

▶ стр. 2

**Лопаткинские чтения-2020:
традиции и инновации**

▶ стр. 4

Ангиотензинпревращающий фермент и его потенциал в диагностике урологических заболеваний

▶ стр. 5

Новые возможности в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического простатита

МОСКОВСКИЙ УРОЛОГ

МЕДИЦИНСКАЯ
ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКАЯ ГАЗЕТА

№
1

МАРТ
2020 г.

В НОМЕРЕ

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

**Гиперурикемия:
взгляд кардиолога**

стр. 6

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Иммунное мужское бесплодие

стр. 8

ИНТЕРВЬЮ

Коммуникативные навыки: зачем они нужны врачу и как их использовать?

стр. 12

АКТУАЛЬНО

Осложненные инфекционно-воспалительные заболевания мочевой системы

стр. 13

ПРАКТИКА

Инъекции ботулинического токсина в сфинктер уретры у мужчин с травмой шейного отдела спинного мозга

стр. 16

ЛЕКЦИЯ

Способ диагностики и выбор метода лечения детей с функциональными расстройствами мочеиспускания

стр. 21



Уважаемые коллеги, друзья!

Мир столкнулся с новой угрозой для всего человечества, связанной с коронавирусной инфекцией. Новое заболевание на глазах меняет наш привычный образ жизни. Многие страны, в т.ч. и Россия, для противостояния распространению этого заболевания вынужденно ввели карантин на своих территориях, что ограничило передвижение граждан.

В связи с этим мы перенесли проведение нашего XVI Конгресса «Мужское здоровье» на 25–27 июня 2020 г. Очень надеемся, что ситуация к этому времени стабилизируется и мы сможем встретиться на научно-практических и дискуссионных площадках нашего Конгресса, ставшего традиционным, для обсуждения многих вопросов мужского и репродуктивного здоровья.

Вместе с тем я хотел бы обратиться к врачам, ко всем медицинским работникам, которые оказались на первой линии обороны в борьбе с этим новым заболеванием. Рискуя своим здоровьем, с честью выполняя свой профессиональный долг, берегите себя и поддерживайте своих коллег в этой сложной обстановке.

**Президент МОО «Мужское и репродуктивное здоровье»,
главный редактор, академик РАН, д.м.н., профессор А.А. Камалов**

МОО «МУЖСКОЕ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ» ПРОВОДИТ

XVI КОНГРЕСС «МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ»

25–27 июня 2020 года, Сочи

При поддержке:
Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова
Медицинского научно-образовательного центра МГУ им М.В. Ломоносова
Российского общества урологов
Российского общества по эндouroлогии и новым технологиям

Дорогие коллеги, друзья, дамы и господа!

Приглашаем Вас принять участие в очередном XVI конгрессе «Мужское здоровье» с международным участием, который состоится **25–27 июня 2020 г.** в городе Сочи.

В рамках научной программы конгресса планируется проведение симпозиумов, круглых столов, лекций, школ, дискуссий и других мероприятий. Планируется выступление экспертов мирового уровня, в том числе ученых из стран ближнего и дальнего зарубежья. Темы конгресса, по традиции посвящены диагностике, лечению и профилактике заболеваний мужских репродуктивных органов. Программа планируется весьма насыщенной и плодотворной, а специалисты обменяются опытом лечения заболеваний у мужчин и получат приятные впечатления о нашей встрече.

С дополнительной информацией можно ознакомиться на сайте Конгресса www.rusmh.org

Место проведения:

Конгресс-центр
Гостиница Pullman-Меркури Сочи
Адрес: ул. Орджоникидзе 11А,
Сочи, Россия, 354000

Координаты оргкомитета:

+7 (925) 941-09-65
roo.rusmh@gmail.com
marina.lal@mail.ru

Технический организатор:

ООО «Научно-методический
организационный медицинский центр»

МОСКОВСКИЙ
УРОЛОГ

Главный редактор

Армаис Альбертович КАМАЛОВ, академик РАН, д.м.н., профессор, директор университетской клиники МГУ им. М.В. Ломоносова, заведующий кафедрой урологии и андрологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова

Заместитель главного редактора

Алексей Георгиевич МАРТОВ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; заведующий урологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева» ДЗМ, в.н.с. отдела урологии и андрологии МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова

Научный редактор

Джемал Ахмедович БЕШЛИЕВ, д.м.н.

Редакционный совет

Аполихин О.И., член-корр. РАН, д.м.н., профессор
Аляев Ю.Г., член-корр. РАН, д.м.н., профессор
Велиев Е.И., д.м.н., профессор
Винаров А.З., д.м.н., профессор
Глыбочко П.В., академик РАН, д.м.н., профессор
Даренков С.П., д.м.н., профессор
Дутов В.В., д.м.н., профессор
Зубань О.Н., д.м.н., профессор
Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор
Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор
Лоран О.Б., академик РАН, д.м.н., профессор
Матвеев В.Б., член-корр. РАН, д.м.н., профессор
Пушкарь Д.Ю., член-корр. РАН, д.м.н., профессор
Теодорович О.В., д.м.н., профессор

РЕДАКЦИЯ ГАЗЕТЫ «Московский уролог»

Адрес: Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10
Телефон: +7 (903) 295-66-81
Лалабекова Марина Валерьевна
E-mail: mosurolog@bk.ru

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Межрегиональная общественная организация
«Мужское и репродуктивное здоровье»



4 номера в год

Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Регистрационный номер ПИ No ФС77-72661 от 16 апреля 2018 г.

Распространение федеральное
Газета отпечатана в ООО «BSPost».
Москва, Рязанский проспект, д. 8А.
Тираж 5000 экз.

Цена свободная

Номер подписан 27 марта 2020 г.

Время подписания в печать:
по графику 10:00
фактическое 10:00

Полное или частичное воспроизведение редакционных материалов, опубликованных в газете «Московский уролог», запрещается, за исключением случаев письменного согласия редакции.

ЛОПАТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ-2020:
ТРАДИЦИИ И ИННОВАЦИИ

VI научно-практическая конференция с «живой» хирургией «Лопаткинские чтения» традиционно состоялась 18 февраля – в день памяти основателя первого в России института урологии, академика АМН СССР и РАМН, великого хирурга-уролога Николая Алексеевича Лопаткина. Конференция прошла в Медицинском научно-образовательном центре МГУ им. М.В. Ломоносова (Университетская клиника МГУ) – месте, где Н.А. Лопаткин преподавал и работал, и где основал крепкую и талантливую школу, состоящую из «звезд» урологической науки.

Лучшие из них собрались на «Лопаткинских чтениях», чтобы наглядно продемонстрировать, что они не только чтят традиции российской урологии, но и постоянно дополняют их современными тенденциями. В рамках научной программы ведущие российские урологи обсудили вопросы, касающиеся фундаментальных и клинических исследований в урологии, инноваций в области диагностики и лечения больных урологическими заболеваниями. Также были проведены мастер-классы оперативного лечения больных урологическими заболеваниями в виде «живой» хирургии с применением самого современного и высокотехнологического оборудования. В течение всего одного дня работы форума были показаны 6 блестящих видео-операций: робот-ассистированная нервосберегающая простатэктомия (главный уролог Минздрава РФ, академик РАН, д.м.н., профессор Д.Ю. Пушкарь), лапароскопическая монопортовая простатэктомия (д.м.н., профессор С.В. Попов), микроперкутанная литотрипсия (д.м.н., профессор А.Г. Мартов), эндоскопическая комбинированная интратанальная хирургия (д.м.н., профессор Н.И. Сорокин), робот-ассистиро-



Академик РАН А.А. Камалов

ванная резекция почки (д.м.н., профессор М.С. Мосоян), лапароскопическая резекция почки (д.м.н., профессор Э.А. Галлямов). Видеотрансляцию этих операций могли наблюдать тысячи специалистов в режиме on-line. Также были представлены интерактивные semi-video доклады экспертов в области лапароскопической, робот-ассистированной и эндоскопической хирургии.

Вспоминая учителя учителей...

Открывая конференцию, директор Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова, заведующий



кафедрой урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ, академик РАН, д.м.н., профессор **Армаис Альбертович Камалов** подчеркнул: «Очень многое из того, что было начато Николаем Алексеевичем и его соратниками остается актуальным и сегодня. Последние годы своей жизни академик Н.А. Лопаткин посвятил созданию кафедры на факультете фундаментальной медицины МГУ, где затем стал профессором и где не просто работал, а очень активно решал множество вопросов относительно образования врачей-урологов, развития урологической науки и практики. С тех пор медицина изменилась. И благодаря этому сегодня мы станем свидетелями высокотехнологических вмешательств, которые будут выполняться самыми выдающимися экспертами в области урологии».

Приветствуя участников конференции, декан факультета фундаментальной медицины МГУ, академик РАН, профессор, д.биол.н. **Всеволод Арсеньевич Ткачук** поделился своими воспоминаниями и впечатлениями, которые сохранились в его памяти со времени общения с академиком Н.А. Лопаткиным. Профессор В.А. Ткачук рассказал о том, как Николай Алексеевич пришел в Московский университет: «Я только начинал свою работу в качестве декана медицинского факультета МГУ, и в это время в моем кабинете раздался звонок от Н.А. Лопаткина. Он уже был известным и уважаемым врачом, поэтому его сообщение о том, что он очень доволен выпускниками нашего факультета, которые приходят к нему на собеседования в институт урологии и выступают там с докладами, я воспринял в качестве комплимента. После этого звонка и состоялось наше первое знакомство с Николаем Алексеевичем и его учеником – А.А. Камаловым. И, конечно, в момент этого знакомства никто из нас не мог предположить, насколько серьезно наша встреча повлияет на развитие медицинского факультета и научно-образовательного центра МГУ. Оглядываясь назад, сегодня мы гордимся тем, что свои последние годы жизни Николай Алексеевич Лопаткин провел в нашем коллективе и что он органи-

чно вошел в жизнь университета. И поскольку он уже не мог возглавить кафедру урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины, то рекомендовал на место заведующего Армаиса Альбертовича Камалова, который по сей день достойно с этим справляется и продолжает профессиональные традиции академика АМН СССР и РАМН Н.А. Лопаткина».

Эндоскопическая диагностика и лечение больных папиллярными опухолями верхних мочевыводящих путей

Заведующий кафедрой урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА РФ, профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, заместитель председателя Российского общества урологов, профессор, д.м.н., заслуженный врач РФ **Алексей Георгиевич Мартов** рассказал о своем опыте диагностики и лечения больных папиллярными опухолями верхних мочевыводящих путей (ВМП). Докладчик обозначил основные проблемы, которые, по его мнению, связаны с диагностикой и лечением таких опухолей: это отсутствие специфических клинических проявлений, низкая информативность неинвазивной диагностики, низкая инфор-



Академик РАН В.А. Ткачук

мативность эндобиопсии, частое отсутствие стадии заболевания и верифицированного диагноза, высокая частота рецидивов, необходимость проведения регулярных обследований, высокий риск пропуска прогрессирования заболевания, трудности, связанные с проведением адьювантной химиотерапии. В связи с диагностикой папиллярных опухолей ВМП профессор А.Г. Мартов обозначил общие методы исследования (общеклиническое обследование, экскреторная урография, ретро-(анте)градная уретеропиелография, транслюмбальная ультразвукография) и специфические методы (цитологический анализ мочевого осадка, компьютерная томография, магнито-резонансная томография, эндолю-



Профессор А.Г. Мартов

минальная ультразвукография, диапневтическая уретеропиелоскопия). Среди новых диагностических методов им были названы фотодинамическая диагностика (PDD), узко-спектральная диагностика (NBI), диагностика с использованием видеосистемы image 1S (SPIES), оптическая когерентная томография, лазерная конфокальная эндомикроскопия. Говоря о преимуществах трансуретральных методов лечения опухолей ВМП, докладчик назвал среди них естественный малотравматичный доступ, низкий риск распространения опухоли за пределы ВМП, сравнительную легкость осмотра всего уротелия, внутреннее послеоперационное дренирование ВМП. Среди преимуществ перкутанных методов им было названо большее инструментальное обеспечение.

Реконструктивные операции на ВМП: от классики – к инновациям

Член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки РФ, главный ученый секретарь Российского общества урологов, д.м.н., академик РАН, профессор **Олег Борисович Лоран** рассказал о собственном опыте выполнения реконструктивных операций на ВМП. Среди вариантов таких вмешательств им были названы операции в верхней трети мочеточника (анастомоз конец-в-конец, трансуретероуретероанастомоз, уретерокаликостомия, пиелопластика), средней его трети (анастомоз конец-в-конец, трансуретероуретероанастомоз, замещение подвздошной кишкой) и нижней трети (реимплантация, операция Боари). Докладчик назвал преимущества минимально-инвазивных реконструктивных операций на ВМП, к которым он отнес снижение кровопотери, болевого симптома, меньшие сроки госпитализации, оптимизацию косметических результатов, лучшую визуализацию. Также он сообщил, что роботическая техника облегчает

диссекцию и наложение интракорпоральных швов. К недостаткам профессор О.Б. Лоран причислил следующие проблемы: затруднительный минимально-инвазивный доступ при наличии лучевой терапии в анамнезе, необходимость использования претезизионной техники, малое число публикаций о подобном хирургическом опыте.

Тактика лечения кист предстательной железы у пациентов различных возрастов

Заместитель директора по научно-лечебной работе, главный врач Российского научного центра рентгенорадиологии МЗ РФ, д.м.н., профессор **Андрей Юрьевич Павлов** напомнил коллегам о том, что киста предстательной железы (ПЖ) представляет собой инкапсулированное полое образование в ткани ПЖ (простат-везикулярного комплекса), заполненное жидкостным компонентом. Он отметил, что при обследовании пациентов по поводу инфравезикальной обструкции следует исключать патологические состояния, связанные с ПЖ. Также он сообщил, что ТРУЗИ ПЖ является опцией, которую у детей можно использовать совместно с выполнением уретероцистоскопии в условиях общей анестезии. С целью визуализации кист простат-везикулярного комплекса необходимо использовать ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) и магнитно-резонансную томографию. У пациентов с аплазией/агенезией почки необходимо помнить о возможных сочетанных аномалиях ПЖ. При выборе тактики лечения пациентов с кистами простат-везикулярного комплекса на первом этапе необходимо выполнять пункцию кист и аспирацию содержимого под контролем ТРУЗИ с последующим цитологическим исследованием аспириата.

Персонализированный подход к терапии пациентов с доброкачественной гиперплазией ПЖ и симптомами нарушения функции НМП

Говоря об эффективности и безопасности терапии у пациентов с гиперак-



Академик РАН О.Б. Лоран

тивностью мочевого пузыря (ГАМП), профессор **Армаис Альбертович Камалов** рассказал о том, что селективный агонист β_3 -адренорецепторов в сочетании с антагонистом М-холинорецепторов снижает число эпизодов недержания мочи по сравнению с монотерапией М-холинолитиком. При этом препарат М-холинолитик преимущественно воздействует на симптомы urgency и недержания мочи, а селективный агонист β_3 -адренорецепторов оказывает влияние



Академик РАН Д.Ю. Пушкарь

на поллакиурию и снижает частоту эпизодов учащенного мочеиспускания. У пациентов с ГАМП при доброкачественной гиперплазии ПЖ дополнительное лечение агонистом β_3 -адренорецепторов на фоне лечения блокатором α_1 -адренорецепторов



Профессор А.Ю. Павлов

является эффективным для улучшения симптомов накопления. Подводя итог, Армаис Альбертович подчеркнул, что персонализированный подход к терапии симптомов НМП сегодня поддерживается всеми ведущими мировыми экспертами, а подбор комбинаций препаратов является очень важной задачей, поскольку медициной будущего является медицина без скальпеля.

Мультидисциплинарный подход к лечению больных раком почки

Заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, член-корреспондент



Профессор В.Б. Матвеев

РАН **Всеволод Борисович Матвеев** представил коллегам современный взгляд на решение проблем, связанных с раком почки. При этом он отметил, что циторедуктивная нефрэктомия может давать преимущество пациентам с одним фактором риска в группе промежуточного прогноза, особенно при одной локализации метастазов. Отсроченная циторедуктивная нефрэктомия у пациентов с хорошим ответом на системную терапию ассоциирована с хорошей выживаемостью, что поддерживает эту стратегию. «Метастазэктомия при почечно-клеточном раке остается методом выбора, – сообщил докладчик, – поскольку она достоверно улучшает состояние пациентов». Также профессор В.Б. Матвеев подчеркнул, что междисциплинарный подход к лечению пациентов с раком почки является более сложным и требует многочисленных контактов специалистов друг с другом. Однако такой путь приводит к более эффективным результатам и является единственно верным в онкологии.

Коррекция нарушенного мочеиспускания: определяющие параметры терапии

Руководитель Центра урологии и андрологии, заведующий отделением, д.м.н. **Павел Сергеевич Кызласов** напомнил коллегам о том, что современные мужчины сохраняют половую активность во всех возрастных группах. Поэтому специалистам всегда необходимо уточнять, насколько актуально для пациента сохранение половой и репродуктивной функций. Говоря о стационарном лечении пациентов с острой задержкой мочеиспускания, докладчик сообщил, что комбинация катетеризации и терапии α -адреноблокаторами улучшает прогноз исходов катетеризации. Однако по результатам исследования, проведенного в московских стационарах, 40% пациентов не назначается лекарственная терапия. При этом докладчик отметил, что по данным исследования Cochrane, 60,2% мужчин восстанавливают спонтанное мочеиспускание после удаления катетера при использовании α -адреноблокатора по сравнению с 38,1% без использования α -адреноблокатора. Отвечая на вопрос о том, какими же должны быть определяющие параметры терапии пациентов с нарушениями мочеиспускания, доктор П.С. Кызласов сказал: «Это должен быть выбор препарата с минимальным риском побочных эффектов, причем выбор врачу необходимо сделать совместно с пациентом. Кроме того, у лекарственного препарата должно отсутствовать влияние на мужскую сексуальную функцию вне зависимости от возраста пациента».

Ангиотензинпревращающий фермент и его потенциал в диагностике урологических заболеваний

Доктор биологических и кандидат медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова **Сергей Михайлович Данилов** уже более 30 лет занимается изучением биологии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Эта работа привела профессора С.М. Данилова к развитию нового направления – иммунохимии АПФ: он инициировал и провел биохимические и иммунологические исследования человеческого АПФ, используя для этого уникальную панель моноклональных антител к АПФ. По этому поводу эксперт опубликовал более 150 исследовательских авторских работ. В интервью для «Московского уролога» Сергей Михайлович рассказал о том, каким потенциалом обладает АПФ, вырабатываемый предстательной железой (ПЖ), в диагностике урологических заболеваний.



– Сергей Михайлович, сегодня Вы – признанный эксперт в области изучения биологии АПФ. Как и где начиналась Ваша работа в этой сфере?

– Еще в 80-х гг. XIX века я и мои московские коллеги почти случайным образом получили в лаборатории первую панель моноклональных антител против АПФ. Затем мне довелось изучать биологию АПФ не только в России, но и во Франции, и в США. Конечно, не только мы с коллегами исследовали в лабораториях разные аспекты функционирования АПФ. Уже тогда было известно, что АПФ в большом количестве синтезируется в эндотелии легочных капилляров, является центральным компонентом системы ренин-ангиотензин, которая контролирует артериальное давление, регулируя объем жидкости в организме. Этот фермент превращает гормон ангиотензин-I в активный вазоконстриктор ангиотензин-II, косвенно повышает артериальное давление, вызывая сужение кровеносных сосудов. Именно на этом свойстве и построен колоссальный терапевтический эффект ингибиторов АПФ, которые сегодня принимают около 50% людей старше 50 лет.

Многолетняя работа по эпителиальному картированию моноклональных антител против АПФ привела меня и моих коллег к идее конформационного фингерпринтинга (С.М. Данилов «Конформационный фингерпринтинг с помощью моноклональных антител на примере АПФ», Молекулярная биология, 2017), которая в свою очередь дала теоретические предпосылки для получения антител, специфичных к АПФ из разных органов.

– В чем смысл концепции конформационного фингерпринтинга?

– Когда мы закончили эпителиальное картирование всех моноклональных антител против конформационных эпитопов АПФ человека, стало ясно, что получен новый мощный инструмент для исследования АПФ. Во-первых, оказалось, что связывание некоторых моноклональных антител очень чувствительно к тонким изменениям конформации АПФ, во-вторых, появилась возможность детектировать и локализовать мутации АПФ человека. И, наконец, была сформулирована концепция конформационного фингерпринтинга АПФ с помощью моноклональных антител, которая в свою очередь позволила доказать тканевую специфичность АПФ, имеющую, на наш взгляд, большие научные и диагностические перспективы. Поскольку белок АПФ кодируется одним и тем же геном, его «белковая часть» в разных органах является одинаковой, а «гликопротеиновые части» – разными. Следовательно, с помощью набора моноклональных антител можно попытаться различать АПФ из разных органов.

– Как удалось к этому прийти?

– Во время моей работы в лаборатории Иллинойского Университета в Чикаго было получено антитело, которое «узнавало» АПФ ПЖ, но при этом «не узнавало» АПФ легких. Стало очевидно, что теоретически можно попытаться детектировать АПФ из ПЖ человека, который находится в эякуляте и не попадает в кровь. Обнаружение этого факта и привело меня на кафедру урологии Медицинского центра МГУ, где совместно с урологами мы вышли на проект, связанный с диагностикой рака предстательной железы (РПЖ), так я оказался здесь в качестве ведущего научного сотрудника.

– Какая работа была проведена в Университетской клинике МГУ?

– Реализация проекта была задумана в двух частях: методологической (которая уже окончена) и практической (которая только начинается). О первой части работы, проведенной совместно с академиком Армаисом Альбертовичем Камаловым, руководителем отдела лабораторной диагностики МедЦентра, и коллегами из Университетской клиники МГУ, было рассказано в публикации 2019 г. в журнале «Oncotarget» (издательство Impact Journals, Albany, N.Y., United States), а на русском языке опубликовано в издании «Урология» (Маркеры рака предстательной

железы и потенциал использования АПФ, вырабатываемого простатой, в диагностике рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, Урология №2, 2019). Целью работы было углубленное исследование (фенотипирование) АПФ, продуцируемого клетками ПЖ при гиперплазии простаты и при РПЖ. В исследование были включены 70 пациентов, у которых было выявлено повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) крови от 4,5 до 15 нг/мл. В целях верификации диагноза всем пациентам была выполнена трансректальная биопсия ПЖ. Помимо патоморфологического исследования биопсийный материал подвергали дополнительному изучению – фенотипированию АПФ – изучению каталитических и иммунологических особенностей АПФ ПЖ и изменений при доброкачественной гиперплазии ПЖ (ДГПЖ) и при РПЖ. В результате этого было выявлено, что активность АПФ, кинетические свойства и конформация молекул АПФ в случае РПЖ достоверно отличаются от таковых у здоровой ткани ПЖ. Полученные данные позволили нам предположить, что АПФ ПЖ может быть использован в качестве потенциального маркера скрининга и прогрессирования ДГПЖ и РПЖ.

