Содержание

УРОЛОГИЯ

Лікування гострої затримки сечі, обумовленої доброякісною гіперплазією передміхурової залози
С.П. Пасєчніков, Я.М. Клименко 5

Малоінвазивні технології в урології
Огляд конференції
О.І. Литвинов, О.В. Шуляк, О.Б. Банира та ін. 15

Инновационные аспекты технологий в урологии
Обзор конференции
И.М. Антонян, В.И. Зайцев, С.П. Пасечников 20

Інфекції сечової системи в дітей
Оновлені рекомендації 2011 р.
Д.Д. Іванов, С.В. Кушніренко 36

Вторинна специфічна профілактика каменеутворення
Рекомендації EAU-2012 60

ОНКОУРОЛОГИЯ

Биохимический рецидив после куративной терапии рака предстательной железы
А.С. Переверзев 10

Аспекти діагностики та лікування малих ниркових новоутворень
О.Б. Банира, О.О. Строй, О.В. Шуляк 42

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Роль збудників ІПСШ у розвитку ускладнень хірургічного лікування хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози
С.П. Пасєчніков, А.С. Глєбов 29

Туберкульоз нирки
С.П. Пасєчніков, М.В. Мітченко, С.В. Нашеда 69

Курение или здоровье – выбор за мужчиной 75

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

Роль антиспермальних антитіл у патогенезі імунозалежного чоловічого неплідця
А.М. Гаврилюк, В.В. Чоп'як, А.Й. Наконечний та ін. 52

ПСИХОЛОГИЯ

Женский мозг – мужской мозг
Серж Гингер 79

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Анонс мероприятий 41, 59

Дайджест 82

Медичні журнали для лікаря-практика

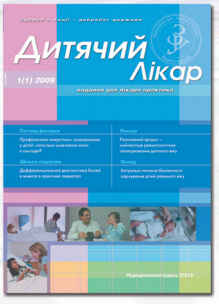
Рациональная фармакотерапия
96488
http://rpht.com.ua

Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия
96489
http://neuro.health-ua.com

Практична ангіологія
94976
http://angio.health-ua.com

Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія
94977
http://kiai.com.ua

Острые и неотложные состояния в практике врача
95403
http://emergency.health-ua.com



Дитячий лікар
37812
http://d-l.com.ua

Медицинские аспекты здоровья женщины
95404
http://mazg.com.ua

Адреса:
вул. Світлицького, 35А,
м. Київ, 04123
Тел.: (044) 391-31-40

Учредитель
Игорь Иванченко

Руководитель проекта
Татьяна Артюнина

Издатель
«Медицинские аспекты здоровья женщины»

Генеральный директор
Анастасия Чаплыженко

Медицинский директор
Валерий Кидонь

Отдел рекламы
Анастасия Чаплыженко
Chaplyzhenko@id-zu.com

Шеф-редактор
Мария Арефьева
m_arefyeva@inbox.ru
arefieva@id-zu.com

Ответственный секретарь
Алла Яворская

Медицинские редакторы
Марина Малей
Ольга Жигунова

Литературные редакторы
Алла Яворская
Анастасия Классен
Елена Заболотная

Дизайн/верстка
Елена Заболотная

Начальник производственного отдела
Ивалин Крайчев

Отдел подписки
(044) 391-31-40
parubec@id.zu.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 14098-3069Р от 19.05.08

Подписано в печать 04.07.12
Заказ № 04/07
Печать – ООО «Издательский дом «Аванпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов.
За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Статьи с пометкой публикуются на правах рекламы. Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель.
Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции.
Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции:
04123, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж
тел/факс: (044) 391-31-41

© Иванченко И.Д., 2006.

Редакционная коллегия

Берадзе Тина Игоревна
психиатр, психотерапевт, медицинский психолог, президент Международного центра «Психическое здоровье», директор по международным связям Ассоциации психиатров Украины

Бидер Давид
профессор Государственного медицинского центра «Тел Ашомер Шеба», медицинский центр «Ассута», Израиль

Бойко Николай Иванович
д.мед.н., профессор кафедры урологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, президент Украинской ассоциации андрологии и сексуальной медицины

Веропотвелян Петр Николаевич
к.мед.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека Республиканского центра медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

Гаврилюк Анна Мирославовна
к.б.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого

Горпинченко Игорь Иванович
д.мед.н., профессор, генеральный директор Украинского института сексопатологии и андрологии, руководитель клиники сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», президент Ассоциации андрологов и сексологов Украины

Иванов Дмитрий Дмитриевич
д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

Лутай Михаил Илларионович
д.мед.н., профессор, руководитель отдела атеросклероза и ишемической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины»

Мавров Геннадий Иванович
д.мед.н., профессор, директор ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», заведующий кафедрой дерматовенерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Пасечников Сергей Петрович
д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, заведующий отделом воспалительных заболеваний ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

Переверзев Алексей Сергеевич
д.мед.н., профессор кафедры урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Пирогов Виктор Алексеевич
д.мед.н., профессор, заведующий лабораторией нейроурологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

Радченко Владимир Александрович
д.мед.н., профессор, заместитель директора по научной работе Института патологии позвоночника и суставов им. М.И. Ситенко НАМН Украины

