et al. Once daily, extended release ciprofloxacin for complicated urinary tract infections and acute uncomplicated pyelonephritis. *J Urol* 2004; 171 (2 Pt 1): 734–9.
- Rasko DA, Sperandio V. Anti-virulence strategies to combat bacteria-mediated disease. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9 (2): 117–28.
- Cantas L, Shah SQA, Cavaco LM et al. A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. *Front Microbiol* 2013; 4: 1–14.
- Bjarnsholt T, Ciofu O, Molin S et al. Applying insights from biofilm biology to drug development – can a new approach be developed. *Nature Rev Drug Discovery* 2013; 12: 791–808.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Духанин Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. молекулярной фармакологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. И.И. Пирогова». E-mail: das03@rambler.ru

Aleksandr S. Dukhanin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: das03@rambler.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2019

Инфекции мочевыводящих путей: доказанные возможности растительной фармакотерапии

Аннотация

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний. В современных протоколах лечения острых неосложненных ИМП в качестве терапии 1-й линии рекомендуется назначение антибиотиков. Однако их частое и зачастую неоправданное применение может привести к увеличению риска антибиотикорезистентности и нарушению микробиома организма, в связи с чем возникает необходимость поиска новых подходов к терапии ИМП. Лекарственные препараты на растительной основе представляют собой потенциальную альтернативу антибиотикам для лечения острых неосложненных ИМП. Для сравнения эффективности растительного лекарственного препарата Канефрон® Н (BNO 1045) и фосфомицина трометамола (ФТ) для лечения острых неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей (НИИМП) было проведено мультицентровое двойное слепое контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах (регистрационный номер NCT02639520), результаты которого были представлены в статье главного исследователя Флориана М. Вагенленера и соавт. «Не антибактериальная растительная терапия (BNO 1045) в сравнении с антибактериальной терапией (фосфомицина трометамол) при лечении острых неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей у женщин: двойное слепое, в параллельных группах, рандомизированное, многоцентровое исследование не меньшей эффективности, фазы III. 2018».

Цель. Подтвердить не меньшую эффективность растительного лекарственного препарата Канефрон® Н (BNO 1045) в сравнении с ФТ для лечения острых НИИМП.

Материалы и методы. Женщины 18–70 лет, у которых была впервые диагностирована острая НИИМП с типичными симптомами, были рандомизированы для приема BNO 1045 (n=325) или ФТ (n=334) и соответствующего плацебо.

Результаты. 238 (83,5%) пациенток в группе применения BNO 1045 и 272 (89,8%) – в группе применения ФТ не принимали дополнительных антибиотиков в период между Днем 1 и Днем 38. При пределе не меньшей эффективности, составляющем 15%, BNO 1045 продемонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с ФТ при лечении НИИМП. Частота возникновения нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах, хотя в группе применения ФТ отмечалась более высокая частота нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, а в группе BNO 1045 – более высокая частота пиелонефрита.

Выводы. Препарат BNO 1045 обладает потенциалом снизить потребление антибиотиков при лечении НИИМП и, следовательно, может существенно повлиять на стратегию рационального применения противомикробной терапии.

Ключевые слова: острые неосложненные инфекции нижних мочевыводящих путей, эффективность, безопасность, фосфомицина трометамол, растительный препарат, Канефрон Н.

Для цитирования: Инфекции мочевыводящих путей: доказанные возможности растительной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 75–80. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190181

Best Practice

Urinary tract infections: proven potentials of plant pharmacotherapy

Abstract

Urinary tract infection (UTI) is one of the most frequent infectious disorders. In modern protocols of acute uncomplicated UTI treatment antibiotics use is recommended as a first-line therapy. Although its frequent and unreasonable use may result in increase of antibiotic resistance development risk and microbiome alteration that leads to necessity of new approaches for UTI treatment development. Herbal based medications are a potential alternative for antibiotic use in acute uncomplicated UTI treatment. To compare the efficacy of herbal drug Canephron® H (BNO 1045) and fosfomycin trometamol (FT) for treatment of acute uncomplicated lower urinary tract infections (uLUTI) was carried out a multicentre double-blind controlled randomized trial in parallel groups (registration number NCT02639520), the results of which were presented in the article of principal investigator: F. Wagenlehner et al. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. Urol Int 2018; 101 (3): 327–36. DOI: 10.1159/000493368. Epub 2018 Sep 19.

Aim. To prove non-inferiority of herbal medication Canephron® N (BNO 1045) use in comparison with FT in acute uLUTI treatment.

Materials and methods. Women aged 18–70 years with newly diagnosed acute uLUTI with typical symptoms were randomized for BNO 1045 (n=325) or FT (n=334) or placebo use.

Results. In between Day 1 and Day 38 238 (83.5%) patients in BNO 1045 group and 272 (89.8%) patients in FT group did not use additional antibiotics. With the equivalence limit 15%, BNO 1045 demonstrated non-inferior effectiveness compared with FT in uLUTI treatment. The incidence of adverse events was equal in both groups, although in FT group incidence of gastrointestinal disorders was higher, and in BNO 1045 group – pyelonephritis incidence was higher.

Conclusions. BNO 1045 has a potential to decrease antibiotics use in uLUTI treatment and its use, consequently, can result in significant changes in the strategy of antibacterial drugs rational use.

Key words: acute uncomplicated lower urinary tract infections, effectiveness, safety, fosfomycin trometamol, plant extracts, Canephron N.

For citation: Urinary tract infections: proven potentials of plant pharmacotherapy. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 75–80. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190181

Вступление

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний [1, 2]. В 80% случаев эти инфекции классифицируются как неосложненные ИМП (НИИМП) [3]. По статистике ИМП чаще встречаются у женщин, данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что у каждой 2-й женщины в течение ее жизни возникает хотя бы один острый эпизод ИМП, а 30% страдают от рецидивирующего цистита [29]. Подавляющее большинство возбудителей ИМП составляет уропатогенная *Escherichia coli*, реже – другие грамотрицательные бактерии, поэтому современные протоколы лечения острых НИИМП рекомендуют в качестве терапии 1-й линии применять антибиотики (АБ) [4]. В амбулаторной практике США около 15% АБ назначаются по поводу ИМП, аналогичные данные

имеются и в ряде стран Европы [30]. Однако неконтролируемое и зачастую неоправданное применение АБ является одной из причин быстрого роста резистентности бактерий к АБ, являющейся, по мнению Всемирной организации здравоохранения, одной из крупнейших проблем современности. Проведенное в 2014 г. в Германии исследование резистентности энтеробактерий (кишечной палочки, клебсиеллы, протей, энтеробактера) к АБ показало, что до 10–25% *E. coli* устойчивы к III поколению цефалоспориновых АБ, а 1–5% *Klebsiella pneumoniae* продемонстрировали резистентность даже к карбапенемам [31]. Результаты исследования позволили сделать вывод о широкой распространенности резистентности к АБ у пациентов с ИМП, наличии у ряда штаммов мультилекарственной резистентности и прямой зависимости уровня резистентности от тяжести инфекции.