Эта часть работы была абсолютно методической: нам необходимо было исследовать, что происходит с АПФ в тканях ПЖ у человека, у которого есть РПЖ. И когда мы ее провели, то получили следующий неожиданный результат. Еще с 80-х гг. прошлого века было известно, что клетки ПЖ высоко специализированы и вырабатывают очень много АПФ. Но когда они начинают замещаться раковыми клетками, то теряют свою высоко специализированную функцию и уровень АПФ ПЖ очень сильно снижается (примерно в 3 раза). И поскольку мы преуспели в характеристике АПФ на новом уровне и ввели понятие «фенотипирования АПФ», то сейчас у нас появилась возможность оценить АПФ в конкретном органе у каждого отдельного пациента по новым параметрам. Конечно, нашей главной задачей было проведение дифференциальной диагностики РПЖ и ДГПЖ, поэтому мы анализировали результаты биопсии ПЖ, в т.ч. при ее гиперплазии и раке. Нам удалось обнаружить, что у пациентов с РПЖ уменьшается не только активность АПФ, но и ряд других параметров как каталитических, так и иммунологических.

На втором этапе проекта мы начинаем исследование возможного появления АПФ

ПЖ в крови пациентов с РПЖ, используя новое моноклональное антитело, которое дискриминирует АПФ легких и АПФ ПЖ. Дело в том, что в норме АПФ ПЖ не попадает в кровь и остается в эякуляте. Однако при развитии ракового процесса в ПЖ резко увеличивается экспрессия ростового фактора сосудистого эндотелия, который увеличивает проницаемость сосудов и может приводить к появлению АПФ ПЖ в крови пациента. Таким образом, детекция, улавливание, количественное определение АПФ ПЖ в крови пациента может стать новым методом ранней диагностики РПЖ. Но проводить практические исследования по этой части проекта мы начинаем только сейчас.

– А пока оно проводится, урологи назначают анализ крови на ПСА...

– Да, в арсенале урологов существует этот маркер РПЖ, однако результаты анализа сыворотки крови на ПСА являются достоверными до того момента, пока его показатели являются высокими. При низких значениях показателя ПСА начинаются проблемы, связанные с ложнопозитивными результатами анализа. И больному в таком случае назначается биопсия ПЖ – травмирующая, болезненная манипуляция. Но при этом даже гистологическое исследование биопсийного материала не всегда дает точный ответ, особенно на ранних стадиях РПЖ.

– Сергей Михайлович, хотя об окончательных итогах исследования говорить еще очень рано, можно уже сейчас сделать предварительные выводы?

– Предварительный вывод заключается в следующем: с использованием фенотипирования АПФ ПЖ можно обойтись без ее биопсии, но при этом есть шанс провести более точную диагностику и выявить онкологических пациентов с ранней стадией РПЖ даже среди тех больных, которым гистологически был поставлен диагноз «ДГПЖ».

Конечно, для подтверждения наших выводов предстоит провести проспективные и ретроспективные исследования по диагностике РПЖ и ДГПЖ, основанные на использовании новых моноклональных антител и крови пациента. Но думаю, что эта методика уже сегодня может быть использована в качестве вспомогательного метода диагностики РПЖ.

Новые возможности в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического простатита

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и хронический простатит (ХП) являются наиболее распространенными урологическими заболеваниями, а их сочетание всегда осложняет врачам выбор правильной тактики лечения пациентов. Частые обострения ХП при отсутствии показаний к оперативному лечению вынуждают врача дополнительно использовать альтернативные методы лечения пациентов данной категории. В настоящее время разработаны и находят широкое применение совершенно новые лекарственные средства, в частности энтомологические препараты, которые представляют собой биологически активные субстанции с противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, полученные из биомассы некоторых насекомых. Одним из представителей данной группы является препарат Аденопросин. О новых возможностях в лечении мужчин с ДГПЖ и ХП мы решили поговорить с заведующим кафедрой урологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, доктором медицинских наук, профессором **Андреем Владимировичем Кузьменко**.



– Андрей Владимирович, насколько актуальна в настоящее время проблема доброкачественной гиперплазии предстательной железы в сочетании с хроническим простатитом?

– Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и хронический простатит (ХП), как правило, являются частью симптомокомплекса, которым проявляются возрастные изменения, связанные со здоровьем у мужчин. ДГПЖ обнаруживается у 42% мужчин в возрасте от 51 до 60 лет, у 70% и более – в возрасте от 61 до 70 лет и почти у 90% – в возрасте от 81 до 90 лет, что подчеркивает неразрывную связь данного заболевания со старением. В настоящее время более трети мужчин в возрасте старше 65 лет имеют расстройства мочеиспускания различной степени выраженности, обусловленные ДГПЖ. Приблизительно около 30% мужчин, доживающих до 80 лет, в течение жизни подвергаются оперативному лечению по поводу данного заболевания.

Хроническое воспаление предстательной железы (ПЖ), является одним из наиболее распространенных, плохо поддающихся лечению и часто рецидивирующих урологических заболеваний. По данным Национального института здоровья США, примерно 25% мужчин, страдающих урологическими заболеваниями, имеют симптомы простатита, что составляет около 9% мужской популяции.

ДГПЖ часто протекает на фоне воспалительных изменений, которые, как правило, носят очаговый характер и локализируются

преимущественно в парауретральной зоне. При гистологическом исследовании у 96,7% больных ДГПЖ обнаруживаются морфологические признаки хронического воспаления в ПЖ различной степени активности. По результатам ряда исследований, посвященных данной проблеме, у 57,2% больных ХП имелась ДГПЖ, а у 38,7% пациентов с ДГПЖ – ХП.

Значимость ДГПЖ и ХП обусловлена не только высокой частотой их встречаемости, но и существенным снижением качества жизни пациентов, а также возможным развитием осложнений – острой задержки мочеиспускания, поражением верхних мочевыводящих путей, нарушением половой функции.

– Какова роль воспаления при ДГПЖ и ХП? Влияет ли воспаление на прогрессирование симптоматики и исход заболеваний в целом?

– Среди возможных причин сочетания ДГПЖ и ХП можно выделить нарушения микроциркуляции, застойные процессы в ПЖ, сдавление протоков ацинусов и венозный стаз. Анатомические особенности строения ПЖ, сидячий образ жизни, нерегулярная и/или беспорядочная половая жизнь, хроническая интоксикация, сопутствующие заболевания, уретрогенные инфекции могут приводить к застойным процессам в малом тазу и также могут стать причиной развития хронического воспаления в ткани ПЖ.

Нередко наличие сопутствующего ХП играет роль в формировании клинического течения ДГПЖ. По данным Н.А. Лопаткина (1998), различные варианты воспалительной реакции являются постоянным компонентом стромальных изменений в ПЖ при ДГПЖ. Возникновение и развитие обструктивных и ирритативных симптомов при ДГПЖ определяются двумя составляющими: статической – в результате механического сдавления уретры гиперплазированной тканью ПЖ, и динамической, обусловленной гиперактивностью α-адренорецепторов шейки мочевого пузыря, простатического отдела уретры и ПЖ. Воспалительные изменения в ПЖ ухудшают как ирритативную, так и обструктивную симптоматику ДГПЖ, а также снижают качество жизни пациентов. Таким образом, недооценка симптомов ХП, лабораторных данных (микроскопическое, бактериологическое исследование секрета ПЖ), инструментальных исследова-

ний (урофлоуметрия, трансректальное ультразвуковое исследование ПЖ) может стать причиной низкой эффективности консервативного лечения ДГПЖ, а также может привести к увеличению числа ранних и поздних послеоперационных осложнений трансуретральной резекции ПЖ или чреспузырной аденомэктомии.

– Какова тактика лечения пациентов с ДГПЖ и ХП и насколько она эффективна?

– На сегодняшний день в арсенале специалистов имеется широкий выбор методов лечения, начиная с терапии синтетическими лекарственными препаратами, заканчивая оперативными вмешательствами. Основными классами лекарственных средств для лечения больных ДГПЖ являются α-адреноблокаторы и ингибиторы 5-α-редуктазы. Лечение больных ХП преимущественно проводится с применением антибактериальных и противовоспалительных препаратов. Кроме того, активно применяются фитопрепараты и физиотерапевтические методы лечения.

Тем не менее сочетание ДГПЖ с ХП вызывает много вопросов при выборе правильной тактики лечения. Превалирование ирритативной симптоматики, не всегда удовлетворительный эффект от приема α-адреноблокаторов, частые обострения ХП при отсутствии объективных показаний к оперативному лечению вынуждают врача использовать дополнительные методы в лечении таких пациентов.

– Существуют ли какие-либо современные альтернативные средства, которые способны расширить спектр терапевтических возможностей при лечении пациентов данной категории?

– В настоящее время разработаны и находят широкое применение совершенно новые лекарственные средства, в частности энтомологические препараты, которые представляют собой биологически активные субстанции с противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, полученные из биомассы некоторых насекомых.

Некоторые виды насекомых издавна известны как источник веществ с благоприятным влиянием на организм человека. Они давно заинтересовали ученых благодаря

своей численности и превосходно организованной системе сосуществования. Конечно, более знакома проблема борьбы с вредными насекомыми, но в последние десятилетия привлекают внимание особенности их выживания в сложном мире, многообразии и высокая степень организации защитных систем. Изучение биохимии насекомых позволило объяснить, что вырабатываемые многочисленными пептиды, гормоны, феромоны и другие биологически активные вещества в ничтожных количествах обеспечивают стадийность развития и защиту от вредных факторов, что побудило ученых к поиску и созданию новых лекарств. В последние годы получен ряд активных веществ с разнообразными положительными свойствами из тканей насекомых на различных этапах развития. Одним из представителей веществ данной группы является препарат Аденопросин.

Аденопросин – новый энтомологический препарат, полученный из личинок *Lymantria dispar* с использованием передовых биотехнологий. В проведенных доклинических исследованиях было доказано, что Аденопросин обладает антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, что дает возможность использовать его для лечения пациентов с ХП, в т.ч. сочетающегося с ДГПЖ. Клинические исследования продемонстрировали, что лекарственное средство может уменьшать размеры ПЖ как за счет устранения парапростатического отека и венозной ретенции в ткани ПЖ, так и за счет влияния на сосудистую фазу проницаемости капилляров при воспалении. Аденопросин может оказывать положительное действие и на симптоматику заболевания, что проявляется в уменьшении выраженности дизурии.

Энтомологические препараты, в частности Аденопросин, учитывая их противовоспалительную и антиоксидантную активность, в настоящее время могут стать новым направлением в комплексной терапии пациентов с ДГПЖ и ХП. В настоящее время проводятся более обширные плацебо-контролируемые клинические исследования для подтверждения полученных на доклиническом уровне результатов и более детального изучения механизмов терапевтического действия препаратов данной группы.

Гиперурикемия: взгляд кардиолога

Мочевая кислота была впервые идентифицирована почти двести лет назад, несмотря на это, некоторые патофизиологические аспекты повышения ее уровня в плазме крови до сих пор не совсем понятны. В течение многих лет гиперурикемия ассоциировалась с риском развития подагры и нефролитиаза, теперь же мочевая кислота является предметом пристального изучения как маркер ряда метаболических и гемодинамических нарушений.



Я.А. Орлова, д.м.н., заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова

По данным эпидемиологических исследований, распространенность гиперурикемии в популяции очень высока – почти 17% взрослого населения России имеют повышенный уровень мочевой кислоты (МК): более 400 мкмоль/л, приблизительно 7 мг/дл – для мужчин, более 360 мкмоль/л, приблизительно 6 мг/дл – для женщин. Люди вообще имеют более высокий уровень МК, чем большинство млекопитающих, из-за дефицита печеночного фермента уриказы и более низкого фракционного выделения МК. Приблизительно две трети общего количества уратов в организме вырабатывается эндогенно, а оставшаяся треть приходится на пурины, поступающие в организм с пищей. Приблизительно 70% вырабатываемых уратов постоянно выводятся почками, а остальные – кишечником. Однако при почечной недостаточности вклад кишечной экскреции уратов увеличивается, чтобы компенсировать снижение их выведения почками. Уровень МК в крови является отражением баланса между расщеплением пуринов и скоростью их выведения из организма. Теоретически, любые изменения в этом балансе могут быть причиной повышения сывороточного уровня МК, но на практике именно нарушение выведения уратов является причиной большинства случаев гиперурикемии.

Увеличение уровня МК в плазме крови прогрессивно повышает риск развития подагры. Однако абсолютный риск не так уж велик. Согласно большим проспективным исследованиям, в течение 15 лет клинически выраженная подагра развилась только у 49% пациентов даже с высоким уровнем гиперурикемии (10 мг/дл и выше). Эти наблюдения указывают на наличие дополнительных факторов в патогенезе подагры; это могут быть ингибиторы или активаторы образования кристаллов уратов в присутствии их повышенных концентраций в тканях, генетичес-

кие факторы и факторы окружающей среды, которые определяют воспалительный ответ на осажденные уратные кристаллы.

Связь гиперурикемии с риском развития нефролитиаза еще менее линейна. Даже у больных подагрой только в 20–25% случаев имеет место мочекаислый уролитиаз. В этом случае очевидно, что на риск развития мочекаменной болезни влияет не только гиперпродукция эндогенной МК и дефект ее почечной экскреции, но и кислотность мочи, а, вероятно, и другие ее характеристики.

Первая публикация о том, что уровень МК в плазме крови может быть связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), появилась в Британском медицинском журнале в 1886 г. К середине XX века было показано, что у пациентов с ишемической болезнью сердца значительно повышен уровень МК по сравнению с группой контроля, сопоставимой по возрасту и полу. Последующие эпидемиологические исследова-

ния, включившие в общей сложности около 100 тыс. пациентов, подтвердили роль МК как фактора риска ССЗ. Описано несколько потенциальных механизмов, благодаря которым гиперурикемия может играть роль в патогенезе сердечно-сосудистых событий, но ни один из них пока не имеет надежных доказательств.

Очевидно, что повышенный уровень МК усиливает оксигенацию липопротеидов низкой плотности и связан с увеличенной продукцией свободных кислородных радикалов, что может играть роль в прогрессировании атеросклероза. МК может оказывать влияние на процессы адгезии и агрегации тромбоцитов. Это породило гипотезу о том, что гиперурикемия повышает риск коронарного тромбоза у пациентов с уже имеющимися коронарными заболеваниями. Предполагают, что повышение уровня МК отражает повреждение эндотелия. Эндотелиальная дисфункция,

проявляющаяся снижением эндотелийзависимой сосудистой релаксации в результате действия оксида азота, обычно для пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией и играет роль в развитии атеросклероза и эректильной дисфункции. Во многих исследованиях обнаружено, что уровень МК связан с гиперлипидемией, в особенности с гипертриглицеридемией. Более сильная связь была выявлена именно с триглицеридами, а не с холестерином, что привело к предположению, о патогенетических механизмах, связывающих гиперурикемию с нарушением углеводного обмена. Гиперинсулинемия, как следствие инсулинорезистентности, может снижать почечную экскрецию МК независимо от клиренса креатинина. Вероятно инсулин, увеличивая канальцевую реабсорбцию натрия, способствует увеличению реабсорбции МК.

Длительное время считалось, что гиперурикемия является результатом резистент-

Таким образом, в настоящее время, несмотря на отсутствие полного понимания причинно-следственных связей, не остается сомнений, что гиперурикемия ассоциирована с повышенными рисками возникновения ССЗ. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г. и в Российских рекомендациях, опубликованных на сайте Минздрава в феврале 2020 г., повышение уровня МК (360 мкмоль/л и более у женщин, 420 мкмоль/л и более у мужчин) официально отнесено к факторам сердечно-сосудистого риска. Однако указаний на необходимость использования специфических препаратов для лечения бессимптомной гиперурикемии в Рекомендациях нет. Это связано с отсутствием рандомизированных клинических исследований, подтверждающих пользу терапии. Такой подход полностью согласуется с актуальной позицией других медицинских сообществ. На основании того, что у большинства пациентов с бессимптомной гиперурикемией никогда не развиваются подагра или мочекаменная болезнь, специфическое фармакологическое лечение бессимптомной гиперурикемии не считается полезным или экономически эффективным и, как правило, не рекомендуется. Кроме того, данные последних лет дают основание предполагать, что некоторые из вполне эффективных препаратов для лечения пациентов с гиперурикемией при подагре несут в себе определенный риск. Результаты проспективного исследования CARES, сравнивающего влияние фебуксостата и аллопуринола на ССЗ и их осложнения, показали отсутствие различий по риску развития новых ССЗ между двумя этими группами пациентов, однако сердечно-сосудистая смертность и смертность от всех причин были достоверно ниже в группе пациентов, получавших лечение аллопуринолом. Важно сказать, что исследование имело существенные ограничения, в частности неоднородность при анализе смертности наблюдалась в двух подгруппах – у пациентов с сопутствующим приемом аспирина или нестероидных противовоспалительных средств. Кроме того, в отсутствие группы плацебо невозможно с уверенностью определить, представляет ли большая частота сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин в группе пациентов, получавших фебуксостат, фактическое увеличение подобных событий или, возможно, менее значительное снижение риска их возникновения по сравнению с пациентами, получавшим аллопуринол.

Тем не менее в настоящее время именно аллопуринол считается препаратом выбора для лечения пациентов с ССЗ и гиперурикемией, несмотря на то что результаты исследований с ним достаточно противоречивы. Некоторые из них показывают, что аллопуринол достоверно снижает частоту

<<...>>

Даже у больных подагрой только в 20–25% случаев имеет место мочекаислый уролитиаз. В этом случае очевидно, что на риск развития мочекаменной болезни влияет не только гиперпродукция эндогенной МК и дефект ее почечной экскреции, но и кислотность мочи, а, вероятно, и другие ее характеристики

Очевидно, что повышенный уровень МК усиливает оксигенацию липопротеидов низкой плотности и связан с увеличенной продукцией свободных кислородных радикалов, что может играть роль в прогрессировании атеросклероза. МК может оказывать влияние на процессы адгезии и агрегации тромбоцитов. Это породило гипотезу о том, что гиперурикемия повышает риск коронарного тромбоза у пациентов с уже имеющимися коронарными заболеваниями. Предполагают, что повышение уровня МК отражает повреждение эндотелия. Эндотелиальная дисфункция,

проявляющаяся снижением эндотелийзависимой сосудистой релаксации в результате действия оксида азота, обычно для пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией и играет роль в развитии атеросклероза и эректильной дисфункции. Во многих исследованиях обнаружено, что уровень МК связан с гиперлипидемией, в особенности с гипертриглицеридемией. Более сильная связь была выявлена именно с триглицеридами, а не с холестерином, что привело к предположению, о патогенетических механизмах, связывающих гиперурикемию с нарушением углеводного обмена. Гиперинсулинемия, как следствие инсулинорезистентности, может снижать почечную экскрецию МК независимо от клиренса креатинина. Вероятно инсулин, увеличивая канальцевую реабсорбцию натрия, способствует увеличению реабсорбции МК.

Длительное время считалось, что гиперурикемия является результатом резистент-

Таким образом, в настоящее время, несмотря на отсутствие полного понимания причинно-следственных связей, не остается сомнений, что гиперурикемия ассоциирована с повышенными рисками возникновения ССЗ. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г. и в Российских рекомендациях, опубликованных на сайте Минздрава в феврале 2020 г., повышение уровня МК (360 мкмоль/л и более у женщин, 420 мкмоль/л и более у мужчин) официально отнесено к факторам сердечно-сосудистого риска. Однако указаний на необходимость использования специфических препаратов для лечения бессимптомной гиперурикемии в Рекомендациях нет. Это связано с отсутствием рандомизированных клинических исследований, подтверждающих пользу терапии. Такой подход полностью согласуется с актуальной позицией других медицинских сообществ. На основании того, что у большинства пациентов с бессимптомной гиперурикемией никогда не развиваются подагра или мочекаменная болезнь, специфическое фармакологическое лечение бессимптомной гиперурикемии не считается полезным или экономически эффективным и, как правило, не рекомендуется. Кроме того, данные последних лет дают основание предполагать, что некоторые из вполне эффективных препаратов для лечения пациентов с гиперурикемией при подагре несут в себе определенный риск. Результаты проспективного исследования CARES, сравнивающего влияние фебуксостата и аллопуринола на ССЗ и их осложнения, показали отсутствие различий по риску развития новых ССЗ между двумя этими группами пациентов, однако сердечно-сосудистая смертность и смертность от всех причин были достоверно ниже в группе пациентов, получавших лечение аллопуринолом. Важно сказать, что исследование имело существенные ограничения, в частности неоднородность при анализе смертности наблюдалась в двух подгруппах – у пациентов с сопутствующим приемом аспирина или нестероидных противовоспалительных средств. Кроме того, в отсутствие группы плацебо невозможно с уверенностью определить, представляет ли большая частота сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин в группе пациентов, получавших фебуксостат, фактическое увеличение подобных событий или, возможно, менее значительное снижение риска их возникновения по сравнению с пациентами, получавшим аллопуринол.

ССЗ и их осложнений; другие не находят никакой пользы. Неоднородность в дизайне и ограничения, присущие ретроспективным исследованиям, также способствуют этой путанице. Важным прорывом в этом направлении смогут стать результаты продолжающегося проспективного рандомизированного исследования ALL-HEART, в котором изучается влияние аллопуринола на неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы у пациентов с установленной ишемической болезнью сердца и бессимптомной гиперурикемией.

Данные о влиянии других препаратов, снижающих уровень МК, на риски возникновения ССЗ и их осложнений крайне ограничены. В одном когортном исследовании Medicare пациенты, принимающие пробенецид, на 20% реже страдали инфарктом миокарда или инсультом, чем пациенты, принимающие аллопуринол. Однако этот результат может отражать базовые различия между группами пациентов – в исследовании отсутствовали важные сравнительные данные, в частности уровни МК до лечения. Кроме того, пациенты, получавшие пробенецид, реже страдали хронической болезнью почек, что также могло повлиять на сердечно-сосудистые исходы.