Стаховский Эдуард Александрович
д.мед.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-исследовательского отделения пластической и реконструктивной онкоурологии Национального института рака НАМН Украины

Тронько Николай Дмитриевич
академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, д.мед.н., профессор, директор Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины

Яворская Валентина Алексеевна
д.мед.н., профессор кафедры невропатологии и нейрохирургии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Лікування гострої затримки сечі, обумовленої доброякісною гіперплазією передміхурової залози

С.П. Пасєчніков, д.мед.н., професор, завідувач кафедри урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, завідувач відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України»
Я.М. Клименко, кафедра урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

Гостра затримка сечі (ГЗС) – досить поширене, болісне і потенційно небезпечне для життя ускладнення, що спостерігається у 40-55% хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ) [1-3]. Відведення сечі значно покращує стан пацієнта, однак залишається відкритим питання щодо подальшої тактики лікування.

В історичному аспекті існують різні підходи до ведення хворих з ГЗС. До середини XIX ст. єдиним способом вирішення даної проблеми була періодична катетеризація сечового міхура, яка в умовах недостатньо розвиненої асептики і антисептики неодмінно призводила до запальних та інших ускладнень. Простатектомія, що виконувалась до початку XX ст., через недосконалу техніку викликала величезну кількість ускладнень, а інфікування сечових шляхів внаслідок багаторазових катетеризацій, які передували операції, додатково погіршувало прогноз. Завдяки впровадженню двох- і трьохетапної простатектомії ситуація дещо покращилася. З удосконаленням методик і розвитком фармакології та анестезіології в другій половині XX ст. частіше почали виконуватись невідкладні простатектомії. Однак ці оперативні втручання не виправдали себе, оскільки складно в короткі терміни адекватно обстежити хворого та провести передопераційну підготовку. Як наслідок, виникали ускладнення, яких досить часто можна було б уникнути, відтермінувавши операцію та перевівши її в планову.

Невідкладна допомога при ГЗС полягає у терміновому відведенні сечі із сечового міхура шляхом катетеризації або цистостомії. До можливих ускладнень швидкого дренування сечового міхура відносять гематурію, гіпотензію і поліурію, але доказів того, що поступова декомпресія знижує ймовірність їх виникнення, не існує [4, 5]. Перевага катетеризації перед епіцистостомією надається у 83-98% випадків [6, 7]. Кожен з цих варіантів має свої переваги і недоліки. Катетеризація – швидка і, як правило, нескладна процедура, технікою виконання якої (на відміну від надлобкового дренування) мають володіти не лише урологи, а й лікарі загальної практики і медичні сестри [8-10]. Однак ще 15-20 років тому велика кількість авторів надавала перевагу епіцистостомії. Катетеризація сечового міхура супроводжувалась інфікуванням сечових шляхів у 30-70% випадків у порівнянні з 8-18% при надлобковому дренуванні [11-13]. Також нерідко (в 17% випадків) розвивалось таке ускладнення, як стриктура уретри, що є наслідком тривалого перебування катетера в уретрі [11]. Крім того, вважалось, що при епіцистостомії хворому зручніше доглядати за дренажем і відмічається краща переносимість порівняно з катетеризацією [12, 13]. В одному з Кокранівських оглядів учені прийшли до висновку, що пацієнти, яким проводять катетеризацію до 14 діб, відчувають менший дискомфорт, рідше мають бактеріурію та потребують рекатетеризації при надлобковому дренуванні у порівнянні з уретральним [14]. Прихильники епіцистостомії вказують на ще одну її перевагу – можливість перетискати дренаж без його видалення для проведення спроб відновлення сечовипускання [13, 15]. З економічної точки зору обидва методи є рівноцінними [13], але деякі автори вважають надлобкове дренування більш рентабельним [15]. Однак у сьогоднішній практиці кількість запальних ускладнень значно зменшилась у зв'язку зі скороченням термінів катетеризації, удосконаленням складових матеріалів катетерів та активним застосуванням сучасних антибактеріальних препаратів [16, 17]. Окрім того, епіцистостомія, особливо при виконанні недосвідченими лікарями, може бути пов'язана з виникненням небезпечних ускладнень: випадінням дренажу [18], перфорацією кишечника [19], гострим перитонітом, обумовленим інфікуванням черевної порожнини сечею [20], перфорацією задньої стінки сечового міхура [21], міграцією надлобкового катетера в передню уретру [22], імплантацією злоякісних клітин за наявності раку сечового міхура [23].

Таким чином, на сьогоднішній день катетеризація еластичним катетером є основним способом дренування сечового міхура при ГЗС, поступаючись місцем епіцистостомії у разі невдачі або при виникненні ятрогенних ускладнень (наприклад несправжній хід уретри) [24].