Применение АБ помимо формирования резистентности способно приводить к существенному изменению микробиома человека [5], выполняющего жизненно важные функции – пищеварительную, синтетическую, защитную и др. [32]. В исследованиях последних лет отмечено протекторное действие представителей нормального микробиома мочи в отношении профилактики инфекции мочевых путей [29, 33]. Появление современных данных о взаимодействиях «организм–патоген» приводит к поиску новых подходов к терапии: вместо борьбы с патогенами во многих случаях было бы более полезным воздействовать на воспалительную реакцию организма, сохраняя защитную нормальную бактериальную микрофлору. Так, например, в случае нИМП вместо противомикробной терапии можно использовать противовоспалительную. В исследованиях, проведенных ранее, сравнивалась эффективность АБ и нестероидных противовоспалительных препаратов ибупрофена [8, 9] и диклофенака [10], при этом были получены многообещающие результаты с точки зрения эффективности. Одним из вариантов лечения нИМП может быть применение многоцелевой, мультитаргетной фитотерапии. Лекарственные препараты на растительной основе представляют собой еще одну потенциальную альтернативу АБ для лечения нИМП. Сравнению эффективности растительного лекарственного препарата Канефрон® Н (BNO 1045) и фосфомицина трометамола (ФТ) для лечения острых неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей (нИМП) посвящена данная статья. АБ фосфомицин (в виде ФТ) был выбран в качестве препарата сравнения, поскольку в современных клинических протоколах Европейской ассоциации урологов он рекомендуется в качестве препарата 1-й линии (в однократной пероральной дозировке 3 г) [4].

Канефрон® Н (BNO 1045) зарегистрирован как растительный лекарственный препарат в 28 странах, включая Германию, Россию и Украину. Препарат BNO 1045 представляет собой покрытые оболочкой таблетки, содержащие измельченный золототысячник (*Centaurea herba*), измельченный корень любистока (*Levisticum radix*) и измельченные листья розмарина (*Rosmarinum folium*). Фармакологические данные относительно BNO 1045, документально подтвержденные в ряде экспериментальных моделей *in vivo* и *in vitro*, свидетельствуют о том, что препарат оказывает противовоспалительное [12, 13], спазмолитическое [14], антиагрегационное [12] и антиинфекционное действие [15], а также обладает диуретическими свойствами [16]. В отличие от АБ, подобных фосфомицину, которые существенно изменяют состав микробиома, BNO 1045 в значительной степени сохраняет микробиоту кишечника [17]. Это имеет особое значение, в связи с которым асимптоматическая бактериурия играет важную защитную роль при ИМП, что можно было бы использовать при разработке стратегии профилактического лечения рецидивирующих инфекций [18].

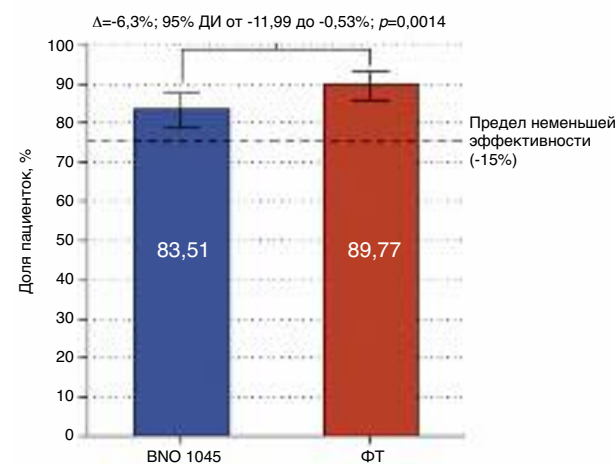
Материалы и методы

Дизайн исследования

Двойное слепое с двойной имитацией (маскировкой, double-dummy) контролируемое рандомизированное многоцентровое международное исследование наименьшей эффективности в параллельных группах проводилось в 51 европейском исследовательском центре: в 16 центрах Германии, 22 – Украины и 13 – Польши (номер EudraCT – 2013-004529-99, регистрационный номер на сайте Clinicaltrials.gov – NCT02639520). Исследование было утверждено всеми соответствующими инстанциями и комитетами по вопросам этики.

Рис. 1. Неменьшая эффективность BNO 1045 в сравнении с ФТ (показатель неприменения АБ) в выборке PPS.

Fig. 1. No less effectiveness of BNO 1045 in comparison with fosfomicin trometamol (indicator of antibiotics non-use) in PPS sampling.



Примечание. Процентные значения демонстрируют процентную долю пациентов, которые не принимали АБ в период между Днями 1 и 38±3, в соответствующей терапевтической группе. Планки погрешностей соответствуют 95% ДИ. Сравнение показателей неприменения АБ в терапевтических группах проводилось с применением статистического критерия Феррингтона и Маннинга с 95% ДИ и *p*-значениями при применении 2-стороннего критерия для определения разницы в показателях неприменения АБ.

Note. Percentage values demonstrate the percentage of patients who were not using antibiotics between days 1 and 38±3 in relevant treatment group. Error bars represent the 95% CI. Comparison of antibiotics non-use in therapeutic groups was performed with the use of Farrington-Manning test for rate differences with 95% CI and *p*-values when applying double sided criterion for determination of difference in antibiotics non-use indexes.

Пациенты

Пациентами, отвечающими критериям для участия в исследовании, были женщины 18–70 лет, у которых суммарный показатель Шкалы оценки типичных симптомов острого цистита (англ. ACSS – Acute Cystitis Symptom Score) по 3 основным симптомам нИМП (дизурия, поллакиурия и неотложные позывы к мочеиспусканию) по состоянию на 1-й день составлял 6 баллов и более, а также был получен положительный результат анализа на лейкоцитарную эстеразу как маркера лейкоцитурии. Пациентки должны были иметь выраженные симптомы не более 6 дней до Дня 1, быть готовыми отказаться от приема лекарственных препаратов и продуктов, запрещенных протоколом исследования. Пациентки не включались в исследование, если признаки или симптомы, имеющиеся у них по состоянию на День 1, указывали на осложненную ИМП, пиелонефрит и/или вульвовагинит; если у них были заболевания, способные привести к осложнению инфекции, или в анамнезе имела рецидивирующая ИМП¹.

Рандомизация и маскировка данных

Методом случайного выбора пациентки распределялись в пропорции 1:1 в группу применения BNO 1045 и плацебо, имитирующего ФТ, или в группу применения ФТ и плацебо, имитирующего BNO 1045. Результаты распределения в терапевтические группы не были известны ни пациенткам, ни исследователям.

Процедуры

Пациентки в группе применения ФТ получали 5,631 г ФТ (эквивалентно 3 г фосфомицина) в виде гранул, которые нужно было растворить в 100–200 мл воды и сразу же выпить. Препарат применялся в День 1 исследования, одно-

¹Полный перечень критериев включения и исключения содержится в дополнительных материалах на сайте, на с. 5, 6 (дополнительные материалы находятся на сайте www.karger.com/doi/10.1159/000493368).

кратно, под непосредственным наблюдением врача. Пациентки в группе применения BNO 1045 получали таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 18 мг измельченного золототысячника (*Centaurei herba*), 18 мг корня любистока (*Levisticum radix*) и 18 мг листьев розмарина (*Rosmarini folium*). Женщины использовали по 2 таблетки BNO 1045 перорально 3 раза в день в течение 7 дней до или после приема пищи.

Лечение начиналось в День 1 и продолжалось в течение 7 дней до Дня 8. Период последующего наблюдения составлял 30 дней после приема последней дозы препарата (до Дня 38); его целью было определить, возник ли рецидив нИНМП. Исследователи заполняли соответствующие бланки для сбора данных.

Единственным разрешенным сопутствующим препаратом для симптоматического лечения был парацетамол.