Однако в настоящее время пациентам с бессимптомной гиперурикемией можно рекомендовать не только изменение образа жизни: коррекцию рациона питания, снижение потребле-

антиатеросклеротическим действием, улучшает когнитивные функции, позитивно влияет на эректильную функцию. Однако эти свойства в отличие от урикозурического эффекта присущи и другим представителям класса сартанов. По данным некоторых авторов, благоприятное влияние на уровень МК могут оказывать блокаторы кальциевых каналов, в частности исрадипин. В январе 2020 г. опубликованы данные, показавшие, что ингибиторы натриево-глюкозного котранспортера-2 (SGLT-2) могут снизить риск развития подагры у взрослых с сахарным диабетом 2 типа. Глюкозурия, вызываемая этими препаратами, приводит к секреции МК в мочу и снижению уровня МК в сыворотке крови, но ранее связь с подагрой не была показана. В этом новом исследовании наблюдалось снижение относительного риска подагры на 36% среди взрослых, которым назначали ингибиторы SGLT-2, по сравнению с теми, кто получал агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), не влияющие на уровень МК. Полученные результаты показывают, что ингибиторы SGLT-2 могут стать эффективным средством для профилактики подагры у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями углеводного обмена. Эффекты лекарств этого класса в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности были ранее продемонстрированы в ряде исследований, однако вклад их урикозурического действия отдельно не изучался.

<<...>>

В настоящее время пациентам с бессимптомной гиперурикемией можно рекомендовать не только изменение образа жизни: коррекцию рациона питания, снижение потребления алкоголя и физические упражнения, которые могут снизить уровень мочевой кислоты. Целый ряд лекарственных препаратов, применяемых в терапевтической практике, показал положительные эффекты при гиперурикемии

ния алкоголя и физические упражнения, которые могут снизить уровень МК. Целый ряд лекарственных препаратов, применяемых в терапевтической практике, показал положительные результаты при гиперурикемии.

Наиболее часто в этом контексте обсуждаются свойства лозартана, блокатора ангиотензиновых рецепторов, широко применяемого при лечении больных артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Этот препарат достаточно уникален, т.к. вместе со своим неактивным предшественником имеет способность блокировать реабсорбцию секретированной МК в проксимальном канальце почки, значительно снижая уровень МК в плазме крови. Он обладает небольшим моделирующим

Таким образом, несколько основных аспектов, связанных с гиперурикемией, являются в настоящее время предметом активного изучения. Во-первых, это дальнейшее исследование роли МК в патогенезе развития ССЗ и нарушений углеводного обмена с выявлением направленности биологических связей. Во-вторых, оценка эффективности и безопасности снижения уровня уратов для модификации рисков ССЗ. Этот вопрос наиболее актуален, когда речь идет о пациентах с бессимптомной гиперурикемией и высоким риском ССЗ. До получения надежных доказательств решение о выборе тактики лекарственного лечения пациентов с ССЗ и гиперурикемией должны приниматься полидисциплинарной врачебной командой.

Простамол® Уно

пальмы ползучей плодов экстракт

Патогенетическое действие¹

- 1**
КАПСУЛА в день¹
- 2**
ПОКАЗАНИЯ
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы¹
 - хронический простатит^{1*}

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ НЕ ОГРАНИЧЕНА¹



* Для устранения дизурических симптомов при хроническом простатите
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Простамол® Уно от 06.02.2018. 2. Письмо Председателя РОУ Аляева Ю.Г. от 27.11.2015

М **БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/ А. Менарини»,
123112, Москва, Пресненская наб., 10,
БЦ «Башня на набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Простамол® Уно (МНН: пальмы ползучей плодов экстракт). **Показания к применению:** Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (I и II стадии); устранение дизурических симптомов (расстройство мочеиспускания, ночная поллакиурия, болевой синдром и др.) при хроническом простатите. **Противопоказания:** Индивидуальная непереносимость компонентов препарата. **Побочное действие:** Возможны аллергические реакции на компоненты препарата. **Способ применения:** По 1 капсуле один раз в сутки в одно и то же время после еды, не разжевывая. Длительность курса лечения не ограничена во времени. Рекомендуемая продолжительность курса терапии – не менее трех месяцев. **Условие отпуска из аптек:** без рецепта.

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРОСТАМОЛ® УНО ОТ 06.02.2018.

Информация для специалистов здравоохранения. RU-PROS-05-2019-v01-print. Утверждено 01.11.2019

Иммунное мужское бесплодие



В.А. Божедомов, д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ГБОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, ведущий научный сотрудник ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова МЗ РФ, научный руководитель по андрологии и репродукции ФГБУ Поликлиника №3 УДП РФ.

Аутоиммунные реакции против сперматозоидов, сопровождающиеся образованием антиспермальных антител (АСАТ), снижают фертильность даже при нормозооспермии. В то же время АСАТ не всегда приводят к бесплодию. Эффект АСАТ зависит от доли АСАТ-позитивных сперматозоидов, их числа и локализации на клетке, класса/субкласса и аффинности АСАТ, сопутствующих нарушений спермограммы. Проявлениями аутоиммунных реакций против сперматозоидов могут быть:

- нарушение сперматогенеза вследствие аутоиммунного орхита;
- снижение подвижности сперматозоидов (в т.ч. связанное с их агглютинацией);
- отсутствие проникновения сперматозоидов в цервикальную слизь вследствие появления АСАТ у женщин;
- нарушения акросомной реакции и капацитации, затрудняющих оплодотворение яйцеклетки *in vivo* и *in vitro*;
- апоптоз сперматозоидов, сопровождающийся повышенной фрагментацией ДНК, что может приводить к низкому качеству эмбрионов даже после экстракорпорального оплодотворения методом интраплазматической инъекции сперматозоидов.

Образование АСАТ можно рассматривать, с одной стороны, как непосредственную причину снижения фертильности, с другой – как маркер сниженного качества спермы. Клинически значимыми являются прямые методы определения АСАТ на поверхности прогрессивно подвижных сперматозоидов: MAR-(mixed agglutination reaction) и IBT (immunobead assays)-тесты. АСАТ класса иммуноглобулинов-А (IgA) всегда присутствуют в сочетании IgG, а АСАТ-IgG могут быть диагностированы и в отсутствие IgA. Именно поэтому первым этапом диагностики иммунного мужского бесплодия является определение доли подвижных IgG-позитивных сперматозоидов методами

MAR или IBT. Тесты на АСАТ должны выполняться во всех случаях бесплодного брака и невынашивания беременности на ранних сроках. Патогенетически значимыми следует считать величину MAR IgG более 12% при планировании естественного зачатия и 50% – при выполнении экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона (ЭКО и ПЭ).

Причинами появления АСАТ служат непроходимость семявыносящего тракта, повреждения гемато-тестикулярного барьера, перекрестные иммунные реакции с антигенами микроорганизмов, повышенная реактивность иммунной системы в ответ на экзогенные (в т.ч. инфекционные) стимулы. В патогенезе иммунного бесплодия важную роль играет внутриклеточный оксидативный стресс (ОС).

Лечение иммунного бесплодия можно разделить на этиотропное, патогенетическое и симптоматическое. Этиотропное лечение основано на устранении факторов риска: непроходимости семявыносящего тракта, перегревания, инфекций; во многих случаях этиотропное лечение невозможно. Патогенетическое лечение включает ферменты и антиоксиданты, клеточные продукты фетоплацентарного происхождения. Симптоматическими методами являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ): в виде специальной обработки (отмывки)

чин из бесплодных пар. По нашим данным, среди мужчин, обращающихся за помощью по поводу бесплодного брака (более 3500 обследованных), АСАТ в различных количествах диагностируются в 18% случаев, в т.ч. у 8% мужчин антитела покрывают более половины подвижных сперматозоидов.

Влияние на фертильность

В присутствии АСАТ показатели спермограммы существенно хуже, чем у фертильных мужчин, однако корреляции между наличием АСАТ и отдельными показателями спермограммы слабые. Достаточно часто, больше чем в четверти случаев, по нашим данным, у пациентов с иммунным бесплодием показатели спермограммы соответствуют «нормозооспермии». Но и в этом случае реальная фертильность снижается: между длительностью вынужденного бесплодия и долей прогрессивно-подвижных сперматозоидов, покрытых АСАТ, существует высоко значимая положительная корреляция. Снижение фертильности при нормозооспермии в присутствии АСАТ вызвано различными нарушениями функциональных способностей сперматозоидов: акросомальной реакции, капацитации, рецепторного взаимодействия с яйцеклеткой, повышенного апоптоза гамет.

Многие авторы обращали внимание, что у АСАТ-положительных пациентов эмбрио-

ли группы пациентов с нормозооспермией, отличающиеся только по наличию или отсутствию АСАТ. Эти изменения в структуре хроматина, связанные с АСАТ, могут быть фактором, влияющим на процессы размножения как во время, так и после оплодотворения яйцеклетки.

Этиология

Более десяти факторов могут становиться причинами развития антиспермального иммунитета: травма яичек с орхитом или без него, вазорезекция, врожденная обструкция семявыносящих путей, инфекции репродуктивного тракта (ИРТ), травма спинного мозга, приводящая к анемиям, пассивный гомосексуализм, психогенная анемия, варикоцеле, крипторхизм, перекрут яичка, злокачественные опухоли яичка.

Оценка абсолютного риска развития антиспермального иммунитета в наших исследованиях показала, что наиболее часто АСАТ появляются после перенесенных орхитов и эпидидимитов (67%), тупых травм мошонки без клинического орхита (66%), после клинически выраженного и ранее прооперированного варикоцеле (39–43%). Учет комплекса и возможного взаимодействия нескольких патогенетически значимых факторов показывает, что нарушения качества спермы и риск появления АСАТ в группах с орхитом зависят от наличия варикоцеле. В группе мужчин, у которых в результате травмы мошонки развился орхит, в 87% случаев присутствовало сопутствующее варикоцеле (11% в группе с атравматическим и 35% с субклиническим орхитом). Если травма мошонки имела место у мужчин с варикоцеле, АСАТ появляются в 1,2–1,4 раза, а орхит развивается в 3,4–4,1 раза чаще, чем при травме мошонки без варикоцеле.

Оценка роли ИРТ (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и др.) показывает, что риск развития аутоиммунных реакций против сперматозоидов зависит от особенностей возбудителя: *C. trachomatis* чаще приводит к орхиту, *M. hominis* вызывает перекрестные иммунные реакции. В среднем, АСАТ можно обнаружить примерно у 30% пациентов с ИРТ.

Патогенез

Патогенез иммунного мужского бесплодия можно представить следующим образом. После нарушения целостности гемато-тестикулярного барьера, образования спермогранулем при непроходимости семявыносящего тракта и/или в случае, когда к поверхности сперматозоидов прикрепляются микроорганизмы, фагоцитоз сперматозоидов макрофагами в репродуктивном тракте приводит к презентации спермальных антигенов в комплексе с HLA классов I и II Т-клеткам. Происходит экспансия специфичных к спермальным антигенам Т-лимфоцитов и высвобождение цитокинов, которые стимулируют дифференцировку специфичных к спермальным антигенам В-лимфоцитов и продукцию АСАТ. Наличие наследственно обусловленной гиперактивности Т- и В-клеток, возможно связанной с особенностями HLA-системы, усугубляют

сперматозоидов от АСАТ *in vitro* и внутриматочной инсеминации или ЭКО с интраплазматической инъекцией сперматозоидов (ИКСИ) в самых сложных случаях. Требуется продолжение исследований в данном направлении с целью уточнения антигенов, антитела против которых приводят к бесплодию, и созданию на этой основе антиген-специфической терапии.

Эпидемиология

По данным различных публикаций, АСАТ могут быть диагностированы у 4–21% муж-

ны при ЭКО и ПЭ были более низкого качества. Причину этого нам удалось установить недавно. Оказалось, что у пациентов со значительными уровнями АСАТ чаще наблюдается фрагментация ДНК сперматозоидов: доля сперматозоидов с фрагментацией ДНК у АСАТ-положительных пациентов был в 1,3 раза выше, чем у бесплодных мужчин без АСАТ и в 1,6 раза выше, чем у фертильных мужчин; существуют различия в размере «хало», который характеризует степень фрагментации ДНК. Установить это удалось, когда сравни-

«...»

Нами показано, что почти у всех больных, получающих комплекс протеолитических ферментов (панкреатин, трипсин, химотрипсин, бромелайн, папаин) в суммарной суточной дозе 35–90 мг/кг уменьшалась вязкость спермы, у 3/4 мужчин улучшалась подвижность сперматозоидов, у 2/3 возросла их концентрация. Снижение числа АСАТ-позитивных сперматозоидов произошло у 80% мужчин в среднем на 20–30% (Патент РФ №2149021).

этот процесс. В дальнейшем иммунный ответ развивается по гуморальному типу с преобладанием продукции АСАТ и уменьшением числа Т-клеток. Иммунологическими механизмами, приводящими к снижению фертильности на фоне АСАТ, являются гиперпродукция реакционноспособных метаболитов кислорода (АФК – активные формы кислорода), лизосомальных ферментов, интерферонов (ИФН) и повышенный фагоцитоз в органах репродуктивного тракта.

По нашему мнению, ключевым фактором развития иммунного мужского бесплодия является ОС – следствие гиперпродукции АФК: пероксида водорода, озона и др. По нашим данным, у мужчин с иммунным бесплодием даже в отсутствие инфекционного процесса продукция АФК повышена более чем в 3 раза; между АФК и АСАТ имеется прямая зависимость, причем продукция АФК больше зависит от количества антител на сперматозоидах (по данным проточной цитометрии), чем от процента подвижных АСАТ-позитивных гамет (MAR-тест). Одновременно существует положительная связь между уровнем АФК и фрагментацией ДНК сперматозоидов.

Конкретные антигены сперматозоидов, которые стимулируют иммунную систему, и механизмы первоначальных реакций, приводящих к нарушению фертильности, все еще остаются неизвестными. Можно предположить, что аутоиммунный процесс инициируют не какие-то «особые» аутоантигены, поиск которых безуспешно идет несколько десятилетий, а любые антигены сперматозоидов при соблюдении следующих условий:

- антигены отличаются от продуктов органоспецифических генов, экспрессированных в медуллярных эпителиальных клетках тимуса и презентируемых Т-клеткам при их развитии в тимусе, т.е. ставших дефектными в период онтогенеза на стадиях после деления сперматогоний типа А;
- спермальные антигены отсутствуют в необходимом количестве в семенной плазме в растворенном виде, что необходимо для поддержания толерантности;
- структура макромолекул трансформирована (например, под действием АФК) и приобрела антигенные свойства.

Обнаруженная нами связь между АСАТ, ОС и фрагментацией ДНК (данные опубликованы в международных журналах *Andrology* и *Journal of Reproductive Immunology*) снова поднимает вопрос о месте ВРТ в лечении пациентов с мужским иммунным бесплодием – постулированное в мета-анализе A.Zini и соавт. (2011) положение о том, что АСАТ не снижают доли наступивших беременностей после ЭКО и ИКСИ, не означает отсутствия влияния на исходы беременности и здоровье детей.

Диагностика

Коммерчески используемые тест-системы непосредственно определяют или наличие антител на поверхности сперматозоидов, или содержание АСАТ в растворе (сперма, кровь, цервикальная слизь или фолликулярная жидкость). Методы диагностики АСАТ включают тест с полиакриламидными шариками, покрытыми АСАТ (IBD – immunobead assays), смешанную реакцию агглютинации – MAR-тест, иммуноферментный анализ (ELISA), метод трей-агглютинации (tray agglutination test), метод спермоиммобилизации (sperm immobilization assay tests), метод проточ-

ной цитометрии (ПЦМ/flow cytometry) и метод с радиочувствительным агглютинином (radiolabeled agglutinin assays). Однако ни один из методов не удовлетворяет всем требованиям клиницистов – определять присутствие АСАТ, их локализацию, изотип, быть высокочувствительным и специфичным, отсутствуют общепринятые представления о клинической значимости различных тестов. Наиболее удобными для клинического применения и поэтому рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ, 2010) в качестве стандартных являются MAR- и IBT-тесты. MAR-тест выполняется и используется преимущественно в странах Европы, IBT-тест – в странах Америки. Данные методы позволяют определять наличие, классы и локализацию АСАТ. MAR-тест основан на связывании латексных шариков, покрытых человеческими IgG со сперматозоидами, покрытыми АСАТ, после добавления бивалентной антисыворотки к Fc-фрагменту IgG человека (рис. 1).

С помощью фазово-контрастного микроскопа при 400-кратном увеличении производят подсчет доли подвижных сперматозоидов, связанных с шариками и локализацию прикрепления шариков. Полученный результат выражают в MAR% для IgG или IgA соответственно. Однако с помощью данных методов невозможно оценить количество АСАТ, связанных с поверхностью сперматозоида. Кроме того, они не могут быть использованы при отсутствии активно-подвижных сперматозоидов. В этом случае приходится применять непрямой метод с инкубированием в семенной плазме донорских сперматозоидов.

По нашему мнению, рекомендованные в настоящее время руководством ВОЗ (2010) допустимые уровни MAR-IgG менее 50% слишком либеральны и не соответствуют реальной клинической практике. С целью уточнения допустимых количеств АСАТ на сперматозоидах мы оценили результаты MAR-теста у фертильных мужчин с нормозооспермией и показали, что MAR-IgG более 10% имел место в 13% наблюдений, MAR-IgG более 50% – в 2% и MAR-IgG 100% – в 1%. Распределение тестовых значений MAR-теста в этой группе заметно отличалось от нормального: медиана – 0% (среднее значение – $5,4 \pm 13,8$); 50% значений (25–75% процентиля) находились в диапазоне 0–3%, 95% процентиля составил 32%. График Box-and-whisker показывает, что «выпадающими значениями» (значения, далекие от медианы и не типичные для этого набора исследований) были MAR-IgG более 12% (рис. 2). Следовательно, референсные значения для фертильных мужчин находятся в диапазоне MAR-IgG 12–32%.

Поскольку показатели спермограммы ни изолированно, ни в комплексе не обладают предсказательной способностью относительно наличия или отсутствия аутоиммунных реакций против сперматозоидов, исследования на АСАТ должны проводиться во всех случаях бесплодного брака и при замерших на ранних сроках беременностях.

Лечение

Лечение пациентов иммунным бесплодием представляет собой сложную проблему. Используются несколько стратегий:

- методы снижения продукции АСАТ у мужчины;

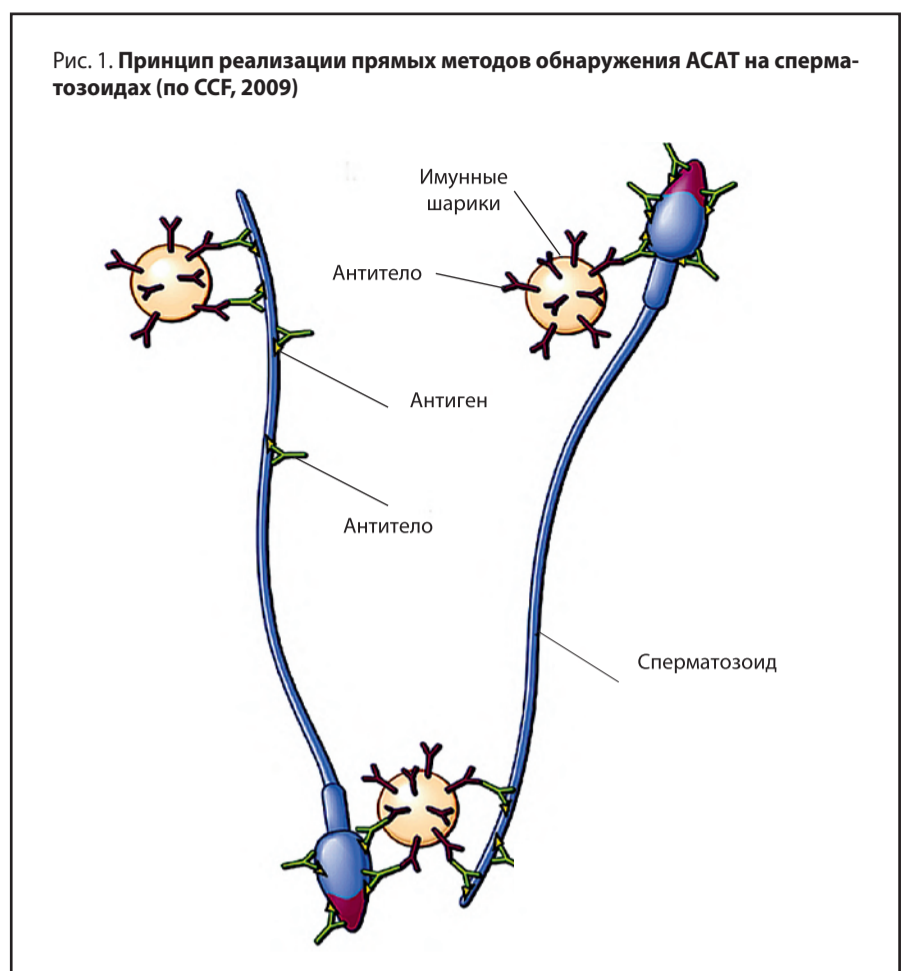


Рис. 1. Принцип реализации прямых методов обнаружения АСАТ на сперматозоидах (по ССФ, 2009)

- методы предотвращения иммунных реакций против сперматозоидов со стороны женщины;
- методы удаления АСАТ, уже связанных со сперматозоидами, *in vivo* и *in vitro*;
- ВРТ, такие как ЭКО и ПЭ, включая ИКСИ.