Після надання невідкладної допомоги пацієнта обстежують для встановлення причини ГЗС і оцінки загального стану. При відомій або підозрюваній ДГПЗ рекомендується не видаляти катетер із сечового міхура після відведення сечі, оскільки до 70% чоловіків із цим захворюванням не можуть повторно здійснити самостійно акт сечовипускання після катетеризації [25]. За результатами обстеження приймається рішення щодо подальшої тактики лікування хворого. Донедавна такі пацієнти або підлягали оперативному втручанню протягом декількох діб, або при тяжкому загальносоматичному стані їх виписували, встановлюючи постійний уретральний катетер на невизначений термін. Проте останні приречені на виникнення цілого ряду ускладнень: інфекцій сечових шляхів, травм, конкрементів, стриктури уретри, пролежнів уретри, простатиту, плоскоклітинної карциноми [26, 27]. Також було доведено вищий рівень смертності серед хворих, що використовували постійні уретральні катетери [28].

Самокатетеризація – ще один підхід до лікування чоловіків з ГЗС, що є загальноприйнятим за неможливості самостійного сечовипускання, обумовленій нейрогенним сечовим міхуром. Закордонні автори в одному з порівняльних досліджень демонструють переваги цього методу перед встановленням катетера на певний час: самостійне сечовипускання відновлюється у 56 проти 25% хворих, знижується частота інфекцій сечових шляхів – 32 проти 75%. Головною ж перевагою самокатетеризації дослідники вважають відсутність дренажів, що заважають звичному життю пацієнта, а також збереження сексуальної активності [29]. Однак даний метод не набув широкого використання в нашій країні, оскільки його застосування передбачає проведення навчань з хворими, що потребує багато часу і спеціальної підготовки медичного персоналу [30]. Крім того, катетеризація сечового міхура за наявності збільшеної передміхурової залози не завжди є простою процедурою, навіть для спеціаліста.

Донедавна пацієнтам з ДГПЗ, ускладненою ГЗС, після дренування сечового міхура, як правило, виконували оперативне втручання – простатектомію або трансуретральну резекцію простати (ТУРП). Перевагою такого підходу є достатньо швидке відновлення повноцінного самостійного сечовипускання. Разом із тим здійснення хірургічного втручання пов'язане з виникненням інтра- і післяопераційних ускладнень [31-33].

Результати дослідження американських учених на чолі з W.K. Mebust (1989), у якому брали участь 3885 чоловіків, довели, що одним із факторів, які підвищують частоту ускладнень і летальність після ТУРП, є ГЗС, яка передувала операції [34]. Майже через десять років британські вчені підтвердили ці дані, провівши дослідження за участю 1242 пацієнтів із неможливістю самостійного сечовипускання, обумовленою ДГПЗ [35]. Вони мали в 27 разів вищий ризик смерті в 30-денний і в 4,5 разу в 90-денний термін після операції у порівнянні з хворими, яким проводили ТУРП у зв'язку із симптомами нижніх сечових шляхів. Крім того, у пацієнтів, прооперованих з приводу ГЗС, відмічена більша кількість інтраопераційних (в 1,8 разу) і післяопераційних (в 1,6 разу) ускладнень та виникнення потреби в гемотрансфузіях (в 2,5 разу). Останні дослідження [36] продемонстрували, що смертність протягом року після ГЗС перевищує таку в популяції, особливо серед чоловіків молодших вікових груп. Цікаво те, що 9,2% пацієнтів, оперованих з приводу ГЗС, нездатні до самостійного сечовипускання після операції порівняно з 2,3% хворих, оперованих планово; при цьому сечовипускання взагалі не відновлювалося у них в 9 разів частіше (0,9 проти 0,1%) [8].

Отримані дані щодо високої частоти ускладнень при проведенні оперативних втручань хворим на ГЗС, обумовлену ДГПЗ, привели до зміни лікувальної тактики в останнє десятиріччя. Почали застосовувати спроби сечовипускання без катетера (ССБК), що в англомовній літературі мають назву trial without catheter (TWOC). Після певного періоду дренування сечового міхура катетер видаляли, і хворі робили спробу самостійного сечовипускання.

Перші дослідження, проведені в 80-х роках минулого століття, продемонстрували досить низьку частоту відновлення самостійного сечовипускання, що становила 23-40% [37-39]. Однак було доведено, що навіть якщо ССБК виявиться вдалою у кожного п'ятого пацієнта, вона вже буде виправданою з економічної точки зору [8].

Результати спроб відновлення акту сечовипускання істотно покращились із початком широкого застосування α-адреноблокаторів. Вперше цю групу препаратів в урології почали використовувати в середині 70-х років XX ст. [40]. Групою вчених [41] була виявлена значна кількість α-адренергічних рецепторів у гіперплазованій тканині та капсулі передміхурової залози, а також в шийці сечового міхура. Як відомо, строма гіперплазованої тканини (45% всієї маси пухлини) на 60% складається із м'язових структур [42]. Активація α-адренергічних рецепторів призводить до скорочення гладкої мускулатури і збільшення тонусу передміхурової залози, її капсули, простатичного відділу сечовивідного каналу і шийки сечового міхура. Блокування даних рецепторів медикаментозними засобами обумовлює розслаблення гладеньких м'язів, зменшення інфравезикальної обструкції і відповідно поліпшення сечовипускання [43]. Доведено, що α-адреноблокатори знижують тиск в простатичному відділі уретри та шийці сечового міхура без погіршання скорочення детрузора [44]. Завдяки сучасним досягненням фармакології та молекулярної біології встановлено не лише те, що в стромі ДГПЗ локалізовані переважно α_1-адренорецептори