Конечные точки

Основной целью клинического исследования было продемонстрировать неменьшую эффективность препарата BNO 1045 при применении в течение 7 дней в сравнении с однократной дозой ФТ у женщин с острой нИНМП, определяемую по процентной доле пациенток, в ходе исследования дополнительно получавших АБ для лечения острой нИНМП.

Первичной конечной точкой эффективности стал показатель применения АБ, определяемый как процентная доля пациенток, дополнительно получавших АБ для лечения острой нИНМП в период между Днями 1 и 38±3. Вторичные конечные точки эффективности включали показатель шкалы ACSS [20, 21] по состоянию на Дни 4, 8 и 38, а также наличие бактериурии и лейкоцитурии, определяемое путем анализа посева мочи (средняя порция мочи) при каждом визите в исследовательский центр².

Конечные точки безопасности, оцениваемые в данном исследовании, включали нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (НЯВЛ), лабораторные показатели для оценки безопасности (анализ крови и мочи) в Дни 8 и 38, общую переносимость (по оценке исследователей и пациенток) по состоянию на Дни 8 и 38, физикальное обследование и определение основных физиологических показателей в Дни 1, 4, 8 и 38.

Результаты

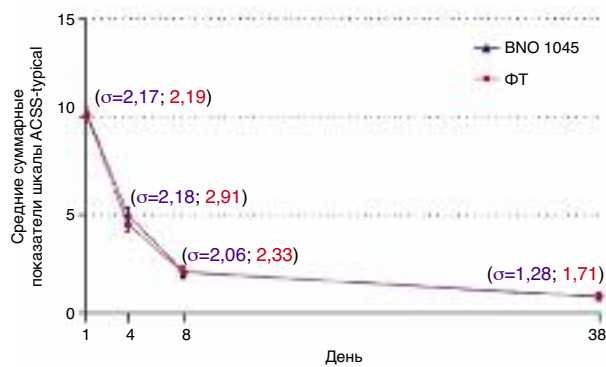
В период между 10 февраля 2016 г. и 5 мая 2017 г. в исследование были включены 668 пациенток. Из них 659 рандомизированы: 325 – для применения BNO 1045 и плацебо, имитирующего ФТ, 334 – для применения ФТ и плацебо, имитирующего BNO 1045. Девять пациенток не удовлетворяли всем критериям включения или имели хотя бы один критерий исключения, поэтому они не были рандомизированы и не получали исследуемый препарат.

Большинство женщин принадлежали к европеоидной расе (98,6%) и были некурящими (82,3%). Средний возраст составлял 44,3 года. Примерно у 25% пациенток отмечались типичные симптомы острой нИНМП и пиурии (см. критерии включения), но в посевах мочи в День 1 содержалось менее 10³ КОЕ/мл уропатогена.

Большинство пациенток не принимали дополнительно АБ в период между Днем 1 и 38: в группе BNO 1045 (n=238; 83,5%), в группе ФТ (n=272; 89,8%; рис. 1). Рассчитанная разница между терапевтическими группами в выборке PPS (пациенты, завершившие исследование согласно протоколу) не превышала предел наименьшей эффективности, составляющий 15% (разница в показателе неприменения АБ составляла -6,26%; 95% доверительный интервал – ДИ от -11,99

²Полный перечень вторичных конечных точек приведен в дополнительных материалах на сайте, с. 4 (дополнительные материалы находятся на сайте www.karger.com/doi/10.1159/000493368).

Рис. 2. Сравнение средних суммарных показателей шкалы ACSS-typical в период между Днями 1 и 38±3 (в выборке FAS).
Fig. 2. Comparison of total score of ACSS-typical scale between days 1 and 38±3 (in FAS sample).



Примечание. Точками ввода данных считаются средние суммарные показатели шкалы ACSS-typical для каждой терапевтической группы в каждый контрольный момент времени. Планки погрешностей соответствуют доверительным интервалам по Ходжесу и Лиману. Цифры в скобках означают стандартные отклонения (σ) суммарных показателей при применении BNO 1045 и ФТ соответственно.
Note. Mean total scores of ACSS-typical scale for each therapeutic group in each time point are considered as datapoints. Error bars represent Hodges and Liman CI. Bracketed numbers show standard deviations (s) of consolidated figures when applying BNO 1045 and fosfomicin trometamol, respectively.

до -0,53%; *p*-значение при применении 2-стороннего критерия – 0,0014). Робастность результатов подтверждалась при анализе наименьшей эффективности BNO 1045 в сравнении с ФТ в выборке FAS (выборка для полного анализа данных; разница в показателе неприменения АБ составляла 8,25%; 95% ДИ от -13,82 до -2,68%; *p*-значение при применении 2-стороннего критерия – 0,0088). При анализе чувствительности в выборке FAS не отмечалось существенного влияния отсутствующих данных в выборке PPS и подтверждалась статистическая значимость первичной конечной точки.

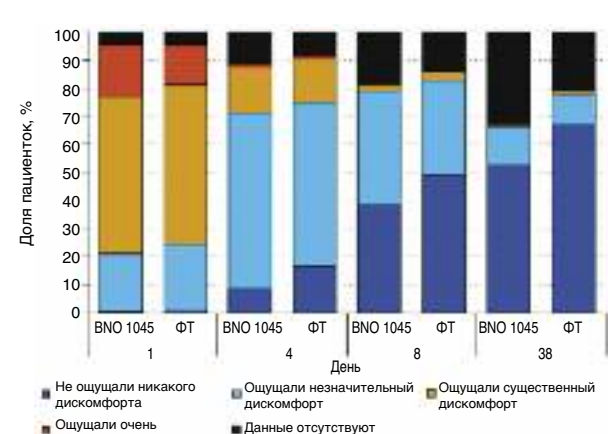
При последующем анализе чувствительности в выборке PPS применялась регрессионная логистическая модель, где за зависимую переменную принимали прием пациентами АБ (да/нет), за ковариату – возраст, факторы – препарат, половую активность и прием гормональных препаратов. Анализ не обнаружил влияния указанных факторов на первичную конечную точку (*p*>0,05).

На протяжении клинического исследования показатели дополнительного приема АБ в группах были сравнимы независимо от причины (персистирование или ухудшение симптомов: BNO 1045 – 66,0% и ФТ – 67,7%; рецидивирующие симптомы: BNO 1045 – 23,4% и ФТ – 25,8%; отсутствие симптомов: BNO 1045 – 10,6% и ФТ – 6,5%).

Средние суммарные показатели шкалы ACSS-typical в выборке FAS по состоянию на День 1 были сравнимыми (BNO 1045 – 10,2; ФТ – 10,1) и существенно снизились к Дню 4 (BNO 1045 – 5,1; ФТ – 4,5), к моменту завершения лечения (BNO 1045 – 2,1; ФТ – 2,1) и к моменту завершения периода последующего наблюдения (BNO 1045 – 0,8; ФТ – 0,9; рис. 2). Сравнение средних суммарных показателей шкалы ACSS-typical по Ходжесу и Лиману показало, что по состоянию на День 4 снижение было несколько более существенным в группе применения ФТ (*p*=0,0166), но на момент завершения лечения и на момент завершения периода последующего наблюдения оно было сравнимым (*p*>0,05).

В целом, согласно результатам анализа показателей шкалы ACSS, при применении BNO 1045 наблюдалась тенденция к уменьшению тяжести симптомов НИНМП во временной динамике и улучшению качества жизни по 4-балльной шкале Лайкерта. Эти результаты сравнимы с уменьшением тяжести симптомов НИНМП и улучшением качества жизни, наблюдаемыми у пациенток, принимавших ФТ (рис. 3).