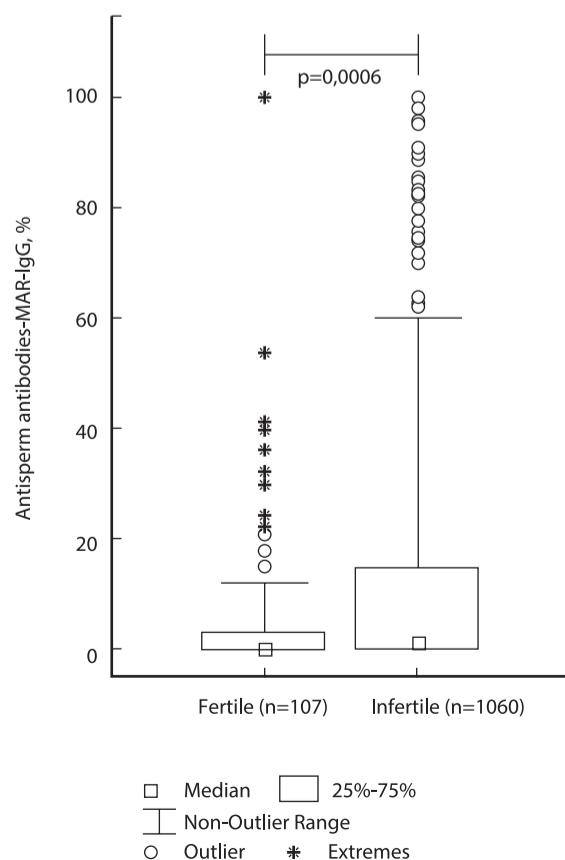
Каждый из этих методов в некоторой степени снижает повреждающее действие «мужских» и «женских» АСАТ на половые клетки, что приводит к улучшению функции гамет и способствует восстановлению фертильности. Однако все эти методы неспецифичны, поскольку антигены спермы, которые

стимулируют иммунную систему и приводят к иммунологическому бесплодию, остаются неизвестными.

Этиотропное лечение. Первым этапом терапии мужчин с иммунным бесплодием является устранение всех возможных этиологических факторов развития аутоиммунного процесса в их половой системе: обструкции семявыносящего тракта, урогенитальных инфекций, варикоцеле, перегрева и др.

Вопрос о возможности «возвращения» фертильности после микрохирургическо-

Рис. 2. Результаты прямой идентификации АСАТ класса IgG на поверхности подвижных сперматозоидов у фертильных и бесплодных пациентов с нормозооспермией (по V.A. Bozhedomov и соавт. *J. Reproduct. Immunol.* 2015;112:95–101)



го восстановления проходимости семявыносящего тракта остается до настоящего времени неясным: сперматозоиды в эякуляте после подобной операции появляются у 65–80% пациентов, но у 40–60% имеются нарушения в спермограмме и стойкое сохранение АСАТ в 33–60% случаев. Прогнозы на беременность после реконструктивной операции в решающей степени зависят от продолжительности обструкции и исходного уровня АСАТ.

Оперативное лечение варикоцеле, осложненного АСАТ, имеет менее оптимистичный прогноз. Наши исследования показывают, что у пациентов с АСАТ после микрохирургической варикоцелэктомии реже происходит увеличение концентрации, подвижности и доли морфологически нормальных форм; доля АСАТ-положительных сперматозоидов в среднем не снижается; реже наступают беременности. Результаты операции менее оптимистичны, когда имеют место небольшая степень варикоцеле и значительное количество АСАТ.

Наш опыт подтверждает важность профилактики и своевременного лечения острых и подострых воспалительных процессов в репродуктивном тракте. При MAR-IgG от 10 до 49% излечение от *S. trachomatis* приводит через 2–4 недели к уменьшению доли MAR-положительных сперматозоидов у 85% больных в среднем по группе на 13% в абсолютных значениях. При MAR-IgG более 50%, несмотря на отсутствие *S. trachomatis* в мазках у всех пациентов в первый месяц после терапии и этиологического излечения, почти в 70% случаев через 2 месяца,

доля IgG-положительных сперматозоидов в этой группе мужчин не претерпела существенных изменений. Только у 20% мужчин наблюдалась позитивная динамика АСАТ.

В целом есть основания считать, что в большинстве случаев нормализация кровообращения, отсутствие ИРТ, восстановление проходимости (когда это удается сделать), устранение производственных вредностей не обеспечивают исчезновения АСАТ, когда их продукция началась. Данные факторы часто играют роль триггера, запуская при наличии генетической и иммунологической предрасположенности каскад аутоиммунных реакций. Поэтому на втором этапе обычно требуется применение дополнительных лечебных мероприятий: фармакотерапии, специальных отмывок с последующим внутриматочным введением или ЭКО и ПЭ.

Патогенетическое лечение. Классической терапией больных заболеваниями, в патогенезе которых предполагается иммунологический механизм развития, по-прежнему остается использование глюкокортикостероидов (ГКС). За четыре десятилетия применения этих препаратов примерно равное число авторов сообщали о случаях успеха и неудач при применении различных препаратов ГКС. По нашему мнению, ГКС могут быть показаны только пациентам с хроническим простатитом 3А и АСАТ: азооспермией без каких-либо диагностированных инфекций.

Поскольку повреждение сперматозоидов в присутствии АСАТ связано с ОС сперматозоидов, можно использовать для лечения мужчин с иммунным бесплодием антиок-

сиданты. 3-Окси-6-метил-2-этил-пиридина гидрохлорид, рекомендуемый для лечения пациентов с воспалительными и дегенеративно-дистрофическими процессами в офтальмологии, оказался полезным при мужском иммунном бесплодии (наш патент на изобретение №2421220).

Обнадешивающие результаты получены нами при использовании ферментов. Было показано, что почти у всех больных, получающих комплекс протеолитических ферментов (панкреатин, трипсин, химотрипсин, бромелайн, папаин) в суммарной суточной дозе 35–90 мг/кг уменьшалась вязкость спермы, у 3/4 мужчин улучшалась подвижность сперматозоидов, у 2/3 возросла их концентрация. Снижение числа АСАТ-положительных сперматозоидов произошло у 80% мужчин в среднем на 20–30% (Патент РФ №2149021). Коллеги недавно предложили использовать для этих целей конъюгат протеолитического фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем группы производных N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина: по их данным, это также способствует уменьшению числа АСАТ-положительных сперматозоидов. Протеолитические ферменты можно сочетать с антиоксидантами, рибоксином и другими препаратами, что повышает эффективность лечения.

Другим направлением в консервативном лечении мужчин с иммунным бесплодием следует считать применение продуктов фетоплацентарного происхождения. Известно, что ряд белков, в значительном количестве вырабатываемых плодом и плацентой в период беременности, таких как Fas-лиганд (CD95),

α-фетопроtein, α2-микроглобулин фертильности и др., обеспечивают иммуносупрессию, необходимую для сохранения и нормального протекания беременности. Применение фетоплацентарных комплексов у мужчин с иммунным бесплодием позволило на 27–95% снизить уровни АСАТ, включая IgA, который не реагирует на лекарственную терапию, улучшить качество спермы, в каждом четвертом случае у их жен наступала беременность (Патент на изобретение №2155596).

Симптоматическое лечение. Симптоматическим методом следует считать применение ВРТ в форме ИКСИ. Данный метод позволяет доставлять сперматозоиды, часто неспособные самостоятельно оплодотворять, непосредственно в яйцеклетку. По данным мета-анализа A. Zini и соавт. (2011), доля наступивших после ИКСИ беременностей от пациентов с иммунным бесплодием статистически не отличается от таковой у пациентов с аналогичной спермограммой без АСАТ, но данные по родам не приводятся.

Следует помнить, что различные способы лечения не исключают друг друга. Лекарственную терапию следует сочетать с внутриматочной инсеминацией, эффективность которой может быть повышена с помощью новых методов подготовки спермы. В наиболее сложных случаях, когда имеется посттравматическая атрофия яичек, концентрация сперматозоидов меньше 5 млн/мл, уровни гонадотропинов в 1,5 раза выше нормы или когда присутствуют дополнительные факторы бесплодия, следует рассматривать возможности ЭКО и ПЭ (ИКСИ) с самого начала.



X МОСКОВСКАЯ УРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА



Департамент здравоохранения
города Москвы

23 АПРЕЛЯ 2020
онлайн-формат

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ

- > андрология
- > мужское бесплодие
- > эректильная дисфункция
- > онкоурология
- > лазерная хирургия в урологии
- > инфекции мочевой системы

По вопросам участия обращаться:
+7 (495) 646-01-55
uroschool@ctogroup.ru
urostandart.moscow



Европейская Ассоциация Урологов



Российское общество урологов

ПРОВОКАЦИОННЫЙ ХАРАКТЕР



ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ И ДРУЗЬЯ,
ДАМЫ И ГОСПОДА!

Российское общество по эндоурологии
и новым технологиям (РОЭНТ)

При поддержке:
Российского общества урологов (РОУ)
МОО «Мужское и репродуктивное здоровье»
Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова
Кафедры урологии и андрологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Приглашает Вас принять участие в

VII Российском конгрессе
по эндоурологии и новым технологиям
с международным участием

который состоится в Москве 22–24 октября 2020 года,
пройдет в гостинице «Президент-Отель» по адресу:
г. Москва, ул. Б. Якиманка, 24

В работе конгресса примут участие ведущие урологи и специалисты
смежных специальностей России, стран СНГ, Европы и Америки.

Обращаем Ваше внимание, что прием тезисов
осуществляется до 01.07.2020 года
по e-mail: dergakov@mail.ru, hammerwise@gmail.com

Координаты оргкомитета: Лалабекова Марина Валерьевна,
тел. +7 (925) 941-09-65, e-mail: marina.lal@mail.ru
Технический организатор: ООО «Научно-методический организационный медицинский центр»
Информационная поддержка: газета «Московский уролог» www.rusmh.org/gazeta-urolog
Официальный сайт: www.endourolrus.org www.uroweb.ru

Персонафицированный подход к терапии симптомов нижних мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является самым распространенным заболеванием у мужчин старшего возраста. Так, у мужчин старше 50 лет распространенность ДГПЖ составляет 30–40%, при этом есть прямая зависимость с возрастом пациента: у мужчин 80 лет распространенность ДГПЖ достигает 80%. ДГПЖ входит в число заболеваний, которые оказывают наиболее значимое влияние на состояние здоровья и качество жизни мужчин пожилого и старческого возраста.

Д.М. Камалов, А.С. Тивтикян
МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова,
кафедра урологии и андрологии факультета
фундаментальной медицины МГУ
им. М.В. Ломоносова

Наиболее часто ДГПЖ проявляется симптомами нарушения функций нижних мочевыводящих путей (СНМП). Полиморфизм клинической картины «сбивает с толку» как пациента, так и врача. Основными СНМП являются затрудненное (обструктивное) мочеиспускание, ноктурия, поллакиурия, urgency мочеиспускания и недержание мочи, которые могут сочетаться друг с другом. Следует отметить, что именно беспокоящие симптомы, а не наличие ДГПЖ, приводят мужчину к урологу. В исследовании EpiLUTS отмечено, что беспокоящие пациента расстройства мочеиспускания оказывают негативное влияние на его активность, работоспособность, социальные, семейные взаимоотношения, качество сна. Все это ведет к развитию депрессивного состояния, усугубляющего течение болезни по типу порочного круга.

На сегодняшний день появилось более четкое понимание механизмов развития СНМП. Прогрессирующее течение ДГПЖ может также ухудшить функциональное состояние мочевого пузыря (МП), вызывая его гиперактивность.

Для постановки правильного диагноза необходимо использовать весь арсенал имеющихся диагностических средств. Современная диагностика ДГПЖ/СНМП требует использования расширенной ультразвуковой диагностики, включающей трансректальное исследование предстательной железы (ПЖ) и урофлоуметрию. Кроме того, необходимо ультразвуковое исследование МП с целью оценки толщины его стенок, кровотока, а также определение уровня остаточной мочи после микции. Необходимо также исключение инфекционно-воспалительных заболеваний ПЖ, мочевыводящих путей, в т.ч. уретры.

Однако одним из наиболее точных методов диагностики ДГПЖ является динамическая фиброуретроскопия, которая в значительной степени расширяет диапазон исследуемых параметров. Благодаря фиброцистоскопии можно достоверно исключить рубцовый процесс в нижних мочевыводящих путях, а также определить анатомо-функциональное состояние шейки МП.

Становится ясно, что не только гиперплазия ПЖ, но и гиперактивность МП вносят равный вклад в развитие и прогрессирующее течение СНМП. Чтобы адекватно

подобрать лечение, следует отчетливо понимать анатомию нижних мочевыводящих путей, физиологию и патофизиологию мочеиспускания.

МП имеет 3 типа иннервации: симпатическую, парасимпатическую, соматическую – произвольное мочеиспускание. Симпатическая иннервация характеризуется действием гипогастрального нерва (воздействие норадреналином на α_1 - и β_3 -адренорецепторы), что вызывает расслабление детрузора МП и сокращение его шейки.

Парасимпатическая иннервация представлена тазовым нервом (действие ацетилхолина на М-холинорецепторы), что вызывает сокращение детрузора МП и расслабляя внутренний сфинктер (см. рисунок).

Фармакотерапия пациентов с расстройствами мочеиспускания (СНМП) может проводиться вместе с терапией ДГПЖ. Следует обратить внимание на рекомендации Европейского общества урологов, где указано, что перед назначением терапии нужно иметь полное представление о размерах ПЖ, уровне простатического специфического антигена, объеме остаточной мочи. При этом Европейское общество урологов всецело поддерживает комбинированный подход к терапии пациентов с СНМП (уровень рекомендаций высокий).

СНМП можно разделить на 3 основные категории: симптомы накопления, проявляющиеся учащенным мочеиспусканием, ноктурией, urgency, недержанием мочи; симптомы опорожнения, проявляющиеся напряжением при мочеиспускании, слабой и прерывистой струей при мочеиспускании, расщеплением струи мочи; постмикционный дриблинг. Отдельно выделяются симптомы после мочеиспускания, выражающиеся ощущением неполного опорожнения МП, а также постмикционным дриблигом.

Таким образом, возвращаясь к физиологии мочеиспускания, можно сделать четкий вывод: симпатическая нервная система в большей мере оказывает влияние на симптомы опорожнения, а парасимпатическая нервная система в большей степени – на симптомы накопления.

По данным EpiLUTS, 49% мужчин имеют как симптомы опорожнения, так и симптомы накопления. Долгосрочное открытое исследование 2017 г. о лечении солифенцином пациентов с гиперактивным МП (ГМП) с оценкой соблюдения терапии выявило, что солифенацин (Везикар) предпочли 91% пациентов через 12 недель. При этом уменьшение частоты эпизодов urgency (императивных позывов на мочеиспускание) отметили 89% пациентов через 52 недели приема препарата.

В работе A. Tubago и соавт. оценивались результаты рандомизированного исследования мирабегрона (Бетмига) у пациентов с ГМП (фаза 3). Было выявлено, что по сравнению с плацебо в группах пациентов, принимавших 50 и 100 мг мирабегрона, наблюдалось статистически достоверное снижение от исходного уровня частоты эпизодов учащенного мочеиспускания (поллакиурии) и эпизодов недержания мочи.

По данным множества исследований, комбинация препаратов положительно влияет на терапию пациентов с СНМП. В исследовании BESIDE оценивали эффективность и безопасность дополнительной терапии мирабегроном у пациентов с ГМП и недостаточным ответом на начальную 4-недельную монотерапию солифенацином. Выводом данной работы стало то, что комбинация мирабегрона и солифенацина достоверно снижает число эпизодов недержания мочи по сравнению с монотерапией солифенацином.

Важная проблема, которая до сих пор не решена в урологическом сообществе – это ведение пациентов, перенесших оперативные вмешательства на нижних мочевыводящих путях. Это могут быть как открытые, так и эндоскопические операции с применением электрической либо лазерной энергии. Зачастую у пациентов после операции по поводу ДГПЖ, СНМП сохраняются. Это связано в т.ч. с изменениями стенки МП, декомпенсацией детрузора. Лечение М-холинолитиками, α -адреноблокаторами в монотерапии либо в комбинации последних дает положительный результат.

При наличии такого широкого арсенала фармакотерапии пациентов с СНМП иногда необходимо обращаться к алгоритмам выбора препарата (алгоритмы представлены в ежегодных руководствах Европейского общества урологов). Необходимо отметить, что появилось бесплатное мобильное приложение «Уран», позволяющее выбрать наиболее правильное лечение, опираясь на алгоритмы симптомов. Кроме того, в данном приложении есть возможность задать вопрос ведущим экспертам урологического сообщества практически в реальном времени. Особенно это приложение может быть интересно молодым урологом, практикующим в амбулаторном звене здравоохранения, на долю которого приходится основное число пациентов с данным патологическим состоянием.

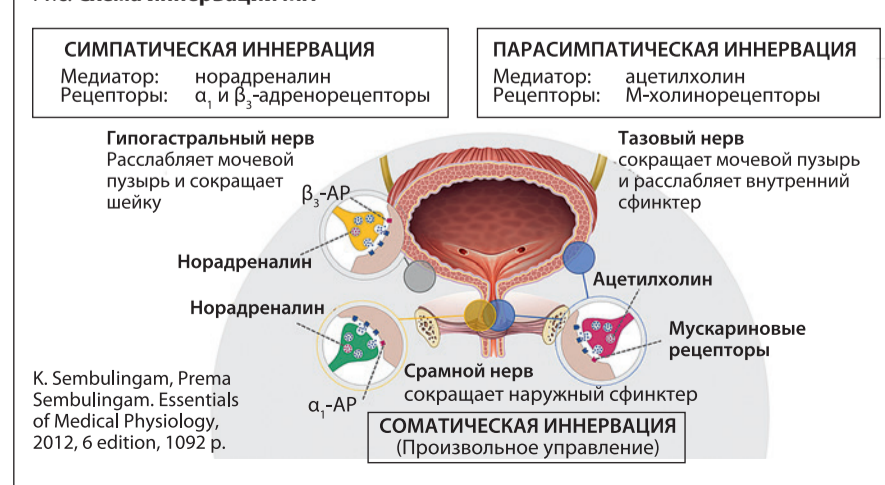
Необходимо точно понимать, что действие препаратов Везикар, Бетмига на СНМП не является лечением ДГПЖ, однако их эффективность в отношении «раздражающих» симптомов неопределима. Комбинация этих препаратов с ингибиторами 5 α -редуктазы может явиться эффективным лечением пациентов с ДГПЖ/СНМП, особенно при объеме ПЖ до 80 см³, а также у пациентов, неспособных перенести оперативное вмешательство.

Важная проблема, которая до сих пор не решена в урологическом сообществе – это ведение пациентов, перенесших оперативные вмешательства на нижних мочевыводящих путях. Это могут быть как открытые, так и эндоскопические операции с применением электрической либо лазерной энергии. Зачастую у пациентов после операции по поводу ДГПЖ, СНМП сохраняются. Это связано в т.ч. с изменениями стенки МП, декомпенсацией детрузора. Лечение М-холинолитиками, α -адреноблокаторами в монотерапии либо в комбинации последних дает положительный результат.

При наличии такого широкого арсенала фармакотерапии пациентов с СНМП иногда необходимо обращаться к алгоритмам выбора препарата (алгоритмы представлены в ежегодных руководствах Европейского общества урологов). Необходимо отметить, что появилось бесплатное мобильное приложение «Уран», позволяющее выбрать наиболее правильное лечение, опираясь на алгоритмы симптомов. Кроме того, в данном приложении есть возможность задать вопрос ведущим экспертам урологического сообщества практически в реальном времени. Особенно это приложение может быть интересно молодым урологом, практикующим в амбулаторном звене здравоохранения, на долю которого приходится основное число пациентов с данным патологическим состоянием.

При наличии такого широкого арсенала фармакотерапии пациентов с СНМП иногда необходимо обращаться к алгоритмам выбора препарата (алгоритмы представлены в ежегодных руководствах Европейского общества урологов). Необходимо отметить, что появилось бесплатное мобильное приложение «Уран», позволяющее выбрать наиболее правильное лечение, опираясь на алгоритмы симптомов. Кроме того, в данном приложении есть возможность задать вопрос ведущим экспертам урологического сообщества практически в реальном времени. Особенно это приложение может быть интересно молодым урологом, практикующим в амбулаторном звене здравоохранения, на долю которого приходится основное число пациентов с данным патологическим состоянием.

Рис. Схема иннервации МП



Коммуникативные навыки: зачем они нужны врачу и как их использовать?

Очень часто на прием к урологу приходят мужчины с «готовым диагнозом», поставленным отнюдь не врачом, а либо с помощью интернета и СМИ, либо после консультации с другом, «практикующим» на популярном пациентском форуме. Не удивительно, что в современном информационном пространстве, содержащем огромное количество «мусора», почти не остается надежды на получение правильной профессиональной информации и уж тем более ее грамотной интерпретации. Разумеется, такие условия требуют от врача совсем иной модели общения с пациентом, основанной не просто на умении быть убедительным, а на способности превратить больного из спорящего соперника в понимающего единомышленника. Чтобы после амбулаторного приема тот вышел из кабинета не «сомневающимся пессимистом с рецептом», а пациентом, оптимистично настроенным и приверженным лечению по конкретно разработанной схеме. Для достижения таких целей врачу необходимо быть не только экспертом в своей профессиональной области, но и владеть навыками коммуникативного общения. Что представляют собой эти навыки и где их освоить, рассказывает специалист в области межличностных коммуникаций, лидерства и управления, бизнес-тренер, психолог, врач-микробиолог **Инга Габедова**.



– Инга, насколько изменилась модель общения врача и пациента за последние 10 лет?

– Раньше эта модель была патерналистской: когда врач констатировал диагноз и определял схему лечения в диктаторской манере, а пациент полностью доверял доктору и был максимально привержен терапии. Сегодняшняя модель общения стала более приближена к партнерской. И она предусматривает не просто диалог, а еще и способность врача развеять убеждения пациента по поводу «интернет-диагноза», и умение вселить веру в свои профессиональные способности и в возможности современной медицины. И, конечно, стремление сделать больного приверженным назначенной терапии. Естественно, провести осмотр, поставить диагноз, оформить всю документацию в программе единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС), убедить или переубедить пациента в течение ограниченного времени приема и при этом профессионально не «выгореть», довольно сложно. Но все же возможно.

– Существует ли некий алгоритм, который мог бы использовать для эффективной работы на приеме каждый врач?

– Я бы не назвала это «алгоритмом», поскольку такие определения подразумевают использование жестких рамок и схем. Безусловно, определенные психологические приемы коммуникации врачу знать необходимо, и к ним всегда прилагается жизненный

опыт и профессиональная интуиция. Поэтому у каждого специалиста должны складываться собственные секреты построения диалога с пациентом. Однако как показывает практика, наряду с достаточным профессиональным опытом у современных российских урологов существуют серьезные проблемы в умении убеждать и настраивать больного на доверительное общение. Именно этому, а также умению профилировать и разрешать конфликтные ситуации мы с коллегами учим врачей на практических семинарах в Московской Бизнес-академии тренинга MedEthicsPRO.

– Расскажите, пожалуйста, подробнее, ответы на какие вопросы может получить российский врач, посетивший такой тренинг?