(співвідношення α_1:α_2= 4:1) [45], але й те, що α_1-адренорецептори поділяються на α_{1A}, α_{1B}, α_{1D} [46]. У гіперплазованій тканині передміхурової залози домінують переважно α_{1A}-рецептори ($\alpha_{1A} > \alpha_{1D} >> \alpha_{1B}$) – близько 70% усієї кількості рецепторів [47, 48-55]. Згідно з класифікацією, α-адреноблокатори поділяються на: α_1/α_2-неселективні (феноксибензамін), α_1-селективні короткої дії (празозин, альфузозин), α_1-селективні пролонгованої дії (теразозин, доксазозин, альфузозин подовженого вивільнення) і останнє покоління – простатоселективні – α_{1A} (тамсулозин) [45].

Відомо, що різні α_1-адреноблокатори за ефективністю щодо усунення симптомів інфравезикальної обструкції суттєво не відрізняються між собою, різними є лише зумовлені ними побічні ефекти [56]. Більшість із них пов'язана з впливом на серцево-судинну систему (ортостатична гіпотензія) і проникненням препарату через гематоенцефалічний бар'єр (астенія, сонливість) [57]. Вважається, що побічні дії в основному зумовлені впливом препаратів на α_{1B}-адренорецептори, розташовані в гладеньких м'язах стінок судин [58].

На сьогоднішній день основним α-адреноблокатором, що застосовується у хворих на ДГПЗ, є тамсулозин. Така преференція зумовлена багатьма чинниками. Тамсулозин – єдиний із препаратів своєї групи, синтезований для використання в урології, інші походять з кардіології [59, 60]. Результати фармакологічних і молекулярно-біологічних досліджень свідчать, що тамсулозин має високу селективність щодо α_{1A}-адренорецепторів [61]. Його афінність в 13-38 разів вища до α_{1A}-адренорецепторів, аніж до α_{1B}-адренорецепторів [62] і в 12 разів – до адренорецепторів простати, ніж аорти [63]. Такі властивості дали змогу в 10 разів знизити дозу діючої речовини в порівнянні з іншими препаратами даної групи, і цим пояснюється мінімальна кількість побічних дій тамсулозину. Специфічним і найбільш частим (4-10% випадків) побічним ефектом є ретроградна еякуляція [64, 65]. Призначення цього препарату, на відміну від інших α-адреноблокаторів, не потребує підбору і титрування дози [60, 66]. Завдяки оптимальній та однаковій для всіх хворих терапевтичній дозі з першого дня лікування препарат можна використовувати у фармакофункціональних тестах для прогнозування ефективності терапії ДГПЗ α-адреноблокаторами [67]. Період його напіввиведення становить від 10 год у здорових осіб до 13 год у чоловіків літнього віку, хворих на ДГПЗ [68]. Це дає змогу застосовувати препарат один раз на добу, що значно покращує комплаєнтність лікування. Отже, завдяки своїм фармакодинамічним властивостям та безпечності серед усіх α_1-адреноблокаторів тамсулозин сьогодні є препаратом вибору для лікування пацієнтів із ДГПЗ [69].

Існує Кокранівський огляд, присвячений використанню α_1-адреноблокаторів перед видаленням катетера при лікуванні ГЗС, обумовленої ДГПЗ [70]. Автори проаналізували результати п'яти досліджень за участю 696 хворих, у чотирьох з яких пацієнти отримували альфузозин, а в одному – тамсулозин. Вони свідчать, що сечовипускання в 1,4 разу краще відновлювалось у хворих, які отримували лікарський препарат, ніж у тих, хто приймав плацебо. Єдине дослідження тамсулозину, включене до цього огляду, провели англійські вчені на чолі з M.G. Lucas. Воно є найбільшим з опублікованих із застосуванням цього препарату [71]. Так, у 149 хворих доведено високу ефективність тамсулозину в порівнянні з плацебо. ССБК виявилась вдалою у 48% пацієнтів, які отримували α-адреноблокатор, у порівнянні з 26% осіб, які приймали плацебо. Частота виникнення таких побічних ефектів, як запаморочення і сонливість, не відрізнялась в обох групах – 6 і 3% відповідно. Існує ще декілька публікацій, присвячених застосуванню тамсулозину у значно меншої кількості хворих [72-74]. Згідно з їхніми даними, ефективність лікування в основних групах становила 61-79%, проте достовірність цих результатів невисока через невелику кількість пацієнтів.

Дискусійною довгий час була тривалість дренування сечового міхура перед видаленням катетера. M. Taube et al. вказували на відсутність переваг дводенного дренування сечового міхура перед одноденним [38]. Натомість B. Djavan et al. у своїх дослідженнях довели, що ефективність простого випорожнення сечового міхура становила 44%, дводенного дренування – 51%, семиденного – 62%. Автори дійшли висновку, що тривале перебування катетера в уретрі доцільне у хворих з об'ємом евакуйованої сечі > 1300 мл [75]. Інші британські вчені під керівництвом S. McNeill вважають ефективність триденної катетеризації вищою за одно-дводенну – 48 проти 29% [76]. J.M. Fitzpatrick et al. також підтверджують ефективність пролонгованої катетеризації [77]. Згідно з результатами їхнього дослідження за участю 2811 чоловіків, дренування більше трьох діб статистично достовірно підвищує ймовірність відновлення самостійного сечовипускання у порівнянні з меншими термінами катетеризації (59,6 проти 56,4%). Узагальнюючи літературні дані, М.Ф. Трапезникова та співавт. вказують на наступну частоту відновлення сечовипускання: 17-51% випадків – при триденній катетеризації, 25-62% – при семиденній [16].