Рис. 3. Шкала ACSS-QoL; дискомфорт, вызванный симптомами, за последние 24 ч (в выборке FAS).
Fig. 3. ACSS-QoL scale; discomfort caused by symptoms in the last 24 hours (in FAS population sample).



Примечание. ACSS-QoL – шкала оценки качества жизни, связанного с симптомами острого цистита.
Note. ACSS-QoL – The Acute Cystitis Symptom Score – Quality of Life.

В обеих группах процентная доля пациенток без существенной бактериурии (менее 10³ КОЕ/мл) в выборке FAS увеличилась с Дня 1 до завершения лечения (BNO 1045 – с 25,5% [n=83] до 31,1% [n=101]; ФТ – с 21,4% [n=71] до 36,7% [n=122]). Отмечалась разница между группами в частоте развития бактериурии на момент завершения лечения в пользу применения ФТ (*p*=0,028). По состоянию на День 8 зарегистрировано уменьшение лейкоцитурии относительно Дня 1 примерно у 1/3 пациенток в выборке FAS (BNO 1045 – со 100,0% [n=325] до 37,2% [n=121]; ФТ – со 100,0% [n=332] до 34,9% [n=116]). По состоянию на День 8 не было обнаружено существенной разницы между группами в частоте развития лейкоцитурии.

Более 95% пациенток в обеих терапевтических группах (в выборке FAS) не принимали парацетамол в течение 24 ч до любого из визитов в рамках исследования, разницы между группами не наблюдалось (*p*>0,05).

В целом в ходе клинического исследования у 92 (14,0%) пациенток возникло хотя бы одно НЯВЛ (Treatment-emergent AE). Число их было примерно одинаковым в обеих группах: BNO 1045 – 49 (15,1%) пациенток, ФТ – 43 (12,9%).

Наиболее частыми НЯВЛ были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, частота которых была более высокой в группе применения ФТ (у 22 пациенток), чем в группе BNO 1045 (у 13 женщин). В период исследования у 2 пациенток возникли три серьезных НЯВЛ: у 1 пациентки в группе ФТ – обострение хронического панкреатита и перелом шейки бедра, 1 – в группе BNO 1045 – пиелонефрит средней степени тяжести. По оценке исследователя, ни одно серьезное НЯВЛ не было связано с применением исследуемого лекарственного средства.

Общая частота развития пиелонефрита была низкой; тем не менее в группе применения BNO 1045 пиелонефрит отмечался у большего числа пациенток (n=5, в 4 случаях – легкой степени, 1 – средней степени), чем в группе применения ФТ (n=1, легкой степени). В группе приема BNO 1045 в 3 из 5 случаев пиелонефрит был зарегистрирован в день включения в исследования (1 случай) или через 1 день после включения (2 случая). Это говорит о том, что по состоянию на День 1 пиелонефрит, возможно, уже развивался, но без очевидных диагностических признаков.

Ни одна пациентка не прекратила участие в исследовании из-за возникновения НЯВЛ, также не было зарегистрировано ни одного НЯВЛ, связанного со смертью или жизнеугрожающим состоянием.

Комментарий

Данное клиническое исследование в масштабной популяции женщин с острой НИММП демонстрирует не меньшую эффективность растительного лекарственного препарата в сравнении с АБ для лечения острой НИММП. Симптоматическое лечение препаратом BNO 1045 было не менее эффективным, чем АБ-терапия с применением ФТ с точки зрения предотвращения дополнительного приема АБ для лечения острой НИММП у женщин. Эти данные убедительно свидетельствуют в пользу замены АБ-терапии симптоматическим лечением препаратом BNO 1045 при НИММП и проведения дальнейших исследований в области применения растительных препаратов, альтернативных АБ, при НИММП.

А. Kronenberg и соавт. [10] предположили, что комбинированный подход, заключающийся в симптоматическом лечении с возможным отсроченным селективным применением АБ, может существенно снизить общее потребление АБ. Поскольку 83,5% пациенток, принимавших BNO 1045, не нуждались в дополнительном приеме АБ для лечения НИММП, применение этого альтернативного растительного препарата снизило потребность амбулаторных пациентов в АБ для терапии НИММП более чем на 80% (см. рис. 1).

Результаты основной гипотезы, проверяемой в выборке PPS, подтверждались анализом в выборке FAS – подгруппе, в которой учитывались также условные результаты анализа при наихудшем варианте дополнительного приема АБ в период между Днем 1 и 38. Было установлено, что продемонстрированная при сравнении препаратов меньшая эффективность не зависит от возраста пациенток, половой активности или приема гормональных лекарственных средств.

Клиническая польза обоих препаратов в уменьшении основных симптомов по шкале ACSS-typical наблюдалась после 3 дней лечения (на День 4), хотя у пациенток, принимавших ФТ, средний показатель уменьшения был более высоким, чем у тех, кто принимал BNO 1045 ($p=0,0166$). Эти результаты сопоставимы с данными, полученными А. Kronenberg и соавт. [10], согласно которым продолжительность разрешения симптомов была более высокой при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (4 дня), чем при АБ-терапии (2 дня). Тем не менее в данном клиническом исследовании наблюдалась четкая тенденция к существенному снижению тяжести симптомов НИММП и улучшению качества жизни на момент завершения 7-дневного периода лечения. Это говорит о том, что общая эффективность BNO 1045 в этой популяции пациенток была сравнима с эффективностью ФТ.

Препарат BNO 1045 в целом хорошо переносился; не было выраженной разницы между группами применения BNO 1045 и ФТ в частоте возникновения нежелательных явлений или сигналов, связанных с безопасностью, за исключением того, что в группе BNO 1045 возникло меньше случаев нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (4,0%), чем в группе ФТ (6,6%), и в группе BNO 1045 отмечалось несколько больше случаев пиелонефрита (1,5%) в сравнении с группой ФТ (0,3%). Более высокая частота пиелонефрита не была неожиданностью, учитывая, что его изначальный риск в плацебо-контролируемых исследованиях НИММП составляет 1–2% [23, 24]. Более высокая частота развития пиелонефрита ранее отмечалась при применении ибупрофена (2,1%) в сравнении с АБ (0,4%) [8] и диклофенака (4,5%) в сравнении с АБ (0,0%) [10]. Таким образом, можно заключить, что применение BNO 1045 в сравнении с АБ не представляет повышенного риска для пациентов, особенно с учетом того, что при появлении симптомов, указывающих на инфекцию верхних мочевыводящих путей, возникла бы необходимость в применении АБ-терапии. Тем не менее в последующих исследованиях необходимо получить дополнительные данные относительно частоты развития пиелонефрита при применении BNO 1045.

Данное исследование имело некоторые ограничения, в том числе отрицательные результаты посева мочи примерно у 1/4 пациенток. Это может объясняться двумя причинами. Во-первых, при пределе обнаружения, составляющем 10^3 КОЕ/мл, может быть не выявлена уропатогенная бактерия *E. coli* в малых количествах [25, 26]. Однако включение в исследование пациенток с симптомами определенной степени тяжести может быть целесообразным, учитывая, что симптомы со стороны мочевыводящих путей и бактериурия часто возникают независимо друг от друга [27]. Во-вторых, доставка образцов мочи в пробирках с боратым буфером из некоторых клинических центров в центральную лабораторию занимала более 24 ч, что могло повлиять на результаты [28]. Кроме того, при оценке дополнительного приема АБ и соблюдения требований протокола относительно применения BNO 1045 исследователи полагались на сообщения пациенток. Наконец, необходимость дополнительного приема АБ для больных, у которых ухудшались симптомы НИММП, определялась исследователем; в разных исследовательских центрах могли применяться разные критерии оценки такой необходимости.