К примеру, врач, посетивший тренинг по убедительной аргументации, сможет в течение короткого приема настроить пациента на то, что он является «именно его доктором», т.е. врачом, которого следует слушать и которому можно доверять. А если учесть, что в кабинете врача-уролога существует особая атмосфера доверия, связанная с деликатными и интимными моментами, то расположить к себе пациента особенно важно. Поэтому для уролога очень актуальным является ответ на вопрос: как помочь мужчине (и особенно пожилому, живущему в отдаленном регионе или просто консервативно настроенному) открыться, откровенно ответить на вопросы международной системы суммарной оценки заболеваний предстательной железы (IPSS – International Prostate Symptom Score) или просто рассказать о проблемах, связанных, к примеру с эректильной дисфункцией или осуществлением полового акта?

Если у уролога не получается выстроить подобный диалог и получить ответы на интимные вопросы, этому вполне можно научиться на наших тренингах. Ведь каждому специалисту понятно, насколько важно получить полную информацию от пациента и насколько постановка верного диагноза от нее зависит. И здесь надо не просто дать мужчине в руки ручку и опросник, а подвести его к необходимости дать максимально честные ответы. В такой ситуации пациент должен понимать, что доктор задает интимные вопросы не из праздного любопытства, а исключительно с целью постановки верного диагноза и назначения

правильного лечения. При этом можно буквально в двух фразах объяснить мужчине, что, к примеру проблема эректильной дисфункции напрямую связана с сердечно-сосудистыми рисками.

– Инга, давайте приведем конкретный пример: сколько аргументов потребуется в беседе с пациентом, чтобы убедить его в необходимости применить именно этот препарат?

– Достаточно трех аргументов, однако они должны быть расположены в определенном порядке: самый сильный аргумент следует высказать последним, а самый незначительный поставить на второе место. К примеру: «Я рекомендую терапию именно этим препаратом. Потому что, во-первых, он максимально безопасен, во-вторых, это лекарство удобно в применении (вы можете принимать его всего один раз в сутки), а самое главное – потому что препарат очень эффективен и вы отметите положительную динамику симптомов заболевания уже после недели лечения». Это одна из многих техник убеждения, отличающаяся своей простотой, удобством и эффективностью. Более того, когда врач применяет такую технику постоянно, она входит в его обиход, и в результате способность убеждать укрепляется с каждым днем.

– А если рассмотреть другой пример общения с пациентом, который опоздал на прием: как можно быстро убедить этого больного в том, что самым удобным для него вариантом является запись на другой день? Ведь в большинстве случаев такой пациент будет настаивать, чтобы его приняли либо в перерыве, либо немного позже. Но для врача при плотном графике работы сделать это почти невозможно. Какие аргументы помогут?

– Опоздавший пациент обычно эмоционален, и поэтому первая задача врача – назвать больного по имени и с пониманием «присоединиться» к его состоянию: «Да, Иван Иванович, я Вас прекрасно понимаю, потому что и сам часто стою в «пробках», да и любой из нас может оказаться в такой ситуации». Затем следует сразу перейти к т.н. альтернативной технике: «У нас с Вами есть два варианта»

(для большей убедительности доктор может показать «два» жестом на пальцах). В первом варианте следует обозначить схему, которая неудобна ни для врача, ни для пациента: «Мой график очень плотный, и вероятность того, что я смогу Вас принять, минимальна. В 15.00 мой прием заканчивается, и здесь будет принимать уже другой доктор. Если Вы согласны подождать, конечно, попробуйте, однако не знаю, насколько у нас с Вами сегодня это получится». Произнести фразу «У нас с Вами» тоже очень важно, ведь она является «объединяющей техникой», с помощью которой врач показывает, что у него с пациентом общие интересы. Второй вариант, предлагаемый врачом, должен быть удобен для обоих: «У меня есть одно «окно» на 5-е число, и я Вас попрошу не опаздывать. Тогда мы с Вами проведем полноценный прием. Какой вариант Вам удобнее?».

Вероятность того, что пациент выберет второй вариант, значительно возрастает, если пользоваться именно такой техникой, а не просто констатировать и без того раздраженному пациенту: «Вы опоздали, приходите 5-го числа». Как видите, одно и то же можно донести до человека совершенно по-разному.

– Инга, Ваши тренинги проходят только в Москве?

– Пройти обучение можно в самых разных регионах России, в т.ч. в рамках профессиональных медицинских конференций. В частности, я планирую провести один из обучающих семинаров на XVI конгрессе «Мужское здоровье», который состоится в Сочи. Заранее жду вопросы от всех, с кем предстоит встреча. А тот, кто не планирует посетить конгресс или будет смотреть его в on-line режиме, всегда может получить информацию либо на сайте компании <https://medethicspro.ru>, либо по указанным на нем телефонам. Также я даю много контента и полезной информации на своей страничке в Инстаграмме [inga_coach](https://www.instagram.com/inga_coach).

Буду рада общению с врачами-урологами и в нашей Московской Бизнес-академии тренинга MedEthicsPRO. За 15 лет работы наши обучающие мероприятия посетили уже 23 тысячи участников более чем из 45 городов. Надеюсь, с нашей помощью врачи-урологи достигнут доверительных отношений со своими пациентами и придут к максимальной эффективности в своей работе. ■

Осложненные инфекционно-воспалительные заболевания мочевой системы

Выступая на XIV Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии-2020», д.м.н., уролог, детский уролог-андролог, профессор клиники Гиссенского университета им. Юстуса Либиха **Флориан Вагенленнер (Florian Wagenlehner)** рассказал о возможностях современной диагностики и терапии пиелонефрита.



Он сообщил, что диагноз пиелонефрита современными урологами ставится достаточно легко с помощью известных большинству специалистов диагностических методов. Далее профессор Ф. Вагенленнер отметил, что в патофизиологии осложненных инфекционно-воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей (оИМП) существует огромное пространство для исследований, которые необходимо иметь в виду урологам. В качестве примера докладчик познакомил коллег с одним из исследований, в котором изучалась патофизиология цистита. «В этой работе было показано, что после четырех часов с момента появления инфекции в организме пациента возникает тромбоз, вызываемый особым механизмом защиты. И когда в такой ситуации в качестве антикоагулянта применялся гепарин, то кровяные сгустки разрушались, в результате чего резко увеличивалась статистика смертности среди пациентов», – пояснил он.

«Благодаря системе ORENUC (система стратификации факторов риска развития ИМП на несколько категорий), анализирующей факторы риска у пациентов с ИМП, мы знаем, что результаты лечения у пациентов, чьи факторы риска установлены вне мочеполовой системы (новорожденные, недоношенные дети, мужской пол, беременность, плохо контролируемый сахарный диабет, клинически значимая иммуносупрессия), отличаются от результатов лечения больных, чьи факторы риска связаны с нефропатией и вероятностью более тяжелого исхода (клинически значимая почечная недостаточность, поликистозная нефропатия, интерстициальный нефрит, например из-за анальгетиков) или от результатов терапии пациентов с факторами риска из-за осложнений

после обструкции мочеточника», – сообщил докладчик.

Профессор Ф. Вагенленнер отметил, что он и его коллеги также принимают к сведению различные данные исследований глобальной распространенности урологических инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: «В исследовании, проводимом на протяжении 15 лет (с 2003 по 2018 г.) были проанализированы клинические истории 27 230 пациентов из 26 стран. В этой работе было показано, что все патогены были достаточно предсказуемы и конкретны, поскольку при анализе бактериального спектра оИМП и его сопоставлении с неврологическими инфекциями можно было отметить определенные пересечения фактов. В частности, в самых разных географических регионах можно наблюдать энтерококк и синегнойную палочку, что является следствием попадания в организм человека инородного тела. Но есть и специфические моменты, характерные именно для оИМП, которые приводят к осложненному пиелонефриту и тяжелому уросепсису. Кроме того, за последние 10 лет наблюдается увели-

чение частоты уросепсиса у урологических пациентов, и особенно – у пожилых. При этом особое внимание следует обратить на устойчивый к антибиотикам уросепсис, поскольку такая ситуация связана с проблемой резистентности его возбудителей к антибактериальным препаратам, которая в связи с этим становится крайне острой, а эмпирическая терапия у таких пациентов наиболее сложна и требует разработки индивидуальных стратегий».

Учитывая все вышесказанное, докладчик сообщил, что для современной терапии больных оИМП/пиелонефритом урологам необходимы антибиотики «новой волны». Среди препаратов, которые уже вышли на фармацевтический рынок, профессор Ф. Вагенленнер сделал особый акцент на исследование по применению меропе-

ниме/ваборбактама и фосфомицина. Так, в исследовании TANGO I был проведен анализ терапии пациентов с острым осложненным пиелонефритом комбинацией меропенема с ваборбактамом по сравнению с терапией пиперациллином/тазобактамом. «Обратите внимание на конечную точку этого исследования (сочетание симптомов и микробиологических результатов), – подчеркнул докладчик. – Здесь можно наблюдать иногда даже более высокую эффективность первой комбинации по сравнению со второй. Другими словами, мы можем целевым образом работать с устойчивыми карбапенем-резистентными бактериями».

Далее профессор Ф. Вагенленнер остановился на характеристике второго препарата – цефидерокола, который уже вышел на европейские фармацевтические рынки. «Это синтетический препарат, в котором боковая цепь C-3² увеличивает проницаемость наружных мембран грамотрицательных бактерий, обеспечивает низкую аффинность к β-лактамазам, а боковая цепь C-7³ повышает устойчивость против β-лактамаз. Катехиновый фрагмент обе-

ющим ферментам (АГМФ), которые похожи на β-лактамазы тем, что они способны также разрушать аминокликозиды. В одном из исследований, приведенных профессором Ф. Вагенленнером, было показано, что у пациентов с септическими инфекциями, вентилятор-ассоциированной пневмонией и внутрибольничной пневмонией, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями, терапия плазомицином давала гораздо лучшие результаты совокупной вероятности выживания, чем у пациентов, которые находились на сочетанной терапии колистином с меропенемом или на лечении тигециклином».

В другом исследовании, упомянутом докладчиком, был проведен анализ внутривенного лечения фосфомицином по сравнению с терапией пиперациллином/тазобактамом у пациентов с оИМП или пиелонефритом. «При этом фосфомицин не показал более низкой эффективности, чем пиперациллин/тазобактам, а иногда его эффективность была и выше, – сказал профессор Ф. Вагенленнер. – В некоторых случаях в данном исследовании мы клонировали бактерии, убеждаясь в том, что кишечные палочки являются аналогичными тем, которые вызывали инфекционный процесс вначале».

В заключение своего доклада Флориан Вагенленнер привел рекомендации Европейской урологической ассоциации, которые включают вышеупомянутые им антибактериальные препараты, уже появившиеся на европейском фармацевтическом рынке. «Если же говорить о тяжелом уросепсисе и осложненных формах пиелонефрита, то фторхинолоны уже не рекомендуются для лечения пациентов с такими тяжелыми инфекциями, поскольку резистентность микроорганизмов к этим препаратам очень высока. Кроме того, я не уверен, что тазобактам следует использовать у пациентов с тяжелым уросепсисом в дозировке 1,5 мг 3 раза в сутки, сейчас более актуальной является дозировка 2,5 мг, которая хорошо переносится. Надеюсь, что в случае с тяжелым уросепсисом будет использоваться та же дозировка, как в случае цефтазидим/авибактам (2,5 мг), поскольку при этом охватывается более широкий спектр бактерий, устойчивых к карбапенемазам. Кстати, в связи с этим можно было бы пересмотреть и использование аминокликозидов, ведь исследования показывают, что монотерапия аминокликозидами эффективна при инфекционно-воспалительных заболеваниях мочевой системы, и особенно в сочетании с ингибиторами карбапенемаз и β-лактамаз», – резюмировал докладчик.

<<...>>

Для современной терапии больных осложненными инфекционно-воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей/пиелонефритом урологам необходимы антибиотики «новой волны»

спечивает дополнительную устойчивость к β-лактамазам и связывается со свободным железом. Цефидерокол хелатирует внеклеточное железо, хелатный комплекс активно транспортируется в периплазму рецепторами наружных мембран. Оказавшись в периплазме, цефидерокол диссоциирует с образованием ионов железа. Как и другие β-лактамы антибиотики, цефидерокол также проникает в периплазму посредством диффузии через порыны. Оказавшись внутри периплазмы, препарат связывает и ингибирует пенициллин-связывающие белки (ПСБ)», – объяснил докладчик.

Третий антибиотик плазомицин, о котором рассказал Флориан Вагенленнер, относится к типу аминокликозидов. Он устойчив к аминокликозидмодифициру-

Клинические рекомендации-2020 по фармакотерапии: что нового?

XIV Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии-2020» в этом году прошла 6–7 февраля в Центральном доме ученых. На этом форуме с участием ведущих отечественных и зарубежных ученых было представлено немало урологических «премьер», среди которых прозвучали лекции о новых антибиотиках, мнения по поводу обоснования запрета на применение фторхинолонов, новом руководстве IDSA-2019 по бессимптомной бактериурии. И, конечно, здесь были прокомментированы новшества, вошедшие в Федеральные клинические рекомендации по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов-2020.

Форум «Рациональная фармакотерапия» приближает нас к созданию персонализированной медицины

Конференция открылась приветствиями председателей: директора НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН, главного специалиста МЗ РФ по репродуктивному здоровью **Олега Ивановича Аполихина**, председателя Российского общества урологов, д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН **Юрия Геннадьевича Аляева**, заведующего кафедрой урологии и андрологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, д.м.н., профессора, академика РАН, президента Российского общества «Мужское здоровье» **Армаиса Альбертовича Камалова**, исполнительного директора Российского общества урологов, д.м.н., профессора **Магомеда Алхазуровича Газимиева**. Участникам конференции также были переданы наилучшие пожелания от имени генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» МЗ РФ, д.м.н., профессора, академика РАН, главного внештатного онколога МЗ РФ **Андрея Дмитриевича Каприна**. В частности, профессор А.А. Камалов подчеркнул: «Очевидно, что медициной будущего является медицина без скальпеля. Ведь если посмотреть на урологию в целом, то те заболевания, которые еще вчера разрешались исключительно оперативными методами, сегодня можно успешно лечить с помощью фармакотерапии. Это касается множества мужских проблем, в т.ч. и заболеваний предстательной железы. Поэтому ответы на вопросы о том, кому, где, когда и что назначать, приближают нас к созданию персонализированной медицины. Однако поиск комбинаций лекарственных препаратов для лечения коморбидного пациента – это не только урологическая задача, но и возможность объединения целого сообщества врачей. Не случайно во главу угла работы каждого специалиста сегодня поставлена безопасность применения лекарственных средств, о которой мы много говорим на таких конференциях».

Пришло время смены парадигмы назначения антибиотиков

Федеральные клинические рекомендации (ФКР) по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов-2020 участникам форума представила заведующая отделением НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ



«НМИЦ радиологии» МЗ РФ, председатель Московского общества урологов, председатель МОО «Рациональная фармакотерапия в урологии», член правления Европейской секции инфекций в урологии Европейской урологической ассоциации, д.м.н., профессор **Тамара Сергеевна Перепанова**. Она отметила, что за последние 3 года в ФКР произошло очень много изменений, большинство из которых касаются лечения пациентов рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей (ИМП) и бессимптомной бактериурией. «Поскольку сегодня мы живем в эру антибиотикорезистентности, пришло время смены парадигмы назначения антибактериальных средств (АБ) и применения новых знаний о патогенезе ИМП (особенно неосложненной мочевой инфекции) и микроорганизмах, а также накопления данных о побочных эффектах АБ. Разумеется, мы не можем слепо следовать международным рекомендациям, потому что список возбудителей и резистентность их к АБ в каждой стране разный. И, кроме того, в каждой из стран зарегистрированы разные антибиотики для применения, при этом некоторые из АБ, рекомендованных Европейской ассоциацией урологов, не прошли регистрацию в России».

Также Тамара Сергеевна отметила, что наведение урологических больных повлияли и новые медицинские знания о местной воспалительной реакции слизистой оболочки мочевого пузыря, о факторах вирулентности уропатогенной кишечной палочки, о формировании внутриклеточных бактериальных сообществ, которые объясняют патогенез рецидивирующей инфекции (в частности, рецидивирующего цистита), о вариантах развития ответной реакции хозяина на микроорганизмы (когда нет необходимости лечить наличие бессимптомной бактериурии в условиях отсутствия реакции организма).

Профессор Т.С. Перепанова подчеркнула, что за прошедшие 7 лет картина возбудите-

лей ИМП практически не изменилась: как и прежде первое место среди них занимает *Escherichia coli*, затем «бремя популярности» разделяют *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*. Однако проблема заключается не в самих возбудителях, а в резистентных штаммах этих микроорганизмов. Поэтому, помимо рационализации применения АБ, основным призывом сегодняшнего времени является сдерживание антимикробной резистентности, которая является одной из основных угроз здоровью населения. По мнению британского экономиста Д. Нила, если не замедлить ее возрастание, ущерб мировому валовому внутреннему продукту к 2050 г. составит 8%, т.е. 210 трлн долларов.

Докладчик напомнила, что еще в 2017 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала список самых опасных бактерий, против которых скоро перестанут действовать АБ. Из этого списка понятно, что основной проблемой в урологии является инфекция, возникающая в результате действия микроорганизмов, продуцирующих выработку β-лактамаз расширенного спектра действия.

Фторхинолоны исключены из Клинических рекомендаций-2020

«В то же время необходимо понимать, что антимикробная резистентность является неизбежным эволюционным исходом, при котором все микроорганизмы развивают генетические мутации, чтобы избежать летального селективного давления со стороны АБ. Поэтому основной стратегией борьбы с ними является ограничение применения АБ, провоцирующих селекцию резистентных штаммов. Известен т.н. коллатеральный эффект, получаемый от проблемной группы хинолонов/фторхинолонов (возрастание резистентности к АБ у кишечной палочки и микобактерий туберкулеза, суперинфекция – в результате резистентности у *Clostridium difficile*) и цефалоспоринов 3-го поколения (возрастание

резистентности к АБ у всей кишечной группы, суперинфекция – в результате резистентности у *C. difficile*). По данным 2018 г., нецелесообразное применение фторхинолонов как препаратов первой линии при неосложненных ИМП уже достигало 41%, поэтому FDA (Food and Drug Administration) еще 2 года назад потребовало обозначения у всех системных фторхинолонов опасности риска развития сильной гипогликемии и влияния на психическое здоровье. Отмечались также серьезные побочные эффекты этих препаратов: кардиотоксичность, диарея, рвота, повреждение сухожилий, суставов, мышц, нервов, отслойка сетчатки, аневризма аорты, нарушения центральной нервной системы (бессонница, возбуждение, усталость, судороги, конвульсии, психоз), инвалидизация, – сообщила профессор Т.С. Перепанова. – Все это стало причиной решения Комитета по оценке риска лекарственных средств Фармаконадзора Европейского медицинского агентства, принятого в марте 2019 г., в соответствии с которым запрещено применять фторхинолоны для терапии больных инфекциями, состояние которых может улучшиться без лечения (в первую очередь это касается цистита), для лечения больных небактериальными инфекциями (небактериальным хроническим простатитом), профилактики



Проф. Т.С. Перепанова

рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей (ИНМП), лечения больных инфекциями слабо или средне выраженной степени тяжести, пока другие антибиотики, рекомендованные для лечения этого заболевания, не были использованы».

Однако, как отметила докладчик, фторхинолоны все же остаются в арсенале урологов из-за их уникальной фармакокинетики, а именно: способности накапливаться

в тканях, высокой бактерицидной активности, большого объема распределения, высокой биодоступности. Поэтому фторхинолоны применяются для лечения пациентов с неосложненным пиелонефритом, осложненной ИМП, инфекциями гениталий, бактериальным простатитом. Не рекомендованы препараты этой группы для лечения больных неосложненной ИМП (острой и рецидивирующей) и для антимикробной профилактики.

«В результате из ФКР 2019 г. фторхинолоны были исключены. И уже в Рекомендациях 2020 г. для лечения пациентов с острым бактериальным циститом терапией выбора стали фосфомицина трометамол (внутри 3 г однократно), фуразидин внутри (100 мг 3 раза в сутки в течение 5–7 дней), нитрофурантоин (внутри 100 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней). В качестве альтернативной терапии у данных пациентов предлагается цефиксим (внутри 400 мг/сут, 5 дней) или нифурател (200–400 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней). У пациентов с рецидивирующей ИМП не рекомендовано длительное лечение антибиотиками в субингибирующих дозах. Что касается лечения пациентов с обострениями ИМП полными курсовыми дозами, то его рекомендовано проводить по следующим схемам: фосфомицина трометамол (3 г – одна доза каждые 10 дней в течение 3 месяцев) или фуразидин (по 100 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней), нитрофурантоин (500 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней), нифурател (400 мг до или сразу после полового акта при посткоитальном цистите). В зависимости от результатов бактериологического исследования возможно применение цефалоспоринов (цефиксим внутри 400 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней). Причем данная схема должна применяться только в том случае, если меры неантимикробной профилактики неэффективны», – объяснила профессор Т.С. Перепанова.

Асимптоматическая бактериурия: нужны ли антибиотики?

«Бессимптомная бактериурия представляет собой новый и важный раздел, который был опубликован Guidelines IDSA в ФКР только в марте 2019 г., – сообщила докладчик. – И в первую очередь в нем поменялось определение асимптоматической (бессимптомной) бактериурии (АСБ). Теперь оно звучит так: АСБ — это наличие одного или более видов бактерий, растущих в моче с указанным количеством 10^5 КОЕ/мл и более, независимо от наличия пиурии, при отсутствии симптомов, присущих ИМП*».

АСБ встречается очень часто как у здоровых женщин, так и у пациенток с урологическими аномалиями в мочеполовых путях, нарушающих мочеиспускание. АСБ вносит большой вклад в нерациональное применение антибиотиков и способствует появлению антибиотикорезистентных микроорганизмов», – сказала докладчик. Также Тамара Сергеевна пояснила, почему не следует лечить пациентов с АСБ: «Потому что АСБ представляет собой комменсальную колонизацию слизистых оболочек мочевыводящих путей, которая способна

защищать от суперинфекции вирулентными уропатогенами. Лечение рекомендуется проводить только в случае доказанной пользы для больного, которая превышает риски селекции резистентными микроорганизмами. Скрининг и лечение АСБ нецелесообразны у женщин без факторов риска, пациенток с компенсированным сахарным диабетом, женщин в постменопаузе, пожилых, живущих в домах престарелых, пациентов с дисфункциональными нарушениями мочевого пузыря и после реконструктивных операций на нижних мочевыводящих путях (у пациентов с катетерами не следует лечить бактериурию, если нет признаков обострения инфекций), пациентов с трансплантацией почки (лечение бактериурии ведет к ухудшению функций трансплантата), пациентов до артропластики, пациентов с рецидивирующей ИМП. Остаются лишь две категории больных, у которых целесообразно проводить скрининг и лечение АСБ: это пациенты, ожидающие эндоурологических вмешательств с повреждением слизистой оболочки мочевыводящих путей и беременные женщины. Для терапии последних рекомендован фосфомицина трометамол (3 г – монодоза и/или через каждые 10 дней в течение 3 месяцев), цефиксим (400 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней). При выявленной чувствительности – амоксициллин/клавулановая кислота (625 мг через 12 часов от 3 до 5 дней), а также фитопрепарат, содержащий золототысячника траву, любистока корень, розмарина обыкновенного листья – по 2 драже 3 раза или по 50 капель 3 раза в сутки от 1 до 3 месяцев».