Отже, існує прямий зв'язок між позитивним результатом ССБК і більш тривалою катетеризацією. Він пояснюється, з одного боку, тривалим регресом набряку, а з другого – повільним відновленням скоротливої здатності детрузора [78]. Однак більш тривала катетеризація вірогідно асоціюється з вищою частотою ускладнень [6, 36]. Таким чином, найбільш раціональною видається триденна тривалість дренування сечового міхура перед проведенням ССБК [36, 79].

Іншою надзвичайно актуальною проблемою є визначення контингенту пацієнтів, у яких можна очікувати позитивний результат ССБК після певного періоду дренування сечового міхура із застосуванням α-адреноблокаторів, а також тих, у кого консервативне лікування може бути неефективним. Одне з перших досліджень в цьому аспекті [38] продемонструвало залежність результатів відновлення сечовипускання від об'єму сечі, евакуйованої при катетеризації хворих з ГЗС. Граничним значенням вважається 900 мл сечі. На думку авторів, пацієнтам, які мали більшу кількість сечі, консервативне сечовипускання проводити недоцільно. Однак дизайн дослідження не передбачав використання α-адреноблокаторів.

В іншому дослідженні [75] також надається значення цьому параметру, проте граничним є дещо більший об'єм евакуйованої сечі – 1 л. Окрім того, хворі віком до 75 років з детрузорним тиском > 35 мм водн. ст. після видалення катетера частіше були здатні до самостійного сечовипускання. Також кращі результати виявились у пацієнтів із наявністю провокуючого фактора розвитку ГЗС (переохолодження, прийом алкоголю). Однак у цьому дослідженні також не застосовували α-адреноблокатори.

McNeill у своїх публікаціях [76, 80] підтверджує значимість об'єму сечі, евакуйованої при катетеризації у хворих з ГЗС, що становить > 1 л. Ще одним негативним фактором, який впливав на результати ССБК у пацієнтів, які приймали альфузозин, був вік старше 65 років.

Результати найбільшого опублікованого дослідження за участю 2811 пацієнтів, які отримували α-адреноблокатори, показали, що спонтанна ГЗС, вік ≥ 70 років і об'єм сечі ≥ 1 л, евакуйованої при катетеризації, асоціювались із вірогідно гіршими наслідками ССБК [77].

Вищезгадані фактори не знайшли підтвердження в дослідженні англійських вчених на чолі з V. Kumar [81]. Автори заперечують роль об'єму евакуйованої сечі та провокуючих чинників, таких як інфекції сечових шляхів, закрепи, застосування антихолінергічних препаратів. На їхню думку, статистично достовірною була лише відмінність у розмірі передміхурової залози хворих, який визначали за допомогою пальцевого ректального дослідження (15,9 г у групі з позитивним результатом, 27,5 г – з негативним). Проте такий суб'єктивний спосіб вимірювання розміру передміхурової залози ставить під сумнів значення цього фактора. Т.С. Перепанова та співавт. [82] також вказують на певну роль об'єму простати, визначеного вже за даними УЗД: 65 мл у пацієнтів із позитивним результатом ССБК, 83 мл – з негативним. Однак ці цифри статистично недостовірні. Вірогідно, значення мала лише тривалість ДГПЗ: чим вона довша, тим гірші результати відновлення сечовипускання.

Деякі вчені [83, 84] вказують на статистично достовірний негативний вплив внутрішньоміхурової протрузії простати на відновлення сечовипускання. Частота невдалих ССБК в пацієнтів із протрузією розміром до 5 мм становила 36%, 5-10 мм – 58%, > 10 мм – 67% [83].

Отже, за даними різних дослідників, результат ССБК може залежати від віку хворих, кількості сечі, евакуйованої при катетеризації, ступеня порушення скоротливої здатності детрузора, тривалості дренування сечового міхура, об'єму простати, ступеня внутрішньоміхурової протрузії простати, давності захворювання.

Інші ж автори заперечують зв'язок успішного відновлення сечовипускання з такими факторами, як вік пацієнтів [38, 85], кількість сечі, евакуйованої при катетеризації [83, 86], величина детрузорного тиску [85], тривалість катетеризації [38, 83], об'єм простати [82, 83, 86], вираженість симптоматики до виникнення ГЗС [38, 81, 85], наявність інфекції сечових шляхів [38, 81]. Разом із тим деякі вчені [87] вважають, що не існує чинників, від яких залежить успішність ССБК.

Таким чином, немає одностайності у виборі тактики лікування хворих з ГЗС, викликаною ДГПЗ, та чітких критеріїв необхідності застосування ССБК. Як наслідок, незважаючи на розвиток нових технологій і винайдення більш ефективних препаратів, кількість ускладнень після проведення оперативних втручань істотно не зменшується.