Заключение

Исследование показало, что Канефрон® Н обладает меньшей эффективностью по сравнению с ФТ, хорошей переносимостью и безопасен в применении. Проведенная в масштабной популяции пациенток работа подтверждает целесообразность симптоматического лечения острых НИММП как альтернативы антибиотикотерапии. Наряду с результатами предыдущих исследований [8–10] это исследование может увеличить массив данных относительно вариантов лечения и способствовать более широкому применению препаратов, альтернативных АБ, таких как BNO 1045, для лечения НИММП в повседневной клинической практике.

Литература/References

1. Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. An update on uncomplicated urinary tract infections in women. *Curr Opin Urol* 2009; 19: 368–74.
2. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 653–60.
3. Loew D, Dieter D, Habs M et al. Erkrankungen der ableitenden Harnwege; in Loew D, Habs M, Klimm H-D, Trunzler G (eds): *Phytopharmaka-Report: Rationale Therapie mit pflanzlichen Arzneimitteln*. Heidelberg, Steinkopff-Verlag Heidelberg, 2013.
4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1. [www.http://uroweb.org/guideline/urological-infections/](http://uroweb.org/guideline/urological-infections/)
5. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med* 2016; 8: 39.
6. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharm Ther* 2015; 40: 277–83.
7. Tandogdu Z, Cek M, Wagenlehner F et al. Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. *World J Urol* 2014; 32: 791–801.
8. Bleidorn J, Hummers-Pradier E, Schmiemann G et al. Recurrent urinary tract infections and complications after symptomatic versus antibiotic treatment: follow-up of a randomised controlled trial. *Ger Med Sci* 2016; 14: Doc01.
9. Gagyor I, Bleidorn J, Kochen MM et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 351: h6544.
10. Kronenberg A, Butikofer L, Odutayo A et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ* 2017; 359: j4784.
11. Stange R, Schneider B, Albrecht U et al. Results of a randomized, prospective, double-dummy, double-blind trial to compare efficacy and safety of a herbal combination containing *Tropaeoli majoris herba* and *Armoracia rusticanae radix* with co-trimoxazole in patients with acute and uncomplicated cystitis. *Res Rep Urol* 2017; 9: 43–50.
12. Künstle G, Brenneis C, Haunschild J. Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity. *Eur Urol (Suppl.)* 2013; 12: e671.
13. Künstle G, Brenneis C, Pergola C et al. Anti-inflammatory effects of Canephron® N and effectiveness in a model of interstitial cystitis. *Urologe* 2013; 52 (Suppl. 1): e97.
14. Brenneis C, Künstle G, Haunschild J. Spasmolytic Activity of Canephron® N on the Contractility of Rate and Human Isolated Urinary Bladder: 13th International Congress of the Society for Ethnopharmacology. 2nd to 6th September 2012, Graz, Austria.
15. Nausch B, Koeberle A, Werz O et al. 262 Canephron® N reduces pain in experimental cystitis and prostatitis putatively by inhibition of PGE2 production. *Eur Urol (Suppl.)* 2016; 15: e262.

16. Haloui M, Louedec L, Michel JB, Lyoussi B. Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaurium erythraea*. *J Ethnopharmacol* 2000; 71: 465–72.
17. Naber KG, Kogan M, Wagenlehner FME et al. How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches. *Clinical Phytoscience* 2017; 3: 8.
18. Wullt B, Svanborg C. Deliberate establishment of asymptomatic bacteriuria – a novel strategy to prevent recurrent UTI. *Pathogens* 2016; 5: 52.
19. Naber K, Steindl H, Abramov-Sommariva D, Eskoetter H. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women – a pilot study. *Planta Med* 2013; 79: PB1.
20. Alidjanov JF, Abdulfattaev UA, Makhudov SA et al. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int* 2013; 92: 230–6.
21. Alidjanov JF, Abdulfattaev UA, Makhudov SA et al. The acute cystitis symptom score for patient-reported outcome assessment. *Urol Int* 2016; 97: 402–9.
22. Kranz J, Schmidt S, Lebert C et al. The 2017 update of the German clinical guideline on epidemiology, diagnostics, therapy, prevention, and management of uncomplicated urinary tract infections in adult patients. Part II: therapy and prevention. *Urol Int* 2018; 100: 263–70.
23. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G et al. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002; 52: 729734.
24. 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 Infect Dis* 2004; 36: 296–301.
25. Stamm WE, Counts GW, Running KR et al. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982; 307: 463–8.
26. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med* 2013; 369: 1883–91.
27. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H et al. Clinical and bacteriological outcome of different doses and duration of pivmecillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scand J Prim Health Care* 2007; 25: 49–57.
28. LaRocco MT, Franek J, Leibach EK et al. Effectiveness of preanalytic practices on contamination and diagnostic accuracy of urine cultures: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 105–47.
29. Набер К.Г., Коган М.И., Вагенленер Ф. и др. Как терапия урологических заболеваний влияет на микробиом: стандартные подходы в сравнении с альтернативными. *Clin Phytosci* 2017; 3 (8). DOI. org/10.1186/s40816-017-0045-8 [Naber K.G., Kogan M.I., Vagenlener F. et al. Kak terapiya urologicheskikh zabolevaniy vliiaet na mikrobiom: standartnye podkhody v sravnenii s alternativnymi. *Clin Phytosci* 2017; 3 (8). DOI. org/10.1186/s40816-017-0045-8 (in Russian).]
30. EAU Guidelines on Urological Infections 2015 EAU website: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
31. Wagenlehner FM, Bartoletti R, Cek M et al. Antibiotic stewardship: a call for action by the urologic community. *Eur Urol* 2013; 64: 358–60.
32. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361: 512–9. DOI: 10.1016/S0140-6736 (03) 12489-0
33. Захарова И.Н., Османов И.М., Касьянова А.Н. и др. Протективные факторы слизистой оболочки мочевого пузыря – ключ к новым подходам к терапии инфекции мочевых путей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2018; 63 (2): 16–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21 [Zakharova I.N., Osmanov I.M., Kas'ianova A.N. et al. Protektivnye faktory slizistoi obolochki mochevogo puzыria – kliuch k novym podkhodam k terapii infektsii mochevykh putei. *Ros. vestn. perinatol. i pediatr.* 2018; 63 (2): 16–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21 (in Russian).]