Далее докладчик рассказала о ведении больных, дренированных катетером по уретре, с АСБ: «Американское общество инфекционных болезней не рекомендует у пациентов с коротким периодом дренирования катетером (менее 30 дней) обследование и лечение АСБ, а у пациентов с длительным дренированием катетером не рекомендуется проводить скрининг и лечение АСБ. Также не рекомендуется лечение АСБ у пациентов с искусственными имплантатами или техническими устройствами (искусственным сфинктером мочевого пузыря, пенильными протезами и т.д.)». При этом Тамара Сергеевна отметила, что преимуществом России среди других стран мира в борьбе с бактериальными инфекциями является создание промышленного производства препаратов-бактериофагов, которые являются вирусами для бактерий. В составе каждого препарата-бактериофага содержится 8–10 рас вирулентных клонов бактериофагов с высокой специфичностью, не угнетающих нормальную флору. При этом бактериофаги строго специфичны.

Резюмируя сказанное, профессор Т.С. Перепанова назвала новые АБ, которые сегодня могут применяться при лечении пациентов с ИМП. «Уже зарегистрированы в России цефотаксим+сульбактам, цефепим+сульбактам, цефтолозан+тазобактам, цефтазидим+авибактам. Ожидают регистрации плазомицин, имипенем+ваборбактам, цефидерокол, финафлоксацин», – сообщила она.

* От редакции.

С данным определением АСБ, являющимся дословным переводом с английского языка, в русской транскрипции имеется логическая неточность. Она заключается в том, что пиурия является объективным (в отличие от субъективных симптомов, определяющих клиническую картину) симптомом ИМП. Поэтому состояние, когда у пациентов на фоне клинически значимой бактериурии имеется и пиурия, с научной точки зрения, нельзя обоснованно назвать асимптоматической (бессимптомной) бактериурией.

ДЛЯ РАННЕГО ОБЛЕГЧЕНИЯ ДИЗУРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ^{2,3}:

- Тамсулозин от Берлин-Хеми/А. Менарини
- Упаковки по 30 и 100 капсул = 30 или 100 дней непрерывной терапии
- 1 капсула в сутки²



1. Распоряжение Правительства РФ от 10.12.2018 N 2738-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2019 год». 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Профлосин® от 13.10.2016. 3. Akin Y. et al. // International Urology and Nephrology, 2013 Vol. 45, Issue 1, pp 45-51. 4. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 23.09.2019) (Электронный ресурс) – URL: <http://gifs.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения 24.09.2019).

Показания к применению: лечение дизурических расстройств при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тамсулозину, включающая лекарственно-индуцированный ангионевротический отек, или другим компонентам препарата; ортостатическая гипотензия (в том числе в анамнезе); тяжелая печеночная недостаточность; возраст до 18 лет (данные по эффективности и безопасности отсутствуют). **Способ применения:** внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки после завтрака или первого приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Капсулу нельзя делить на части или разламывать, так как это может повлиять на скорость высвобождения действующего вещества. Учитывая прогрессирующий характер заболевания, симптоматическая терапия может проводиться длительно. Длительность лечения определяет врач. **Побочное действие:** Возможные побочные эффекты при применении препарата приведены ниже по нисходящей частоте возникновения: часто (<1/10, ≥1/100), нечасто (<1/100, ≥1/1000), редко (<1/1000, ≥1/10000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту не представляется возможным), включая отдельные сообщения. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение; нечасто – головная боль; редко – обморочные состояния. Нарушения со стороны органа зрения: частота неизвестна: – нечеткость зрения, нарушения зрения. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – ощущение сердцебиения, ортостатическая гипотензия. Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и органов средостения: нечасто – ринит; частота неизвестна – эпистаксис (носовое кровотечение). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – запор, диарея, тошнота, рвота; частота неизвестна – сухость во рту. Нарушения со стороны репродуктивной системы: часто – нарушения эякуляции, ретроградная эякуляция, анэякуляция; очень редко – приапизм. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь, кожный зуд, крапивница; редко – ангионевротический отек; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона; частота неизвестна – многоформная эритема, эксфолиативный дерматит. Общие нарушения: нечасто – астения. В ходе пострегистрационных наблюдений были зарегистрированы случаи развития синдрома интраоперационной нестабильности радужной оболочки глаза (синдром узкого зрачка) при операции по поводу катаракты или глаукомы у пациентов, принимавших тамсулозин. Опыт постмаркетингового применения: в дополнение к перечисленным выше побочным эффектам на фоне применения тамсулозина были зарегистрированы отдельные случаи фибрилляции предсердий, нарушения ритма сердца, тахикардии и диспноэ. Поскольку данные спонтанные сообщения поступали после выхода препарата на рынок по всему миру, не представляется возможным с достаточной степенью надежности оценить частоту развития данных явлений и их связь с применением тамсулозина. **Условия отпуска из аптек:** Отпускают по рецепту.

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРОФЛОСИН® ОТ 13.10.2016.

Инъекции ботулинического токсина в сфинктер уретры у мужчин с травмой шейного отдела спинного мозга

Р.В. Салюков^{1,2}, Ю.Р. Салюкова³, А.Г. Мартов⁴

¹Кафедра эндоскопической урологии ФНМО МИ РУДН, Москва, Россия

²ОАО Реабилитационный центр для инвалидов «Преодоление», Москва, Россия

³ФГБУ РНЦРР МЗ РФ, Москва, Россия

⁴Кафедра урологии и андрологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Позвоночно-спинномозговая травма (ПСМТ) составляет всего 2% от общего числа травм опорно-двигательного аппарата, и ее распространенность в мире оценивается в 50 человек на 1 млн населения в год [1]. Наиболее часто травмируются мужчины молодого и социально активного возраста, при этом более 45% из них получают повреждения шейного отдела позвоночника и спинного мозга. Шейный уровень локализации ПСМТ определяет сочетание локомоторных нарушений нижних и верхних конечностей и расстройств функции тазовых органов у подавляющего числа пациентов. Развивающийся у них тип нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей (НДНМП) определяется сохранением рефлекторных взаимоотношений между мочевым пузырем и сакральным центром мочеиспускания (рис. 1). Однако утраченное тормозное влияние корковых и подкорковых центров на сократительную активность детрузора, с одной стороны, и автоматизмы мышц диафрагмы таза (сфинктера уретры) с другой, приводят к кинезиологической диссоциации, выражающейся в детрузорно-сфинктерной диссинергии (ДСД). Клинические проявления ДСД при ПСМТ различны, их главной характеристикой является повышение тонуса сфинктера уретры в ответ на сокращение детрузора в момент его опорожнения, что приводит к опасному для верхних мочевыводящих путей росту детрузорного давления.

Обычно активность детрузора при шейном уровне ПСМТ сохраняется, позволяя ему опорожняться при небольшом наполнении, однако препятствием к полному опорожнению мочевого пузыря может стать избыточная спастическая активность сфинктера уретры. Среди предлагаемых сегодня методов подавления такой активности можно выделить инъекции ботулинического токсина (БТ).

Молекула БТ состоит из нейротоксина и нетоксических негемагглютина и гемагглютина, которые, имея большую молекулярную массу, препятствуют как расщеплению нейротоксина, так и быстрой диффузии его в окружающие ткани, обеспечивая локальность воздействия. Нейротоксин состоит из тяжелой (молекулярная масса 100 кДа) и легкой (молекулярная масса 50 кДа) цепей, соединенных одной дисульфидной группой и одним атомом цинка (рис. 2). Тяжелая цепь связывается со специфическими рецепторами, расположенными на поверхности нейронов-мишеней. Легкая цепь расщепляет определенный участок комплекса транспортных белков, которые осу-

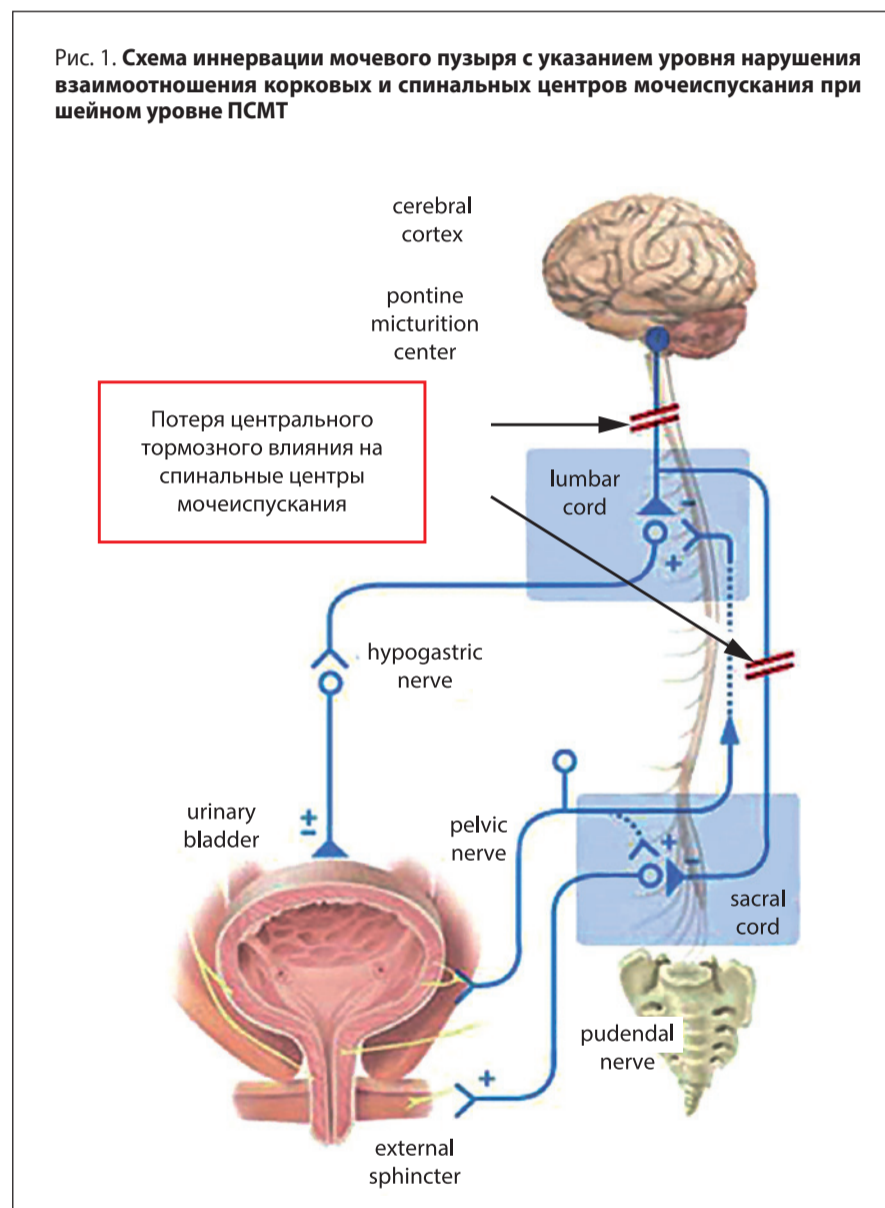
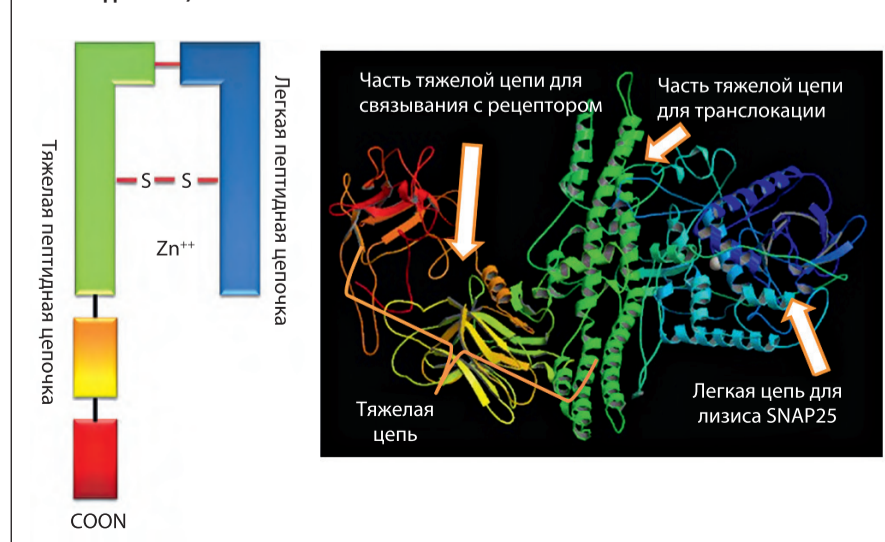


Рис. 2. Схематическое изображение и трехмерная модель молекулярной структуры БТ (цвет отдельных доменов частей молекулы совпадает на схеме и модели БТ)



ществляют транспорт везикул ацетилхолина к пресинаптической мембране. Основными из них являются SNAP-25, синтаксин, синаптобревин. Легкая цепь БТ типа А обладает Zn^{2+} -зависимой протеазной активностью, специфичной по отношению к цитоплазматическим участкам синаптосомально-связанного протеина – SNAP-25 [2]. Молекулярная масса БТ в 150 кДа делает невозможным его проникновение через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

Первый этап действия БТ – специфическое связывание молекулы с пресинаптической мембраной, этот процесс занимает около 30 минут (рис. 3а). Второй этап – проникновение связанного токсина в цитозоль нерва посредством эндоцитоза (рис. 3б). Третьим этапом является отделение легкой цепи токсина от тяжелой, ее транслокация и расщепление специфического белка, ответственного за прикрепление и высвобождение везикул с нейромедиаторами в нервно-мышечное соединение (рис. 3в). Конечным эффектом этого процесса является стойкая хемоденервация. При этом синтез ацетилхолина и его депонирование в пресинаптическом окончании, а также выделение трофических факторов не нарушаются [3].

Клинический эффект после инъекции БТ появляется не сразу, а через несколько дней. Это связано с тем, что процесс внедрения токсина в пресинаптическое окончание и блокада пресинаптической мембраны занимают от 1 до 3 суток [4].

Гистологическими исследованиями установлено, что в промежутке от 1 до 2 месяцев после инъекции БТ в зоне введения образуются новые нервные терминалии с формированием дополнительных нервно-мышечных синапсов. Этот процесс приводит к восстановлению мышечных сокращений через 3–6 месяцев после инъекции БТ [5].

Препараты БТ получили широкое распространение в клинической практике для лечения многих состояний, обусловленных локальным мышечным спазмом. БТ выступает в роли миорелаксанта, который позволяет добиться достаточно продолжительного местного денервирующего действия. Сегодня на территории РФ разрешено применение двух препаратов БТ для лечения пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью. Интересно, что впервые в урологии БТ был применен у пациентов с ДСД на фоне ПСМТ [6].

Инъекции БТ в наружный сфинктер уретры при шейном уровне ПСМТ выполняются с целью восстановления оттока мочи по уретре при ее хронической задержке на фоне ДСД [7]. Периодическая катете-

ризация (ПК) мочевого пузыря как наиболее распространенный метод коррекции симптомов опорожнения при НДНМП не всегда может быть применим у мужчин с шейным уровнем ПСМТ из-за мануальных ограничений [8].

Техническое оснащение операции предполагает наличие эндоскопической стойки, ригидного или гибкого эндоскопа с рабочим каналом и иглы для эндоскопической инъекции. Единственно важным, на наш взгляд, предпочтением является рабочий кончик иглы, позволяющий делать инъекции на глубину более 5 мм. Стандартное разведение препаратов БТ (чаще в исследованиях применяется оноботулонотоксин или препарат, в котором белком стабилизатором выступает желатин) заключается в восстановлении 100 ЕД лиофилизата в 4 мл физиологического раствора. Таким образом получается раствор, в 1 мл которого содержится 25 ЕД БТ. В литературе встречаются случаи применения и более высоких доз БТ для инъекции в сфинктер уретры, например 200 ЕД [9]. Однако при выборе препарата БТ или его дозы в рутинной практике следует ориентироваться на разрешенные на территории РФ технологии [10]. Кроме этого следует знать, что дозы (единицы) биологической активности являются специфичными для каждого продукта БТ, и их не рекомендуют конвертировать между различными препаратами БТ, что нашло отражение в официальном заявлении FDA (Food and Drug Administration, США) в августе 2009 г.

Операция выполняется в условиях эндоскопической операционной. Учитывая риск развития автономной дизрефлексии у пациентов с шейным уровнем ПСМТ, операцию следует выполнять с анестезиологическим пособием [11]. Оперативное вмешательство начинается со стандартной уретроцистоскопии. При уретроскопии определяется зона поперечнополосатого сфинктера уретры. Его эндоскопическая визуализация у мужчин обычно не вызывает затруднений, сфинктер располагается сразу за апикальной частью простаты (ориентиром может служить гребень семенного бугорка) и определяется как тоничный участок уретры, сокращающийся при ее раздражении инструментом по типу мышечного жома (рис. 4). Инъекции БТ в сфинктер уретры выполняют в 4 точках, равномерно распределяя дозу препарата между ними (на 3, 6, 9 и 12 часах условного циферблата) (рис. 5). Оперативное вмешательство завершается дренированием мочевого пузыря в течение последующих 24 часов.

В отечественной практике первый опыт применения БТ при ДСД был продемонстрирован Е.Б. Мазо и Г.Г. Кривобородовым в 2000 г. В последующем, он нашел отражение в работах их учеников М.Е. Школьникова (2004) и Н.С. Ефремова (2008) [12–14]. Наш первый опыт применения БТ для лечения мужчин с ДСД на фоне ПСМТ был опубликован в 2008 г. [15]. В дальнейшем он расширился и был представлен на World Congress of Endourology and SWL – WCE в 2015 г.

Результат лечения был представлен в однотипной когорте 19 молодых мужчин (медиана 26 лет) с ПСМТ, в позднем периоде течения ($23,8 \pm 14,6$ месяца с момента травмы), у которых была диагностирована ДСД с преобладанием симптомов опорожнения в клинической картине заболевания. У 3 (15,8%) пациентов имелся цистостомический дренаж, у 12 (63,1%) проводилась ПК мочевого пузыря. У 4 (21%) пациентов

дренирование мочевого пузыря не проводилось, несмотря на наличие показаний в виде остаточной мочи, превышающей 40% от исходного объема наполнения мочевого пузыря перед мочеиспусканием. Важно отметить, что у 5 (26,3%) мужчин была диагностирована автономная дизрефлексия в виде головных болей, повышения артериального давления, гиперемии и гипергидроза. Автономная дизрефлексия – состояние, которое возникает при нарушении вегетативной регуляции на фоне повреждения спинного мозга выше Th6 сегмента, характеризуется подъемом артериального давления выше 20 мм рт.ст. Сегодня автономная дизрефлексия рассматривается как состояние, потенциально угрожающее жизни пациента.

При отборе пациентов руководствовались официальными показаниями и противопоказаниями к медицинской технологии (ФСН№2008/289 от 30 декабря 2008 г.), но дополнили противопоказания положениями, которые посчитали достаточно актуальными для пациентов с ПСМТ: микроцистис, конкремент мочевого пузыря большого размера, невозможность уложить пациента в литотомическое положение, наличие органической инфравезикальной обструкции.

В комплекс стандартного осмотра, анкетирования, функционального и лучевого обследования для пациентов с НДНМП мы включили мониторинг артериального давления и опрос о легкости проведения катетера по уретре в мочевой пузырь. Опросник о легкости проведения катетера по уретре при ПК мочевого пузыря представлял из себя 4-балльную шкалу со следующими значениями: очень легко – 1 балл; легко – 2 балла; сложно – 3 балла; очень сложно – 4 балла. Оценка эффективности проведенного лечения проводилась через 3 и 6 месяцев после инъекций БТ в область наружного сфинктера уретры.

Основными критериями оценки результатов лечения явились: восстановление мочеиспускания по уретре, снижение объема остаточной мочи, снижение максимального детрузорного давления в точке утечки, снижение максимальное давление закрытия уретры по данным профилометрии уретры, изменение числа ПК или отказ от них, облегчение проведения катетера по уретре и улучшение качества жизни. При обследовании было выявлено достоверное снижение ($p < 0,05$) средних показателей остаточной мочи, максимального давления закрытия уретры, максимального детрузорного давления в точке утечки и качества жизни через 3 и через 6 месяцев после вмешательства.

После инъекций БТ средний объем остаточной мочи снизился на 60,3%, а уретральное давление на 46,9% от прежних значений. Интересным является факт того, что в 4 (21,1%) наблюдениях мы не добились клинического эффекта от введения БТ, но получили четкие данные о снижении максимального давления закрытия уретры.