Так, можна зробити висновок, що сучасні підходи до лікування пацієнтів із ГЗС, зумовленою ДГПЗ, потребують подальшого вивчення та вдосконалення.

Література

1. Roehrborn C.G. The epidemiology of acute urinary retention in benign prostatic hyperplasia // Rev Urol.– 2001. – 3.– C. 187-92
2. Emberton M., Anson K. Acute urinary retention in men: an age old problem // BMJ. – 1999. – № 318. – P. 921-925.
3. Пасєчніков С.П., Бухалов Ю.В. Обгрунтування вибору α-адреноблокатора для купування гострої затримки сечі // Здоровье мужчины. – 2004. – №3.– С. 158-160.
4. Selius B.A., Subedi R. Urinary Retention in Adults: Diagnosis and Initial Management Am Fam Physician. 2008; 77(5): 643-650.
5. Nyman M.A., Schwenk N.M., Silverstein M.D. Management of urinary retention: rapid versus gradual decompression and risk of complications // Mayo Clin Proc, 1997; 72(10): 951-956.
6. Desgrandchamps F., De La Taille A., Doublet J.D. The management of acute urinary retention in France: a cross-sectional survey in 2618 men with benign prostatic hyperplasia. BJU Int 2006; 97 : 727-33.
7. Manikandan R., Srirangam S.J., O'Reilly P.H., Collins G.N. Management of acute urinary retention secondary to benign prostatic hyperplasia in the UK: A national survey. BJU Int 2004; 93: 84-8.
8. Choong S., Emberton M. Acute urinary retention. BJU Int, 2000; 85: 186-201.
9. Allardice J.T. et al. Acute urinary retention: which catheter? Ann R Coll Surg Engl, 1988; 70: 366–368.
10. Webb V.J., Booth C.M. Cutting the cost of catheterisation for acute retention – a hospital or domiciliary procedure? Br.J. Urol, 1995; 76: 443-445.
11. Horgan A., Prasad B., Waldron D.et al.Acute urinary retention. Comparison of suprapubic and urethral catheterization. Br.J.Urol, 1992; 70 (2): 149-51.
12. Piergiovanni M., Tschantz P. Urinary catheterization: transurethral or suprapubic approach? Helv. Chir. Acta, 1991; 58 (1-2): 201-5.
13. Shapiro J., Hoffman J., Jersky J. A comparison of suprapubic and urethral drainage for postoperative urinary retention in general surgical patients. Acts Chir.Scand, 1982; 148 (4): 323-7.
14. Niel-Weise B.S., van den Broek P.J. Urinary catheter policies for short-term bladder drainage in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2005;(3): CD004203.
15. Ichsan J., Hunt D. Suprapubic catheters: a comparison of suprapubic versus urethral catheters in the treatment of acute urinary retention. Aust. N. Z.J. Surg, 1987; 57 (1):33-6.