ПОДГОТОВЛЕНО РЕДАКЦИЕЙ ПО МАТЕРИАЛАМ / PREPARED BY THE EDITORIAL BOARD ON THE BASIS OF

Efficacy of CLR Compared to Fosfomycin Trometamol in Acute Lower uUTIs (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02639520; Sponsor: Bionorica SE; Information provided by (Responsible Party: Bionorica SE) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02639520>

Wagenlehner F et al. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urologia internationalis*, BNO 1045 Herbal Therapy vs. ABs for uUTI: A Phase III Clinical Trial. Published online: September 19, 2018. DOI: 10.1159/00493368

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.08.2018

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2019

К вопросу о терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы с сочетанной эректильной дисфункцией

А.Ю. Цуканов✉, С.П. Семикина

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
✉tsoukanov2000@mail.ru

Аннотация

Представленный обзор литературы посвящен анализу данных по результатам клинического использования препарата группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа при консервативном лечении пациентов с сочетанием доброкачественной гиперплазии предстательной железы и эректильной дисфункции. Показана патофизиологическая общность механизмов, поддерживающих и обеспечивающих развитие и основные проявления этих двух заболеваний и, как следствие, жалоб, предъявляемых пациентами. Приведено патофизиологическое обоснование применения представителей препаратов группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, среди которых явные конкурентные преимущества имеет молекула тадалафила в связи с ее фармакологическими и фармакокинетическими особенностями, в частности временем полувыведения. Приведены данные доклинических и клинических международных исследований, в которых проанализированы различные варианты применения тадалафила: как в виде монотерапии, так и в комбинации с основными используемыми препаратами при нарушенном мочеиспускании – α1-адреноблокатором и ингибитором 5α-редуктазы. В обзоре приведены данные основных работ, дизайн которых отвечает современным требованиям доказательной медицины. Все указанные варианты применения этого препарата в лечении пациентов с нарушенным мочеиспусканием на фоне аденомы простаты в сочетании с эректильной дисфункцией имеют достаточно высокие показатели эффективности и благоприятный профиль безопасности.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, эректильная дисфункция, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, тадалафил.

Для цитирования: Цуканов А.Ю., Семикина С.П. К вопросу о терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы с сочетанной эректильной дисфункцией. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 81–85. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190560

Review

The question of the treatment of patients with symptoms of the lower urinary tract on the background of benign prostatic hyperplasia with combined erectile dysfunction

Anton Iu. Tsukanov✉, Sofiia P. Semikina

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
✉tsoukanov2000@mail.ru

Abstract

The presented literature review deals with the analysis of data on clinical use of a drug from the group of phosphodiesterase enzyme 5 inhibitors in the conservative treatment of patients with a combination of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. A similarity of pathophysiological mechanisms which provide and support main manifestations of these two diseases and, as a consequence, complaints presented by patients are showed. The pathophysiological rationale for the use of drugs from the group of phosphodiesterase enzyme 5 inhibitors is given, among which the tadalafil molecule has obvious competitive advantages due to its pharmacological and pharmacokinetic characteristics, in particular the half-life. The data of preclinical and clinical international studies are presented, in which various applications of tadalafil are analyzed: both in the form of monotherapy and in combination with the main drugs used for impaired urination – alpha-1-blocker and 5α-reductase inhibitor. The review provides data on the main studies which design meets the modern requirements of evidence-based medicine. All of these options for the use of this drug for the treatment of patients with impaired urination against a background of prostate adenoma in combination with erectile dysfunction have fairly high efficacy criteria and a favorable safety profile.

Key words: benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction, phosphodiesterase enzyme 5 inhibitors, tadalafil.

For citation: Tsukanov A.Iu., Semikina S.P. The question of the treatment of patients with symptoms of the lower urinary tract on the background of benign prostatic hyperplasia with combined erectile dysfunction. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 81–85. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190560

Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) включают в себя три группы: симптомы накопления (ирритативные), опорожнения (обструктивные) и симптомы после опорожнения (ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, дриблинг). Такое состояние часто является вторичным по отношению к доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и значительно влияет на качество жизни больных, что имеет важное социальное и экономическое значение [1].

В проведенных за последние годы исследованиях показана достоверная взаимосвязь между СНМП при ДГПЖ и эректильной дисфункцией (ЭД). Также установлено, что частота ЭД увеличивается соответственно повышению тяжести СНМП [2–4]. У мужчин моложе 60 лет наличие СНМП увеличивает вероятность ЭД до 3,13 раза [5]. Среди мужчин в возрасте 50–78 лет отмечена еще бо-

лее выраженная взаимосвязь: при СНМП риск развития ЭД возрастал до 7,5 раза [6]. Кроме того, в каждом из возрастных диапазонов 50–59, 60–69 и 70–79 лет выявлена отчетливая тенденция к повышению частоты ЭД по мере увеличения выраженности СНМП от легкой до тяжелой степени [7].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе данной взаимосвязи, полностью не выяснены. Существует несколько теорий развития этих состояний, объясняющих общность патологического процесса. Наиболее распространенными из них считаются [8]:

- 1) ослабление передачи сигнала по пути оксид азота (NO)–циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ);
- 2) усиление передачи сигнала по линии RhoA–Rho-киназа;
- 3) гиперактивность вегетативной нервной системы;
- 4) атеросклероз артерии таза.

Таким образом, эпидемиологическая и патогенетическая сопряженность СНМП и ЭД обуславливает необходимость применения единых подходов к диагностике и лечению этих заболеваний.

ДГПЖ представляет собой доброкачественную пролиферацию железистого эпителия, соединительной ткани и гладких мышц предстательной железы. Старение [9], диабет [10], ожирение [11] и повышенные маркеры воспаления [12] являются важным фактором риска развития ДГПЖ. Терапевтическое воздействие на СНМП, связанные с ДГПЖ, направлено на расслабление гладких мышц мочевого пузыря и/или простаты и блокирование гиперпластического роста клеток.

Препаратами 1-й линии в лечении ДГПЖ являются α 1-адреноблокаторы и ингибиторы 5 α -редуктазы. Однако повышается интерес к препаратам, увеличивающим уровень цГМФ для лечения СНМП, поскольку ферменты, участвующие в биосинтезе NO и цГМФ, представлены на мочевом пузыре и в переходной зоне предстательной железы, а также фибромышечной строме, железистом эпителии и кровеносных сосудах [13].

цГМФ – специфическая фосфодиэстераза 5-го типа (ФДЭ-5) – является ферментом, экспрессируемым различными клетками и тканями. Ингибирование ФДЭ-5 усиливает NO–цГМФ-путь, что приводит к сосудистой [14] и несосудистой релаксации гладких мышц [15, 16], снижению адгезии лейкоцитов [17, 18], уменьшению активации тромбоцитов и ингибированию пролиферации клеток [19, 20].

До настоящего времени больший упор в терапии СНМП делался на преодоление симптомов накопления и опорожнения мочевого пузыря, поскольку симптомы после опорожнения – постмикционный дриблинг (ПМД), или произвольная потеря мочи после мочеиспускания, рассматриваются в основном как естественный процесс старения, считаются редкими и вызывающими меньший дискомфорт. Однако вопреки традиционным предположениям [21–24] последние данные утверждают, что распространенность ПМД у мужчин может быть выше, чем ожидалось ранее. Ряд исследований сообщает о распространенности ПМД >50% [25–27]. Недавние исследования также показывают, что ПМД может быть одним из самых беспокоящих СНМП у мужчин [25, 28, 29]. Несколько эпидемиологических исследований сообщает, что имеется тесная связь между ПМД и ЭД [30–32].

Недавние экспериментальные исследования также показали, что структурные изменения кавернозного тела могут быть связаны с остаточным объемом мочи после мочеиспускания в луковичной уретре [33–35]. Хорошо известно, что изоферменты ФДЭ-5 так же сильно выражены в уретре, как в кавернозных телах, мочевом пузыре и предстательной железе [36], поэтому в клинических рекомендациях Российского общества урологов показано, что ингибиторы ФДЭ-5 (иФДЭ-5) могут быть рекомендованы пациентам с СНМП на фоне ДГПЖ [37]. При лечении СНМП в сочетании с ЭД на данном этапе предпочтение отдается терапии с использованием иФДЭ-5 как в комбинации с α 1-адреноблокаторами, так и в качестве монотерапии [38–40].