У 2 из 3 пациентов нам удалось избавиться от цистостомического дренажа и восстановить мочеиспускание по уретре. У 1 из них сохранилась потребность в проведении ПК для выведения остаточной мочи. В 1 наблюдении введение БТ не позволило избавиться от дренажа, т.к. не получилось обучить пациента самостоятельному и безопасному выполнению ПК, а восстановить адекватное опорожнение мочевого пузыря через моче-

Рис. 3. а – специфическое связывание молекулы БТ с пресинаптической мембраной; б – проникновение молекулы БТ в цитозоль нерва посредством эндоцитоза; в – расщепление транспортного белка пресинаптической мембраны

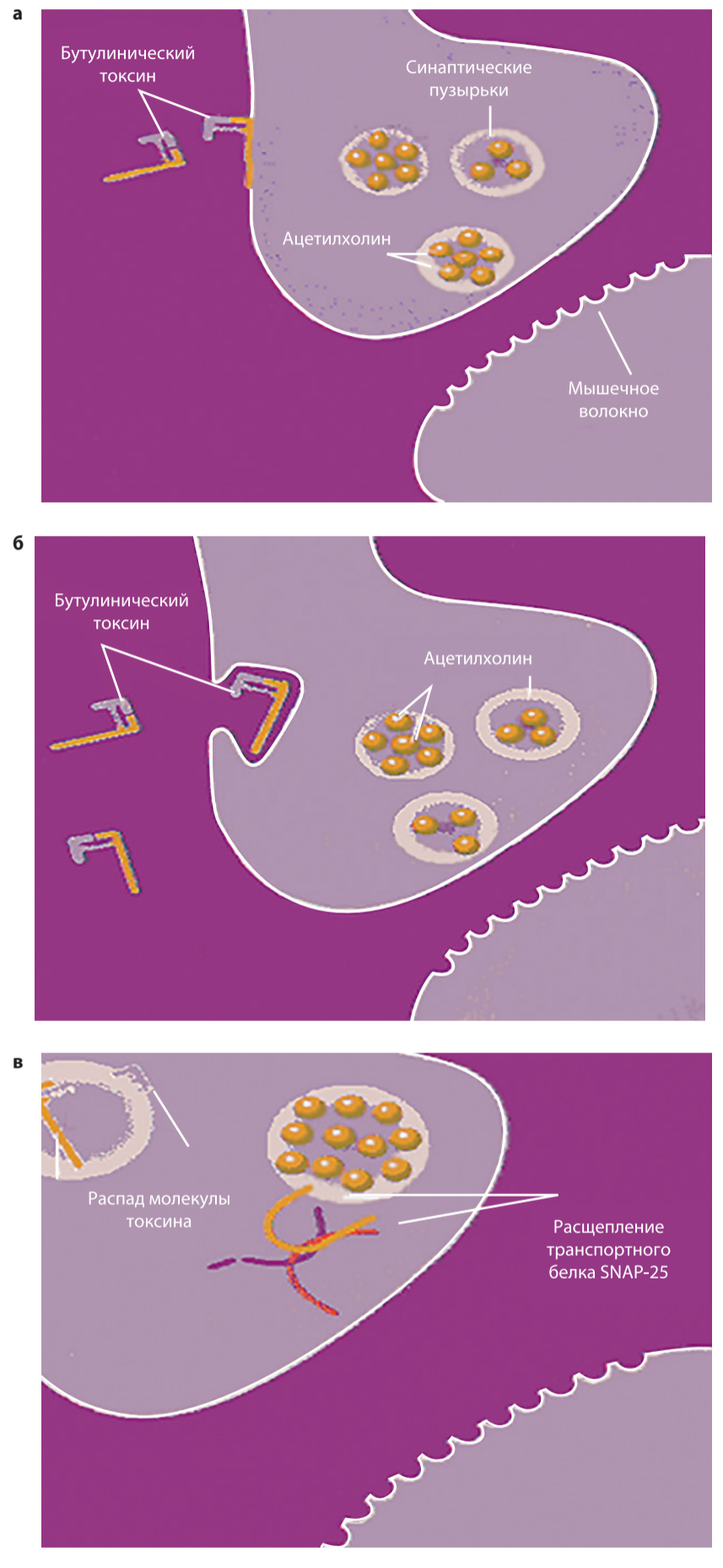


Рис. 4. Трансуретральный способ введения БТ в сфинктер уретры у мужчин

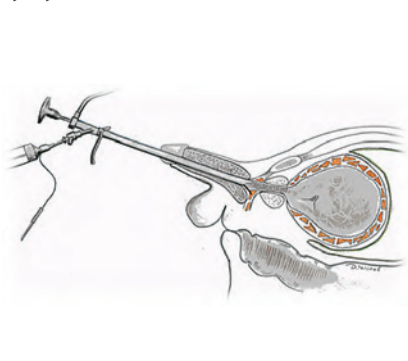
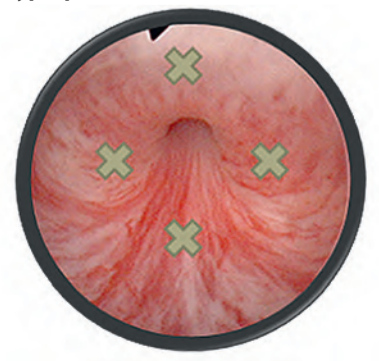


Рис. 5. Точки выполнения инъекций БТ-А в области сфинктера уретры



испускательный канал не удалось. У всех пациентов, применявших ПК мочевого пузыря, на основании разработанного опросника было отмечено достоверное облегчение проведения катетера по уретре ($p < 0,05$).

Улучшение результатов обследования в течение первых 3 месяцев после лечения наблюдали у 15 (78,9%) пациентов. Эффективность лечения в течение 6 и более месяцев была отмечена у 10 (52,6%) пациентов. Сохранение эффекта лечения в течение 12 и более месяцев было у 3 (15,8%) пациентов. В последующем повторные инъекции были выполнены 10 пациентам. Тщательный отбор пациентов для инъекций БТ в сфинктер уретры позволил нам избежать осложнений методики во время ее выполнения и в последующие периоды наблюдения.

В арсенале уролога не так много средств для воздействия на ДСД с целью уменьшения симптомов опорожнения. Лекарственная терапия малоэффективна, а применение миорелаксантов общего действия не всегда приводит к благоприятному системному эффекту [16]. ПК мочевого пузыря при ПСМТ шейного отдела не всегда осуществима из-за медицинских (мануальных ограничений пациента) и социальных причин. В то же время постоянное дренирование мочевого пузыря сопряжено с рядом серьезных осложнений, к которым относится и уменьшение его емкости, и персистенция хронической уроинфекции. Сфинктеротомия и установка внутриуретрального стента также имеют свои существенные ограничения и осложнения.

Все это объясняет упорство, с которым в течение последних десятилетий пытаются найти пределы эффективности инъекций БТ в сфинктер уретры при ДСД [17, 18].

нм критерием. Действительно, полученные изменения детрузорного давления при контрольном обследовании не были достоверными, но у ряда пациентов было отме-

в течение 3 месяцев наблюдения, получен у 15 (78,9%) пациентов. Наш показатель ниже, чем у ряда исследователей, возможно, это связано с особенностью отобранной нами группы пациентов и длительностью течения у них ПСМТ. Интересным является факт того, что при отсутствии клинического эффекта у 4 пациентов мы все равно констатировали у них снижение максимального давления закрытия уретры. Значимым, с позиций показателя к методу, является подтвержденный нами эффект снижения эпизодов автономной дизрефлексии.

Обратимость эффекта инъекций БТ в наружный сфинктер уретры следует отнести к его преимуществам. У 3 (15,8%) пациентов мы получили стойкий лечебный эффект в течение 12 месяцев наблюдения. Длительность сохранения действия БТ может быть связана с наблюдавшимся у них общим уменьшением выраженности неврологического дефицита и спастических проявлений, нейропластичностью, индивидуальными особенностями. Эндоскопическая методика инъекций БТ проста и доступна для воспроизведения в амбулаторных условиях.

Таким образом, простота технического исполнения, сочетание эффективности и малой инвазивности, относительная безопасность и даже обратимость достигаемого лечебного воздействия позволяют надеяться на то, что будут проведены рандомизированные исследования, которые позволят более четко обозначить место метода в лечении пациентов с ДСД при ПСМТ.

<<...>>

Простота технического исполнения, сочетание эффективности и малой инвазивности, относительная безопасность и даже обратимость достигаемого лечебного воздействия позволяют надеяться на то, что будут проведены рандомизированные исследования, которые позволят более четко обозначить место метода в лечении пациентов с ДСД при ПСМТ


Для оценки эффективности методики мы использовали стандартизированные критерии, такие как объем остаточной мочи, максимальное давление закрытия уретры и качество жизни пациента. Первоначально мы не придали значения такому показателю эффективности лечения, как максимальное детрузорное давление в точке утечки, считая его изменения недостаточно объектив-

чено снижение этого показателя на фоне сопутствующего уменьшения максимального давления закрытия уретры. В этом случае достигалось опорожнение мочевого пузыря на меньшем объеме и при меньших показателях максимального детрузорного давления.

Хороший и стойкий клинический эффект у большинства пациентов, продолжавшийся

ЛИТЕРАТУРА

1. Реабилитация больных с травматической болезнью спинного мозга. Руководство. Под общ. ред. Г.Е. Ивановой и др. М., 2010. 640 с.
2. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике. М., 2001. 205 с.
3. Linial M. Bacterilal neurotoxins – thousand years later». Isr. J. Med. Sci. 1995;31:591–5.
4. Moore J. Handbook of botulinum toxin treatment. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1995. 289 p.
5. Alderson K., Holds J.B., Anderson R.L. Botulinum-induced alteration of nerve-muscle interactions in the human orbicularis oculi following treatment for blepharospasm. Neurol. 1991;41(11):1800–5.
6. Dykstra D.D., Sidi A.A., Scott A.B., et al. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. J. Urol. 1988;139:919–22.
7. Kuo H.C. Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction. J. Urol. 2003;170(5):1908–12.
8. Салюков Р.В., Колмаков А.С. Нарушения мочеиспускания при шейном уровне позвоночно-спинномозговой травмы. Consilium Medicum. 2016;18:45–7.
9. Liao L., Ju Y., Li D., Fu G., Wu J., Shi W., Xiong Z., Han C. Experience for Botulinum A toxin injection in bladder wall or uretra to treat detrusor overactivity or detrusor-sphincter dyssynergia in patients with neurogenic bladder. 2006. <http://www.icsoffice.org/publications/2006/pdf/0396.pdf>.
10. Аполихин О.И., Чернышев И.В., Абдуллин И.И. и др. Лечение нейрогенной детрузорной гиперактивности и детрузорно-сфинктерной диссинергии препаратом Лантокс (Lantox). Экспериментальная и клиническая урология. 2010;1:97–102.
11. Krassioukov A. Autonomic function following cervical spinal cord injury. Respir. Physiol. Neurobiol. 2009;169(2):157–64.
12. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Школьников М.Е., Ефремов Н.С. Применение ботулинического токсина в урологии. Фарматека. 2006; 10:125.
13. Кривобородов Г.Г., Школьников М.Е. Лечение функциональных нарушений опорожнения мочевого пузыря. Леч. врач. 2004;9:6–39.
14. Ефремов Н.С. Ботулинический токсин типа А в лечении больных с нейрогенными нарушениями опорожнения мочевого пузыря. Дисс. канд. мед. наук. М., 2008.
15. Лопаткин Н.А., Салюков Р.В., Мартов А.Г. и др. Ботулинический токсин в лечении функциональных нарушений мочеиспускания. Избранные лекции по урологии. Н.А. Лопаткин, А.Г. Мартов. М., 2008. С. 3–12.
16. Белова А.Н., Прокопенко С.В., Нейрореабилитация. 3-е изд. перераб. и доп. М., 2010. 1288 с.
17. Mahfouz W., Karsenty G., Corcos J. Injection of botulinum toxin type A in the urethral sphincter to treat lower urinary tract dysfunction: review of indications, techniques and results: 2011 update. Can. J. Urol. 2011;18(4): 5787–95.
18. Seth J., Rintoul-Hoad S., Sahai A. Urethral Sphincter Injection of Botulinum Toxin A: A Review of Its Application and Outcomes. Low Urin. Tract. Symptoms. 2018;10(2):109–15.



медицинские партнеры

**ОФИЦИАЛЬНЫЙ
ДИСТРИБЬЮТОР В РОССИИ**
ВЕДУЩИХ МИРОВЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

РЕКЛАМА

INTUITIVE

РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ
ХИРУРГИЯ

bk medical

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ
ДИАГНОСТИКА

LABORIE

УРОДИНАМИЧЕСКИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ,
БОС-ТЕРАПИЯ

Promedon
People + Innovation

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ
И ПРОЛАПСА

+7(495)921-30-88

info@mpamed.ru

www.mpamed.ru

Инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин: современные подходы к антибактериальной терапии

В своем докладе на XIV Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии-2020» врач-уролог, д.м.н., профессор кафедры урологии и хирургической андрологии Российской медицинской академии последипломного образования **Любовь Александровна Синякова** обратила внимание коллег на три самых главных, по ее мнению, факта.

«Во-первых, пациентки, страдающие нарушениями мочеиспускания (а это далеко не все женщины, болеющие циститом), вносят весомый вклад в развитие резистентности возбудителей. Это в немалой степени происходит из-за лечащих их урологов, которые, не разобравшись в причинах нарушений, ставят большинству пациенток диагноз «хронический цистит» и назначают им антибактериальные препараты. Во-вторых, за последние годы не появилось ни одного нового антибиотика для лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями нижних мочевыводящих путей (ИМП). В-третьих, несмотря на появление новых Клинических рекомендаций по лечению пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей (ИМП), пока не появились рекомендации по лечению больных неосложненными ИМП, хотя некоторые препараты уже ограничены в применении из-за резистентности к ним вызвавшей их мочевой инфекции», – сообщила она.

Далее докладчик напомнила, что сегодня резистентность возбудителей ИМП к антибактериальным препаратам рассматривается как угроза национальной безопасности и весомую долю в этот процесс вносят, прежде всего, Россия, Бразилия, Китай и Индия. «Главное, что необходимо понять: антибактериальные лекарственные средства относятся к классу таргетных препаратов. И если в организме больного нет точки приложения (микроба, а не вируса), то антибактериальный препарат «работать» не будет, ведь в организме человека не существует их аналогов, на которые должен воздействовать такой препарат. Поэтому врачу необходимо проводить адекватную диагностику заболевания у пациента, основанную на оценке клинических симптомов, а порой и данных ряда лабораторных и иных исследований», – сообщила она.

Затем профессор Л.А. Синякова напомнила: «В 2017 г. ВОЗ провела 20-й пересмотр списка жизненно важных лекарств. В соответствии с ним все препараты были разделены на три большие группы. К первой из них отнесены антибиотики, которые должны применяться при наиболее часто встречающихся инфекционно-воспалительных заболеваниях. Именно к этой группе относятся препараты выбора для лечения пациентов с неосложненными ИМП – нитрофураны, фосфомицин и еще 44 антибактериальных препарата. В тех же рекомендациях ВОЗ прописано, что антибактериальный лекарственный препарат должен быть надлежащего качества и назначаться в оптимальной дозировке. Ко второй группе причислены антибактериальные препараты, которые повышают резистентность возбудителей инфекционных заболеваний, поэтому применение их должно быть ограничено. В этой группе оказались 108 антибиотиков. Третья группа (20 антибактериальных препаратов) – это резерв, который должен применяться лишь тогда, когда все остальные антибактериальные лекарственные препараты неэффективны. К 2023 г., по рекомендациям ВОЗ, 60% всех потребляемых антибактериальных препаратов должно поступать из первой группы, куда входят препараты с наименьшим

риском развития резистентности». Докладчик напомнила, что диагностика у женщин до пременопаузального возраста строится на анализе клинической картины заболевания, которая позволяет с вероятностью до 90% установить диагноз острого цистита. У женщин постменопаузального возраста, помимо этого, необходимо оценить результаты общего анализа мочи. Диагностика рецидивирующих циститов должна строиться на результатах бактериологического исследования мочи. «При этом необходимо помнить, что у 30% женщин пременопаузального возраста

и у 50% женщин постменопаузального периода определяются ложноположительные результаты бактериологического анализа мочи. Поэтому, если мы говорим о больной, которой необходимо назначение антибактериального лекарственного препарата, то оно должно быть сделано на основе очень точной микробиологической диагностики».

Также профессор Л.А. Синякова сообщила, что в соответствии с результатами международных исследований ДАРМИС и NoDARS препаратами выбора для лечения пациентов с неосложненными ИМП должны быть лекарственные средства

с наибольшей чувствительностью к кишечной палочке (фосфомицин и нитрофурантоин), а в соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению больных неосложненным циститом необходимо использовать две группы препаратов (фосфомицин трометамол, нитрофурантоин), а в качестве альтернативных – цефалоспорины. При этом следует ограничивать препараты системного действия (фторхинолоны и цефалоспорины) у больных острым циститом из-за возможного риска *Clostridium difficile*-зависимой диареи.

НОВИНКА!

НЕФРОСТЕН®

Лекарственное средство растительного происхождения

Для лечения хронических инфекций мочевыводящих путей и мочекаменной болезни^{1,2}



Результат многоцентрового клинического исследования

При сопоставимой эффективности и безопасности лекарственного средства Непфростен® и препарата сравнения применение Непфростена экономически целесообразнее ввиду более низкой стоимости курса лечения².

НЕФРОСТЕН

ПРАВИЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЦИСТИТА



Уменьшает количество повторных обострений²



Повышает эффективность антибактериальной терапии²



Препятствует образованию мочевого камней¹



Абсолютно натуральный состав³



Высокий уровень безопасности²



Разрешен детям с 1 года⁴



ЛЕКАРСТВА ЭВАЛАР
ЗДОРОВЬЕ ДОСТУПНОЕ КАЖДОМУ

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Непфростен, рег. номера: ЛП-005496 (таблетки п/о), ЛП-005433 (раствор для приема внутрь). ² Тевлин К.П., Тевлина Е.В. Альтернативный подход к лечению неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей: опыт применения лекарственного препарата Непфростен // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 29. С. 16–22. ³ По активным компонентам. ⁴ Раствор Непфростен.

Реклама.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Консервативная терапия больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы ингибиторами 5- α -редуктазы

А.И. Неймарк, Б.А. Неймарк, Н.А. Ноздрачев

Кафедра урологии и андрологии с курсами специализированной хирургии Алтайского государственного медицинского университета Минздрава РФ, Барнаул, Россия.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является результатом разрастания периуретральной железистой зоны предстательной железы (ПЖ), что приводит к обструкции нижних мочевыводящих путей (НМП). ДГПЖ – это результат увеличения числа клеток ПЖ. Первые гистологические признаки заболевания при аутопсиях выявляются с 30–32 лет, к 40 годам они встречаются у 25% обследованных, а к 50 – более чем у 40%. ДГПЖ характеризуется пролиферацией железистого эпителия и проходит 5 стадий: от формирования первичного центра пролиферации до терминального кистозного расширения ацинарных структур, с атрофией их эпителия. Клинические признаки ДГПЖ обнаруживаются у 14% мужчин в возрасте 40–49 лет, а к 80 годам этот показатель достигает 80–90%. Она может проявляться различными расстройствами мочеиспускания, связанными с нарушением пассажа мочи по уретре и ухудшением накопительной функции мочевого пузыря. При этом возникают симптомы в виде ноктурии, уменьшения напряжения струи мочи, ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря, императивных позывов на мочеиспускание, выделения мочи небольшими порциями, затруднения в начале акта мочеиспускания, более выраженного утром. Все эти симптомы объединяются под общим названием симптомы нарушения функции нижних мочевыводящих путей (СНМП) [1]. При отсутствии адекватного лечения возрастает риск возникновения острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) и почечной недостаточности, появления дивертикулов и камней мочевого пузыря, воспалительных заболеваний НМП. Выраженность указанных симптомов связана с объемом ПЖ. Если объем ПЖ превышает 50 см³, то риск развития тяжелых СНМП повышается в 5 раз. Выделяют 3 категории СНМП: симптомы фазы накопления, симптомы фазы опорожнения и постмиктурические симптомы. Современная терапия больных ДГПЖ сводится к 3 лечебным тактикам:

I. Динамическое наблюдение показано пациентам, у которых СНМП выражены не сильно, не снижены качество жизни и уровень социальной активности. Обычно по международной шкале суммарной оценки симптомов заболеваний ПЖ (IPSS – International Prostate Symptom Score) сумма баллов составляет не более 7 и нет остаточной мочи.

II. Оперативное лечение выполняется пациентам с выраженной симптоматикой, с вовлечением в процесс верхних мочевыводящих путей, у которых есть основание предполагать, что консервативное лечение будет неэффективным. При этом суммарный балл по шкале IPSS составляет 20 и более.

III. Лекарственная терапия может быть показанной пациентам с умеренно выраженной

симптоматикой, при отсутствии показаний к операции или наличии медицинских или социальных противопоказаний к выполнению оперативного лечения. Эта самая большая группа пациентов. Она составляет 60–70%.

В последние годы отмечена тенденция к снижению оперативной активности среди пациентов с ДГПЖ и возрастанию интереса к лекарственной терапии. Это стало возможным в связи с появлением лекарственных средств, оказывающих существенное влияние на патогенез ДГПЖ. Среди современных лекарственных средств ведущими являются α -адреноблокаторы, ингибиторы 5- α -редуктазы (5-АРИ), кроме того, в последние годы стали успешно применяться антагонисты мускариновых рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, а также агонисты β 3-адренорецепторов и растительные препараты. В ряде ситуаций назначают комбинации этих препаратов. Ингибиторы 5-АРИ применяются у пациентов, имеющих средний и тяжелый уровень симптоматики при увеличении ПЖ в размере. Из препаратов, предназначенных для консервативной терапии больных ДГПЖ, только 5-АРИ способны воздействовать на объем ПЖ. Это связано с влиянием фермента 5-АРИ на процесс превращения тестостерона в дегидротестостерон, который приводит к активности ДНК в ядрах клеток ПЖ и росту этих клеток с одновременным угнетением апоптоза. Увеличение числа пролиферативных клеток и уменьшение числа погибших клеток приводит к увеличению объема ПЖ и формированию ДГПЖ.

В настоящее время дигидротестостерону отводится основная роль в регуляции роста ПЖ с учетом ведущей роли фермента 5-АРИ в патогенезе ДГПЖ. С 1992 г. для лечения больных этим заболеванием стали применять ингибитор 5-АРИ второго типа – финастерид. В 2005 г. в России был зарегистрирован и разрешен для лечения больных ДГПЖ препарат этого класса дутастерид, который способен ингибировать 5-АРИ не только второго, но и первого типа.

Применение дутастерида приводит довольно быстро к улучшению качества мочеиспускания. Однако лечение следует продолжать не менее 6 месяцев для того, чтобы объективно оценить терапевтический эффект. Длительный прием препарата (6–12 месяцев) способствовал уменьшению объема ПЖ [2–4]. Ингибиторы 5-АРИ обладают рядом тканевых эффектов. Они вызывают атрофию железистой и стромальной тканей, снижают эпителиально-стромальное соотношение преимущественно в транзиторной зоне, замедляется рост и снижается плотность сосудов микроциркуляторного русла, уже через 6 месяцев терапии 5-АРИ отмечается уменьшение количества соединительной ткани и фибробластов, за счет чего и происходит уменьшение объ-

ема гиперплазированной ПЖ. Происходит запустевание сосудов, истонченных стенок артерий и вен. Отмечается усиленный фиброз стромы за счет увеличения количества коллагеновых волокон, их отек и фрагментация. Практически отсутствуют эластические волокна. Гипоплазия стромы отмечена даже в отдаленных участках ПЖ, где определяется склероз межальвеолярных стромальных элементов, усиление коллагенизации базальной мембраны секреторного эпителия [5].