16. Трапезникова М.Ф., Морозов А.П., Поздняков К.В. Острая задержка мочеиспускания при аденоме предстательной железы // Урология. – 2007. – №3. – С. 98-102.
17. Brosnahan J., Jull A., Tracy C. Types of urethral catheters for management of short-term voiding problems in hospitalised adults. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1): CD004013.
18. Horgan A.F., Prasad B., Waldron D.J., O'Sullivan D.C. Acute urinary retention. Comparison of suprapubic and urethral catheterisation. Br. J. Urol, 1992; 70: 149-51.
19. Cundiff G., Bent A.E. Suprapubic catheterization complicated by bowel perforation. Int. Urogynecol. J. Pelvic. Floor. Dysfunct, 1995; 6: 110-3.
20. Heit M. Infectious peritonitis complicating suprapubic catheter removal. Int. Urogynecol. J. Pelvic. Floor. Dysfunct, 1997; 8: 47-9.
21. Pieretti R.V., Pieretti-Vanmarcke R.V. Late intraperitoneal posterior bladder wall perforation caused by loose percutaneous Stamey suprapubic catheter. Pediatr Surg Int, 1995; 10: 570-1.
22. Motiwala H.G., Amlani J.C., Visana K.N., Patel P.C. Migration of suprapubic catheter to anterior urethra. Br J Urol, 1992; 69: 211-2.
23. Breul J., Block T., Breidenback R., Hartung R.U. Implantation metastasis after a suprapubic catheter in a case of bladder cancer. Eur. Urol, 1992; 22: 86-8.
24. Переверзев А.С. Острая задержка мочи при доброкачественном простатическом синдроме // Международный медицинский журнал. – 2007. – №1.
25. Breum L., Klarskov P., Munck L.K., Nielsen T.H., Nordestgaard A.G. Significance of acute urinary retention due to intravesical obstruction. Scand. J. Urol. Nephrol, 1982;16(1):21-24.
26. Drinka P.J. Complications of chronic indwelling urinary catheters. J. Am. Med. Dir. Assoc, 2006;7(6):388-392.
27. Delnay K.M., Stonehill W.H., Goldman H., Jukkola A.F., Dmochowski R.R. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter. J. Urol, 1999; 161(4): 1106-1108.
28. Kunin C.M., Douthitt S., Dancing J., Anderson J., Moeschberger M. The association between the use of urinary catheters and morbidity and mortality among elderly patients in nursing homes. Am. J. Epidemiol, 1992; 135(1): 291-301.
29. Patel M.I., Watts W., Grant A. The optimal form of urinary drainage after acute retention of urine. Br. J. Urol. Int, 2001; 88: 26-29.
30. Иремашвили В.В. Острая задержка мочеиспускания у мужчин // Русский медицинский журнал. Выпуск: Хирургия. Урология. – 2007. – Т. 15, № 12.
31. Шуляк О.В. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози: оптимізація лікування з позиції доказової медицини: автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.01.06 / О.В. Шуляк. – К., 2004. – 37 с.
32. Ярославский В.Л. Аденома предстательной железы и инфекция мочевых путей / В.Л. Ярославский, В.В.Россихин, С. Я.Мысько // Здоровье мужчины: мат-лы XII науч.-практ. конф. урологов и сексопатологов, 2004. – Х., 2004. – С. 104-105.
33. Tubaro A. The current role of open surgery in BPH / A. Tubaro, C. de Nunzio // EAU-EBU Update series. – 2006. – № 4. – P. 191-201.
34. Mebust W.K., Holtgrewe H.L., Cockett A.T.K., Peters P.C. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3885 patients. J. Urol, 1989;141:243–247.
35. Pickard R., Emberton M., Neal D.E. The management of men with acute urinary retention. National Prostatectomy Audit Steering Group. Br. J. Urol, 1998; 81: 712–720.
36. Emberton M., Fitzpatrick J.M. The Reten-World Survey of the management of acute urinary retention: preliminary results BJU Int, 2008 Mar; 101 Suppl 3: 27-32.
37. Murray K., Massey A., Feneley R.C. Acute urinary retention – a urodynamic assessment. Br. J. Urol. 1984; 56: 468-73.
38. Taube M., Gajraj H. Trial without catheter following acute retention of urine. Br J Urol 1989; 63: 180-2.
39. Hastie K.J., Dickinson A.J., Ahmad R., Moisey C.U. Acute retention of urine: is trial without catheter justifed? J.R. Coll. Surg. Edinb. 1990; 35: 225-7.
40. Caine M. The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypotrophy // J.Urol. – 1986. – Vol.136. – P.1.
41. Caine M., Raz S., Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. Br J Urol. 1975; 47: 193–202.
42. Lepor H. Prostate selectivity of alpha-blockers in the treatment of benignprostatic hyperplasia.//Prostate Suppl. – 1990. – Vol.3. – P.75-84.
43. Caine M., Pfau A., Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction // BJU. – 1976. – Vol. 48. – P. 255-63.
44. Khanna O.P. and Gonick P. Effects of phenoxybenzamine hydrochloride on canine lower urinary tract: clinical implication // Urol. – 1975. – Vol.6.
45. Chapple C.R., Aubry M.L., James S. et al. Characterisation of human prostatic adrenoceptors using pharmacology receptor binding and localisator // BJU. – 1996. – Vol. 29. – P. 155-167.
46. Ford A.P.D.W., Williams T.J., Blue D.K., Clarke D.E. Adrenoceptor classification; sharpening Occam's razor // Trends Pharmacol Sci. – 1994. –Vol.15. – P. 167-170.
47. Walsh P.C. Benign prostatic hyperplasia. In Walsh P.C., Gittes R.F., Perlmutter A.D., Stamey T.A.., eds: Campbell's Urology, 8th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1998, 1257-1287.
48. Lepor H. Prostate selectivity of alpha-blockers: from receptor biology to clinical medicine // Eur. Urol. – 1996. – Vol.29 (Suppl.1). – P. 12-16.
49. Бойко Н.И. Кардура (доксазозин) в лечении аденомы предстательной железы // Лік. справа. – 1997. – №5. – С. 135-137.
50. Використання міжнародної оцінки симптомів захворювань простати у хворих на аденому передміхурової залози / Возіанов О.Ф., Пасєчніков С.П., Андреєв А.О., Гродзинський І.В. // Урологія. – 1998.– № 2. – С. 77-82.