Из иФДЭ-5 наибольший период полувыведения имеет тадалафил, рекомендованный к терапии ЭД в режимах по требованию в дозе 20 мг и для постоянного приема – в дозе 5 мг и используемый в лечении больных ДГПЖ с СНМП на фоне ДГПЖ как с ЭД, так и без нее.

Тадалафил оказывает двойной эффект – достоверно способствует снижению интенсивности СНМП и улучшает эректильную функцию (ЭФ) [41]. Данный препарат обладает высоким показателем эффективности также в отношении СНМП для пациентов с ДГПЖ без ЭД [42]. Исследованиями установлено, что тадалафил 5 мг для ежедневного приема способствует улучшению не только ЭФ, но и

эякуляции, оргазма и общей удовлетворенности сексуальной жизнью [43].

Рассматривая доклинические исследования, можно заключить, что тадалафил играет важную роль во влиянии на патофизиологический механизм СНМП–ДГПЖ, так как препарат расслабляет гладкую мускулатуру, увеличивает оксигенацию тканей, уменьшает афферентную иннервацию, пролиферацию клеток гладкой мускулатуры мочевого пузыря и простаты, воспаление.

Хотя три иФДЭ-5 (силденафил, варденафил и тадалафил), одобренные Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, имеют один и тот же механизм действия, более длительная продолжительность действия тадалафила, благоприятный профиль безопасности и переносимость делают его применение более выгодным, чем использование силденафила и варденафила. Именно в связи с этим тадалафил является единственным представителем иФДЭ-5, официально разрешенным к применению у больных ДГПЖ и назначаемым ежедневно в дозировке 5 мг/сут [37, 44].

Расслабление гладких мышц мочевого пузыря и простаты, индуцированных длительным воздействием иФДЭ-5, как в доклинических исследованиях на животных, так и в клинических показали значительное улучшение по опросникам IPSS, IPSS-QoL и МИЭФ.

Несколько доклинических исследований показало плейотропные эффекты иФДЭ-5, включая противовоспалительные, антипролиферативные, антиоксидантные. В дополнение к расслабляющему действию на мускулатуру мочевого пузыря, простаты и кавернозных тел применение этих препаратов ведет к накоплению цГМФ. Данный эффект является уникальным в отношении доступных средств терапии ДГПЖ, поскольку показано, что вещества, повышающие уровень цГМФ, обладают антипролиферативными эффектами в нескольких линиях раковых клеток, таких как глиома молочной железы [45, 46], толстой кишки [47, 48] и простаты [49].

Эффективность тадалафила в качестве монотерапии или в комбинации с блокаторами α 1-адренорецепторов для лечения СНМП с ДГПЖ продемонстрировано в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях. В большинстве из них оценивался эффект терапии на величины IPSS, QoL, Qmax и объема остаточной мочи. В работе R. Egerdie и соавт. показано, что тадалафил 5 мг в отличие от 2,5 мг значительно улучшает показатели IPSS ($-6,1 \pm 0,4$) в сравнении с базовыми показателями ($-3,8 \pm 0,5$) [50]. В работе отечественных авторов показан положительный клинический эффект ежедневного приема тадалафила в дозе 5 мг, как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибитором 5 α -редуктазы, в сравнении с базовой терапией [51].

Заключение

Персонифицированный подход и надлежащая терапия ЭД могут оказывать благотворное влияние на сопутствующие заболевания, и наоборот. Врачи должны учитывать общее состояние сексуального здоровья мужчин, обращая внимание на наличие или отсутствие ЭФ. Уменьшенная спонтанность, расстройств эякуляции и оргазма также отрицательно влияют на настроение, чувство собственного достоинства и уверенность, что ставит под угрозу доверительные отношения в паре [52–55].

Включение тадалафила 5 мг для ежедневного приема в схему консервативной терапии пациентов с ДГПЖ способствует не только улучшению эректильной функции, но и снижению выраженности СНМП [37, 44].

Таким образом, анализируя данные мировой научной периодической печати, среди различных вариантов назначения препаратов при сочетании СНМП и ЭД, в частности у пациентов с аденомой простаты, можно заключить,