Под влиянием 5-АРИ наиболее значимые изменения происходят именно с железистым компонентом ПЖ. Доминирующим процессом является атрофия железистого эпителия. Клетки железистого эпителия изменяются также качественно. Они уменьшаются в размерах, приобретают уплощенную форму. Просвет желез суживается, резко снижается их секреторная активность, уменьшается количество внутриацинарного секрета [6].

Лечебный эффект дутастерида зависит от длительности его применения. Максимальный результат получен при 4-летнем применении дутастерида. Так, суммарный балл по шкале IPSS снизился с 13,3 \pm 3 до 3,1 \pm 0,9 балла. Индекс качества жизни уменьшился с 4,2 \pm 0,5 до 1,2 \pm 0,2, а объем ПЖ сократился на 16,5 см³ (с 56,4 \pm 10,3 до 39,9 \pm 4,1 см³). Объем остаточной мочи, по данным УЗИ, достиг 20,4 \pm 5,4, при исходной величине 76,9 \pm 8,6 мл.

Важно, что после приема препарата лечебный эффект сохранялся, в частности объем ПЖ спустя 36 месяцев после прекращения лечения был равен 40,1 \pm 0,9 см³, а суммарный балл по шкале IPSS был стабильно низким у 98,8% больных ДГПЖ [7, 8].

Важным моментом при длительном использовании дутастерида была оценка его влияния на эректильную функцию (ЭФ) и сперматогенез. По данным опросника МИЭФ-5 (международный индекс ЭФ), была отмечена положительная динамика у пациентов, в частности улучшение мочеиспускания сопровождалось уменьшением тревожности. В результате снижался психогенный компонент эректильной дисфункции. Особенно заметным улучшение ЭФ было отмечено спустя 6 месяцев после начала лечения. В то же время 5,1% пациентов отмечали в течение первого года лечения дутастеридом развитие эректильной дисфункции, которая по мере продолжения лечения снижалась и составила спустя 4 года терапии 0,3%. Снижение либидо встретилось у 3,8% пациентов спустя 1 год и не отмечалось через 4 года. После отмены препарата половая активность восстановилась [9]. Также было установлено, что проявления возрастного андрогенодефицита, являющегося частым состоянием у больных ДГПЖ, спустя 6

месяцев после лечения дутастеридом становились менее выраженными. Это, по мнению А.А. Волкова и соавт., связано с повышением уровня свободной фракции общего тестостерона у пациентов на фоне приема дутастерида. Клинически это выражалось в увеличении частоты утренних эрекции и соответственно в улучшении качества жизни [6].

При изучении влияния дутастерида на качество спермы было установлено некоторое снижение числа сперматозоидов. При этом морфология и подвижность их практически не менялась. Показатели общего простатического специфического антигена (ПСА) крови снизились уже к 3-му месяцу терапии, а спустя 6 месяцев средняя концентрация ПСА снизилась примерно на 50%. Поэтому для пациентов, принимающих дутастерид, должна быть установлена новая базовая концентрация ПСА после 6 месяцев терапии. После этого рекомендуется регулярное мониторирование концентрации ПСА. Любое подтвержденное повышение концентрации ПСА относительно наименьшего его значения при лечении дутастеридом может свидетельствовать о развитии рака предстательной железы (РПЖ) или о несоблюдении режима терапии препаратом. Применение дутастерида не влияет на диагностическую ценность определения концентрации ПСА как маркера РПЖ после того, как установлена новая базовая концентрация ПСА. Концентрация общего ПСА в сыворотке крови возвращается к исходному значению в течение 6 месяцев после отмены дутастерида.

При исследовании пациентов, длительно принимающих дутастерид, не было отмечено увеличения случаев РПЖ с оценкой 5–6 и 7–10 баллов по шкале Глиссона. Причинно-следственная связь между приемом дутастерида и развитием РПЖ высокой степени градации не установлена. Использование дутастерида в качестве химиопрофилактики РПЖ показало отсутствие новых случаев РПЖ с оценкой 8–10 баллов по шкале Глиссона. Долгосрочные исследования (до 18 лет) по химиопрофилактике РПЖ с помощью другого ингибитора 5-АРИ (финастерид) не выявили статистически значимого различия в применении финастерид и плацебо по показателям общей выживаемости и выживаемости после подтверждения РПЖ.

В 24-летних клинических исследованиях частота развития сердечной недостаточности была низкой (менее 1%). Причинно-следственной связи между приемом дутастерида и сердечной недостаточностью не установлено.

При мета-анализе 12 рандомизированных контролируемых с помощью плацебо или препаратов сравнения клинических иссле-

дований (n=18 802), целью которых являлась оценка риска развития сердечно-сосудистых побочных эффектов при применении дутастерида, не выявлено соответствующего статически значимого увеличения риска развития сердечной недостаточности [11]. При проведении клинических исследований не зарегистрированы сведения о повышении риска развития рака грудной железы у мужчин при применении ингибиторов 5-АРИ [11].

Важным показателем успешности лечения дутастеридом является число выполненных операций после консервативной терапии дутастеридом. Применение дутастерида в течение 48 недель сопровождалось необходимостью оперативного лечения лишь у 5,2% больных. ОЗМ развилась в 2,7% случаев. Операции выполнены у 3,5% больных ДГПЖ [10].

В последние годы все больше урологов уделяют особое внимание комбинированному лечению ДГПЖ. Оказалось, что риск прогрессирования ДГПЖ на фоне комбинированной терапии финастеридом и доксадозином оказался на 64% ниже, чем в группе плацебо, а вероятность оперативного вмешательства – ниже на 67%. Результаты 4-летнего комбинированного лечения ингибитором обоих типов 5-АРИ – дутастерида

и α-адреноблокатора тамсулозина показали, что общий риск прогрессирования ДГПЖ снизился на 41%, вероятность развития ОЗМ – на 68%, а необходимость оперативного вмешательства – на 71%. Комбинация 5-АРИ и α-адреноблокатора – эффективная схема лечения пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами ДГПЖ (IPSS более 12), старше 50 лет, объемом ПЖ 30 см³ и более, ПСА более 1,5 нг/мл [12].

Таким образом, ДГПЖ является актуальной медицинской проблемой, затрагивающей значительную часть мужчин среднего и пожилого возраста. Важное место в лекарственной терапии больных ДГПЖ занимают ингибиторы 5-АРИ, в частности дутастерид. Их лечебный эффект основывается на снижении активности тканевых факторов роста и активации апоптоза, что при длительном применении способствует уменьшению ПЖ в размерах и снижению выраженности механического компонента инфравезикальной обструкции. При длительном постоянном приеме ингибиторов 5-АРИ снижается риск прогрессирования заболевания у больных ДГПЖ и значительно уменьшается необходимость выполнения оперативных вмешательств, что позволяет рекомендовать препараты этой группы для консервативного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Симптомы нижних мочевыводящих путей и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Урология. 2018;4(Прил. 1):30–44.
2. Доста Н.И., Вальвачев А.А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: новый взгляд на этиопатогенез и лечение. Рецепт. 2007;3:112–21.
3. Мартов А.Г. Применение ингибиторов 5-альфа-редуктазы перед трансуретральной резекцией доброкачественной гиперплазии предстательной железы. I Российский прогресс по эндouroлогии. М., 2008. 4–6 июня. 136 с.
4. Oelke M., Kuczyk M.A., Herrmann T.R. Medikamentöse Therapie der benignen Prostataphyperplasie. Urol. 2009;48:1365–77.
5. Кудрявцев Ю.В., Сивков А.В. Морфологические изменения в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии. Экспериментальная и клиническая урология. 2010;1:35–40.
6. Волков А.А., Воронова О.В., Петричко М.И. и др. Морфологические изменения в простате под влиянием терапии дутастеридом. Фундаментальные исследования. 2012;12:36–9.
7. Ткачук В.Н., Изиев М.М. Оценка эффективности и безопасности длительной терапии дутастеридом больных с доброкачествен-

- ной гиперплазией предстательной железы. Нефрология. 2016;20(1):63–8.
8. Изиев М.М., Аль-Шукри А.С., Ткачук В.Н. Состояние уродинамики нижних мочевых путей у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы на фоне лечения дутастеридом. Урологические ведомости. 2017;7(3):28–33.
9. Спивак Л.Г., Винаров А.З., Евдокимов М.С. Медикаментозная терапия больных аденомой предстательной железы с расстройствами мочеиспускания. Урология. 2011;6:96–9.
10. Спивак Л.Г., Локшин К.Л., Винаров А.З. Обзор клинических исследований комбинированной терапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы и альфа-адреноблокаторами пациентов с гиперплазией предстательной железы. Урология. 2015;4:125–33.
11. Винаров А.З., Восканян Г.А., Рохликов И.М. и др. Современные акты безопасности ингибиторов 5-альфа-редуктазы. Урология. 2012;6:106–8.
12. Раснер П.И., Пушкарь Д.Ю. Лечение симптомов нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы: современные медикаментозные стандарты. РМЖ. 2019;7:25.

Способ диагностики и выбор метода лечения детей с функциональными расстройствами мочеиспускания

М.А. Косырева^{1,3}, Н.Б. Гусева^{2,3}, А.А. Корсунский^{1,3}, А.И. Крапивкин³

¹Кафедра детских и инфекционных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

²НИИ хирургии детского возраста ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», Москва, Россия

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) относится к наиболее частым заболеваниям в детском возрасте. Под нашим наблюдением находились 50 детей 5–17 лет с хроническим пиелонефритом и НДМП. На основании выявления типа дисфункции мочевого пузыря разработана лечебная тактика, направленная на ее коррекцию. Контрольное обследование пациентов через 3 месяца свидетельствует о стихании воспалительного процесса в мочевыводящих путях и улучшении уродинамики.

Актуальность

В последние годы все больше изучается влияние различных болезней почек и мочевыводящих путей на качество жизни детей. Особое внимание уделяется нарушениям мочеиспускания в связи с их распространенностью. Нарушения мочеиспускания в большинстве случаев являются постоянными в течение ряда лет и сигнализируют о наличии нейрогенного мочевого пузыря (НМП). НМП – это собирательное понятие, объединяющее большую группу нарушений его эвакуаторной и резервуарной функций, которые возникают при поражении нервных путей, иннервирующих мочевой пузырь (МП). Выделяют нейрогенную дисфункцию МП (НДМП), которая часто сопровождается внутрипузырной гипертензией с отсутствием явных поражений нервной системы. НДМП в детском возрасте явля-

ется основной причиной рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей и пузырно-мочеточникового рефлюкса, в связи с чем необходима ее ранняя диагностика и лечение. Дети с подозрением на НДМП должны обследоваться надлежащим образом с помощью детального сбора анамнеза, записи дневника мочеиспускания, анализа мочи, скринингового ультразвукового исследования почек и МП, урофлоуметрии и измерения остаточной мочи [2]. Благоразумное использование физиотерапии, фармакотерапии для лечения детей с НДМП увеличивает шансы на выздоровление и улучшает качество жизни данных детей [3].

Материалы и методы

Данное исследование проводили с ноября 2018 по апрель 2019 г. на базах

нефрологического, нейроурологического отделений ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского.

Объектом наблюдения являлись 50 детей в возрасте 5–17 лет, поступивших в стационар в связи с обострением хронического пиелонефрита, дисфункцией мочеиспускания без органического поражения спинного мозга. У всех детей из данной группы отмечались жалобы на частые или редкие мочеиспускания, у 36 детей – на недержание мочи, у 40 детей – на частые или редкие позывы на мочеиспускание. В условиях нефрологического отделения всем пациентам проведена необходимая этиотропная, противовоспалительная терапия, однако вышеперечисленные жалобы у пациентов исследуемой группы сохранялись, в связи с чем возникла необходимость выявления типа дисфункции МП и его дальнейшая коррекция.

Всем детям/родителям детей было предложено заполнить дневник мочеиспускания ребенка (см. рисунок) на протяжении 3 дней. Данный дневник представлял собой специальную таблицу, отображающую питьевой режим с объемом выпитой жидкости, частоту ее потребления и распределения в течение дня; частоту мочеиспусканий с количеством выделенной мочи (оценка дневного и ночного диуреза); характеристику позыва и мочеиспускания.

Наибольшее внимание при анализе дневника мочеиспускания уделялось частоте и объему мочеиспусканий. Также по дневнику мочеиспускания за 3 суток была выявлена медиана мочеиспускания для конкретного ребенка (наиболее часто встречающийся объем порции мочеиспускания за 3 суток).

К 185-летию со дня рождения профессора Ф.И. Сеницына

На рубеже 50-х гг. XIX столетия в истории российской урологической науки произошло значимое событие, которое в дальнейшем определило судьбу отечественной урологии: произошло ее отделение от клинической хирургии.

УРОЛОГИЯ СТАНОВИТСЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ДИСЦИПЛИНОЙ

В середине XIX века арсенал оперативных вмешательств и манипуляций, знания о строении и физиологии мочеполовой системы, а также растущий интерес к данной проблеме привели к тому, что в 1844 г. профессор медико-хирургической академии П.П. Заболоцкий-Десятковский впервые выделил урологию в самостоятельный предмет преподавания.

Однако должно было пройти без малого 20 лет до того момента, пока формирование урологии как самостоятельной дисциплины привело к открытию первой в России урологической клиники. Она была создана при Московском университете в 1866 г., разместилась в бывшем здании Медико-хирургической академии на Рождественке и стала называться «Специальная факультетская клиника мочевых и половых органов». В то время урологическая клиника состояла из двух палат, в которых было размещено 11 коек.

Урологическую клинику в период 1835–1907 гг. предстояло возглавить Федору Ивановичу Сеницыну, который неожиданно поменял свой медицинский профиль, когда изучал хирургию у профессоров В.А. Басова и И.П. Матюшенкова. Эта судьбоносная перемена отразилась не только на жизни самого молодого хирурга, но и на становлении всей отечественной урологии и андрологии.

ПУТЬ ВРАЧА Ф.И. СЕНИЦЫНА: ОТ ОФТАЛЬМОЛОГИИ – К УРОЛОГИИ

Федор Иванович Сеницын родился 25 мая (6 июня) 1835 г. в селе Веркинуново Вышневолоцкого уезда Тверской губернии в семье священника. Наследуя традиции отца, он обучался в духовном училище, а затем – в Тверской семинарии, став ее выпускником в 1855 г. Однако спустя 4 года молодой человек выбрал собственный путь и в 1859 г. поступил на медицинский факультет Московского университета, который окончил в 1864 г.

Когда Федора Ивановича призвали на военную службу, он в качестве дипломированного врача 7 лет посвятил получению практического опыта: молодой хирург оперировал солдат и офицеров 87-го пехотного Нейшлотского полка, лейб-уланского Курляндского и 4-го пехотного Копорского полков. Этот огромный практический опыт значительно повлиял на его дальнейшее профессиональное становление. Правда, первоначальные достижения доктора



Ф.И. Сеницына были связаны не с урологией, а с офтальмологией: в декабре 1871 г. он защитил докторскую диссертацию «О влиянии шейного симпатического узла на питание глаза».

Однако через пару лет опытный офтальмолог решил поменять профиль и с 1873 по 1875 г. стал изучать хирургию и мочеполовые болезни под руководством профессоров В.А. Басова и И.П. Матюшенкова. Обучение проходило успешно, и в 1875 г. уролог Ф.И. Сеницын по ходатайству университета был командирован Министерством народного просвещения в Европу. Там, в течение двух лет он совершенствовал свои навыки в знаменитых урологических клиниках Ф. Гюйона, Г. Симона и Л. Диттеля.

После возвращения в Россию по ходатайству И.П. Матюшенкова Федор Иванович был принят в Московский университет доцентом кафедры теоретической хирургии для преподавания дисциплин о болезнях мочеполовых органов.

В 1884 г. Ф.И. Сеницын был назначен экстраординарным профессором кафедры хирургической патологии и получил в собственное управление клинику мочеполовых болезней, которая, благодаря его умелому руководству, к 1892 г. уже имела 40 коек. В клинике Ф.И. Сеницын занимался главным образом лечением больных заболеваниями мочевого пузыря, уретры и мошонки, а также стал настоящим виртуозом в камнедроблении.

В 1893–1907 гг. Федор Иванович был назначен ординарным профессором кафедры хирургической патологии с десмургией и с учением о вывихах и переломах медицинского факультета, а в 1903 г. получил звание заслуженного профессора Московского университета.

БОРЬБА ЗА ВЫДЕЛЕНИЕ УРОЛОГИИ В САМОСТОЯТЕЛЬНУЮ ДИСЦИПЛИНУ

С именем профессора Ф.И. Сеницына неразрывно связана борьба за выделение урологии в самостоятельную дисциплину и дальнейшее переименование урологической клиники в андрологическую. Правда, самостоятельная кафедра андрологии в Московском университете, несмотря на желание и просьбы Ф.И. Сеницына, появилась значительно позже – в 1923 г., когда отделение болезней мочеполовых органов возглавил его ученик П.Ф. Богданов. В период работы в Московском университете профессор Ф.И. Сеницын был известен как выдающийся и талантливый лектор. Его лекции содержали все известные в то время сведения по андрологии и выслушивались студентами с большим интересом, проходили при переполненном зале, продолжаясь без перерыва два с половиной часа. Они были записаны студентом Н.М. Диким и изданы совместно с доктором А.А. Вагаповым в 1890 г. в виде монографии «Краткое руководство к изучению болезней мочевых и половых органов».

Помимо основного лекционного курса, который читал профессор, студентам предлагался доцентский курс, включавший лекции и практические занятия. Его читали пару часов в неделю приват-доценты П.Ф. Богданов, Г.И. Барадулин, Г.Д. Воскресенский, Н.Х. Дзирне, С.М. Доброхотов. Этот курс был посвящен основным разделам андрологии, а также «учению о болезнях мочевого пузыря и мочеточников и диагностике страданий этих органов с помощью цистоскопии и катетеризации мочеточников», гинекологической цистоскопии, топографической анатомии и оперативной хирургии мочевых и половых органов, практическим занятиям на трупах по выполнению операций на почках, мочеточниках, мочевом пузыре, предстательной железе, мочеполовом канале и т.д. Особенно высоко была оценена современниками научная работа Ф.И. Сеницына о применении кастрации для лечения больных опухолями простаты, исходя из эндокринной связи между ней и яичками. Эта гениальная идея легла в основу современной гормональной терапии рака предстательной железы. Прозорливое предложение Ф.И. Сеницына дало мощный толчок к последующему изучению влияния гормонов на половую жизнь мужчин. Поэтому, несмотря на то что метод лечения пациентов с гипертрофией предстательной железы кастрацией был оставлен как неэффективный, в настоящее время он широко и с пользой применяется

при лечении больных раком предстательной железы.

НАСЛЕДИЕ ПРОФЕССОРА Ф.И. СЕНИЦЫНА

Федор Иванович Сеницын скончался скоропостижно, от внезапной остановки (паралича) сердца 14 (27) октября 1907 г. в университетской церкви во время литургии. Профессора похоронили на Миусском кладбище, однако до наших дней его могила не сохранилась.

Безусловно, влияние Федора Ивановича Сеницына на отечественную урологию было огромным. Ведь именно он стал основоположником российской андрологии как научной дисциплины. Профессор Ф.И. Сеницын опубликовал 26 научных работ, и наиболее ценное значение среди них имели исследования о семенных кистах, камнедроблении и камне-сечении, их видах и сравнительной оценке, об эписпадии и гипоспадии, гемоглобинурии, значении различных степеней повышенного гидростатического давления в почках, переливании крови у людей, стриктурах уретры. Также Ф.И. Сеницын предложил метод экстренного расширения мочеиспускательного канала при его сужении. Признавая взаимную связь между яичками и предстательной железой, он одним из первых предложил двустороннюю кастрацию, производимую с лечебной целью у больных аденомой предстательной железы, и с успехом выполнил ее, установив эндокринный генез опухолей предстательной железы. Именно Ф.И. Сеницын усовершенствовал и внедрил в практику стальные бужи с кривизной, соответствующей кривизне задней части уретры, модифицировал методы камнедробления.

Помимо профессиональной деятельности Ф.И. Сеницын принимал участие и в общественной жизни: он являлся членом-учредителем Хирургического общества в Москве и Общества русских хирургов, многие годы избирался в Московскую городскую думу.

В год 185-летия со дня рождения профессора Ф.И. Сеницына, подводя итоги его деятельности, профессиональные урологи понимают, что заслуги этого выдающегося человека трудно переоценить. Ведь к ним относится не только создание Московской школы урологов, успешная борьба за выделение андрологии в отдельную специальность, а также организация и разработка методики ее преподавания и плеяда учеников (П.Ф. Богданов, Е.Ф. Вашкевич, Р.М. Фронштейн, Г.Д. Воскресенский, А.Н. Гагман), продолживших развитие отечественной урологии.

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ!

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас к сотрудничеству на страницах газеты «Московский уролог». Надеемся, что газета станет площадкой для обмена опытом, публикации важных для практической работы каждого врача результатов исследований и достижений медицинских организаций нашей страны.

Ждем вашего видения дискуссионных вопросов и проблем нашей специальности, сложных, нестандартных клинических наблюдений из практики, результатов клинических испытаний, технологических новинок и новых методик диагностики и лечения уроандрологических больных.

Нам крайне важно иметь обратную связь с читателями, мы открыты к диалогу!

Ждем ваших мыслей и идей!



МОСКОВСКИЙ УРОЛОГ
МЕДИЦИНСКАЯ ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКАЯ ГАЗЕТА

РЕДАКЦИЯ ГАЗЕТЫ

Москва, Ломоносовский пр-кт, д. 27, к. 10
Телефон: +7 (903) 295-66-81

Лалабекова Марина Валерьевна

mosurolog@bk.ru

АДЕНОПРОСИН

облегчает жизнь мужчин



**ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЕВРОПЕЙСКИЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

- ◆ Уменьшает симптомы ДГПЖ*
- ◆ Улучшает уродинамику*
- ◆ Уменьшает симптомы хронического простатита*



BIOTENNOS
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8-495-150-24-71
www.adenoprosin.ru

ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы

* Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аденопросин

На правах рекламы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