что в качестве терапии, в том числе и 1-й линии, обосновано использование тадалафила как в виде монотерапии, так и в комбинации с представителями других фармакологических групп. Применение тадалафила у таких пациентов способствует достижению высоких показателей эффективности и благоприятного профиля безопасности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A et al. EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2015; 67: 1099–109.
- Gacci M et al. PDE5-Is for the Treatment of Concomitant ED and LUTS/BPH. *Curr Bladder Dysfunction Rep* 2013; 8: 150–9.
- Gacci M et al. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2011; 60: 809–25.
- Mondul AM, Rimm EB, Giovannucci E et al. A Prospective Study of Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction. *J Urol* 2008; 179 (6): 2321–6.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281 (6): 537–44.
- Blanker MH, Bohnen AM, Groeneveld FP et al. Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older Dutch men: a community-based study. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49 (4): 436–42.
- Rosen R, Altwein J, Boyle P et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003; 44 (6): 637–49.
- Камалов А.А., Тахирзаде А.М. Современные подходы к консервативному лечению мужчин с сочетанием доброкачественной гиперплазии предстательной железы и эректильной дисфункции. *Урология*. 2017; 6: 160–3. [Kamalov A.A., Takhirzade A.M. Sovremennye podkhody k konservativnomu lecheniu muzhchin s sochetaniem dobrokachestvennoi giperplazii predstatel'noi zhelezy i erektil'noi disfunktsii. *Urologiya*. 2017; 6: 160–3 (in Russian).]
- Hammarsten J, Peeker R. Urological aspects of the metabolic syndrome. *Nat Rev Urol* 2011; 483–94.
- Daneshgari F, Liu G, Hanna-Mitchell AT. Path of translational discovery of urological complications of obesity and diabetes. *Am J Physiol – Ren Physiol* 2017; 312: F887–F896.
- Lu T, Lin W-J, Izumi K et al. Targeting androgen receptor to suppress macrophage-induced EMT and benign prostatic hyperplasia (BPH) development. *Mol Endocrinol* 2012; 26: 1707–15.
- Sarma AV, Wei JT. Clinical practice. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *N Engl J Med* 2012; 367: 248–57.
- McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 177: 1401–7.
- Toque HA, Teixeira CE, Priviero FBM et al. Vardenafil, but not sildenafil or tadalafil, has calcium-channel blocking activity in rabbit isolated pulmonary artery and human washed platelets. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 787–96.
- Toque HA, Teixeira CE, Lorenzetti R et al. Pharmacological characterization of a novel phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor lodenafil carbonate on human and rabbit corpus cavernosum. *Eur J Pharmacol* 2008; 591: 189–95.
- Toque HA, Priviero FBM, Teixeira CE et al. Comparative relaxing effects of sildenafil, vardenafil, and tadalafil in human corpus cavernosum: contribution of endogenous nitric oxide release. *Urology* 2009; 74: 216–21.
- Venneri MA, Giannetta E, Panio G et al. Chronic inhibition of PDE5 limits pro-inflammatory monocyte-macrophage polarization in streptozotocin-induced diabetic mice. *PLoS One* 2015; 10.
- Mokry J, Urbanova A, Medvedova I et al. Effects of tadalafil (PDE5 inhibitor) and roflumilast (PDE4 inhibitor) on airway reactivity and markers of inflammation in ovalbumin-induced airway hyperresponsiveness in guinea pigs. *J Physiol Pharmacol*. 2017; 68: 721–30.
- Islam BN, Sharman SK, Hou Y et al. Sildenafil suppresses inflammation-driven colorectal cancer in mice. *Cancer Prev Res* 2017; 10: 377–88.
- El-Naa MM, Othman M, Younes S. Sildenafil potentiates the antitumor activity of cisplatin by induction of apoptosis and inhibition of proliferation and angiogenesis. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 3661.
- Dorey G. Are erectile and ejaculatory dysfunction associated with postmicturition dribble? *Urol Nurs* 2003; 23: 42–5, 48–52.
- De Nunzio C, Roehrborn CG, Andersson KE, McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms. *Eur Urol Focus* 2017; 3: 352–63.
- Sexton CC, Coyne KS, Kopp ZS et al. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: EpiLUTS. *BJU Int* 2009; 103 (Suppl. 3): 12–23.
- 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: 1306–14.
- Maserejian NN, Kupelian V, McVary KT et al. Prevalence of postmicturition symptoms in association with lower urinary tract symptoms and health-related quality of life in men and women. *BJU Int* 2011; 108: 1452–8.
- Poyhonen A, Auvinen A, Koskimaki J et al. Prevalence and bother of postmicturition dribble in Finnish men aged 30–80 years: tampere ageing male urologic study (TAMUS). *Scand J Urol Nephrol* 2012; 46: 418–23.
- Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int* 2009; 104: 352–60.
- Agarwal A, Eryuzlu LN, Cartwright R et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. *Eur Urol* 2014; 65: 1211–7.
- Poyhonen A, Auvinen A, Hakkinen JT et al. Population-level and individual-level bother of lower urinary tract symptoms among 30- to 80-year-old men. *Urology* 2016; 95: 164–70.
- Yang DY, Ko K, Lee SH et al. Postmicturition dribble is associated with erectile dysfunction in middle-aged and older men with lower urinary tract symptoms. *World J Mens Health* 2018; 36: 263–70.
- Macfarlane GJ, Botto H, Sagnier PP et al. The relationship between sexual life and urinary condition in the French community. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 1171–6.
- Frankel SJ, Donovan JL, Peters TI et al. Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 677–85.
- Shafik A, Shafik IA, El Sibai O, Shafik AA. Study of the response of the penile corporal tissue and cavernosus muscles to micturition. *BMC Urol* 2008; 8: 4.
- Ferrer JE, Velez JD, Herrera AM. Age-related morphological changes in smooth muscle and collagen content in human corpus cavernosum. *J Sex Med* 2010; 7: 2723–8.
- Costa C, Vendeira P. Does erectile tissue angioarchitecture modify with aging? An immunohistological and morphometric approach. *J Sex Med* 2008; 5: 833–40.
- Giuliano F, Uckert S, Maggi M et al. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2013; 63: 506–16.
- Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г.Аляева, П.В.Глыбочко, Д.Ю.Пушкаря. М., 2017. [Urology. Russian clinical guidelines. Ed.: Yu.G.Alaev, P.V.Glybochko, D.Y.Pushkar. Moscow, 2017 (in Russian).]
- Говоров А.В., Касян Г.П., Васильев А.О., Пушкарь Д.Ю. Тадалафил в лечении симптомов со стороны нижних мочевых путей: обзор литературы и существующей клинической практики в России. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (7): 33–41. [Govorov A.V., Kasyan G.P., Vasil'ev A.O., Pushkar D.Yu. Adalafil in the treatment of symptoms from the lower urinary tract: a review of literature and existing clinical practice in Russia. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (7): 33–41 (in Russian).]
- Камалов А.А., Охоботов Д.А., Тахирзаде А.М. и др. Комбинированная терапия больных с симптомами нижних мочевых путей и эректильной дисфункцией. *Естественные и технические науки*. 2013; 1: 105–13. [Kamalov A.A., Okhobotov D.A., Takhirzade A.M. et al. Kombinirovannaya terapiia bol'nykh s simptomami nizhnikh mochevykh putei i erektil'noi disfunktsiei. *Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2013; 1: 105–13 (in Russian).]
- Gacci M, Andersson KE, Chapple C et al. Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol* 2016; 70 (1): 124–33.
- Brock GB, McVary KT, Roehrborn CG et al. Direct effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms versus indirect effects mediated through erectile dysfunction symptom improvement: integrated data analyses from 4 placebo controlled clinical studies. *J Urol* 2014; 191 (2): 405–11.
- Gacci MI, Corona G, Salvi M et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2012; 61 (5): 994–1003.
- Giuliano FI, Oelke M, Jungwirth A et al. Tadalafil once daily improves ejaculatory function, erectile function, and sexual satisfaction in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: results from a randomized, placebo- and tamsulosin-controlled, 12-week double-blind study. *J Sex Med* 2013; 10 (3): 857–65.
- European association of urology. Guidelines. Management of Non-neurogenic Male LUTS. S. Gravas (Chair), J.N. Cornu, M. Gacci, C. Gratzke, T.R.W. Herrmann, C. Mamoulakis, M. Rieken, M.J. Speakman, K.A.O. Tikkinen, 2019.
- Mujoo K, Sharin VG, Martin E et al. Role of soluble guanylyl cyclase-cyclic GMP signaling in tumor cell proliferation. *Nitric Oxide – Biol Chem* 2010; 22: 43–50.
- Sotolongo A, Mónica FZ, Kots A et al. Epigenetic regulation of soluble guanylate cyclase (sGC) β 1 in breast cancer cells. *FASEB J* 2016; 30: 3171–80.

47. Lin JE, Li P, Snook AE et al. The hormone receptor GUCY2C suppresses intestinal tumor formation by inhibiting AKT signaling. *Gastroenterology* 2010; 138: 241–54.
48. Rappaport JA, Waldman SA. The guanylate cyclase C – cGMP signaling axis opposes intestinal epithelial injury and neoplasia. *Front Oncol* 2018; 8: 299.
49. Liu N, Mei L, Fan X et al. Phosphodiesterase 5/protein kinase G signal governs stemness of prostate cancer stem cells through Hippo pathway. *Cancer Lett* 2016; 378: 38–50.
50. Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG et al. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, doubleblind study. *J Sex Med* 2012; 9: 271–81.
51. Волков А.А., М.И. Петричко, Н.В. Будник. Ежедневный прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа – коррекция эректильной дисфункции и симптомов нижних мочевых путей у больных аденомой предстательной железы. *Урология*. 2014; 4: 64–8.
- [Volkov A.A., Petrichko M.I., Budnik N.V. Daily use of type 5 phosphodiesterase inhibitors – correction of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in patients with prostate adenoma. *Urologija*. 2014; 4: 64–8 (In Russian).]
52. McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2007; 177: 1401–7.
53. Bechara A, Romano S, Casabè A et al. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med* 2008; 5: 2170–8.
54. Porst H, McVary KT, Montorsi F et al. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2009; 56: 727–36.
55. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008; 180: 1228–34.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Цуканов Антон Юрьевич – д-р мед. наук, проф. каф. хирургических болезней и урологии ДПО ФГБОУ ВО ОГМУ. E-mail: tsoukanov2000@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3497-5856>

Семикина София Павловна – ординатор каф. хирургических болезней и урологии ДПО ФГБОУ ВО ОГМУ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0805-6810>

Anton Iu. Tsukanov – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: tsoukanov2000@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3497-5856>

Sofia P. Semikina – Medical Resident, Omsk State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0805-6810>

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.08.2019