51. Гориловский Л.М. Современные представления о диагностике и лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Аденома предстательной железы. – Х, 1997. – С. 67-76.
52. Комбинированое приминение ингибиторов 5α-редуктазы и блокаторов α_1-адренорецепторов у больных доброкачественной гиперплазией простаты./ Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Лукьянов А.Э. и др. // Урол. и нефрология. – 1998. – №3. – С. 5-8.
53. Brawer M.K, Adams G., Epstein H., et al: Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Arch Farm Med 1993; 2:929-935.
54. Abrams P., Schulman C.C., Vaage S., et al: Tamsulosin, a selective alpha1c adrenoceptor antagonist: A randomized, controlled trial in patients with benign prostatic obstruction. Br J Urol, 1995; 76:325-336.
55. Vaughan E.D., Lepor H.: Medical management of BPH: Part 1. AUA Update Series, 1996; 16:18-24.
56. De May C. A-bloker therapy for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstraction: what are the relevant differences in randomized controlled trails? // Eur.Urol. –2000. – Vol. 38(Suppl 1). – P. 25-39.
57. K. Hofner α_1-Blocker therapy in the nineties: focus on the disease Prostate Cancer and Prostatic Diseases (1999) 2 Suppl 4, S9-S15.
58. Philippe G.N., Borrow C.J., Setrick G.H., Hamnick C.F., Friedinger R.M., Chang RS, et al. Selective α_{1a} -adrenergic receptor anatgonists based on 4-aryl-3, 4-dihyropyridine -2-ones. Bioorg. Med. Chem. 2000;10:1625–8.
59. Martin D.J., Angel I., Arbilla S. Functional uroselectivity // Eur. Urol. –1998. – Vol.33 (Suppl.2). – P. 12-18.
60. Пасечников С.П. Сравнительная оценка селективных α_1-адреноблокаторов в лечении симптомов нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Здоровье мужчины. – 2002. – №1.– С. 57-59.
61. C.C. Schulman, J. Cortvrlend, U. Jonas et al. Tamsulosin, the first prostate-selective α_1-adrenoceptor antagonist//Eur. Urol. – 1996. – Vol. 29. – P. 145-154.
62. Foglar R., Shibata K., Horie K., Hirasawa A., Tsujimoto G. Use of recombinant α_1-adrenoceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy // Eur. J. Pharmacol. – 1995. – Vol. 288. – P. 201-207.
63. Yamada S., Tanaka C., Ohkura T., Mori R., Kimura R., Inagaki O., Honda K., Kawabe K. High affinity cpecific [3H]tamsulosin binding to alpha 1-adrenoreceptors in human prostates with benign prostatic hypertrophy. Urol Res, 1994; 22: 273-8.
64. Chapple C.R. et al. Tamsulosin 0.4 mg once daily: Tolerability in older and younger patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). Eur Urol, 1997; 32: 462 – 470.
65. Lepor H. Long-term evaluation of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: placebo-controlled, double-blind extension of phase III trial. Urology, 1998; 51: 901 – 906.
66. Milani S., Djavan B. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: latest update on alpha-adrenoceptor antagonists. BJU Int. 2005;95:29–36.
67. Фармакопрофилометрия с α-адреноблокаторами в диагностике динамической инфравезикальной обструкции в зоне пузырно-уретрального сегмента / Мазо Е.Б., Чепуров А.К., Кривобородов Г.Г., Тарасова Е.В., Маленко В.П. // Урология. – 1998. – №6. – С. 21-24.
68. G.M. Clifford, R.D.T. Farmer Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review of the literature Eur. Urol. 2000; 38: 2-19.
69. Лопаткин Н.А., Пытель Ю.А., Трапезникова М.Ф. Омник (тамсулозин) в лечении больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. // Урология. – 2001. – №1. – С.3-8.
70. Zeif H.J., Subramonian K. Alpha blockers prior to removal of a catheter for acute urinary retention in adult men. Cochrane Database Syst Rev, 2009; 4: CD006744.
71. Lucas M.G., Stephenson T.P., Nagrund V. Tamsulosin in the management of patients in acute urinary retention from benign prostatic hyperplasia // BJU Int 2005. – № 95. – P. 354-357.
72. Kim H.L., Kim J.C., Benson D.A., et al. Results of treatment with tamsulosin in men with acute urinary retention. Tech Urol, 2001;7 :256-60.
73. Bowden E., Hall S., Foley s.J., Rundle J.S.H. Tamsukosin in the treatment of urinary retention: a prospective, placebo-controlled trial. BJU Int, 2001; 88 (Suppl 1): 77[Abstract P148].
74. Hua L.X., Wu H.F., Sui Y.G., Chen S.G., Xu Z.Q., Zhang W., et al. Tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia patients with acute urinary retention. Zhonghua Nan Ke Xue, 2003; 9: 510–1.
75. Djavan B., Shariat S., Omar M. et al. Does prolonged catheter drainage improve the chance of recovering voluntary voiding after acute retention of urine (AUR)? Eur Urol, 1998; 33: 110.
76. McNeill S.A., Hargreave T.B. and Members of the Alfaur Study Group. Alfuzosin once daily facilitates return to voiding in patients in acute urinary retention. J Urol, 2004; 171: 2316–20.
77. Fitzpatrick J.M., Desgrandchamps F., Hong S.J., Adjali K., Gomez Guerra L. Predictors of success of a trial without catheter: Results of a cross-sectional survey in 3785 men with acute urinary retention / In: Abstracts from the XXIII Congress of the EAU. March, 26-29, 2008. Stockholm, Sweden. Stockholm; 2008. 462
78. Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia / C. G. Roehrborn, R. Kirby, J. D. McConnell, J. M Fitzpatrick [et al.].— Oxford: ISIS Medical Media, 1996.— P.130
79. Fitzpatrick J.M., Kirby R.S. Management of acute urinary retention.— BJU Int.—2006; 97 (Suppl 2): 16-20
80. McNeill S.A. The role of alpha-blockers in the management of acute urinary retention caused by benign prostatic obstruction//Eur Urol.—2004.—45.— p.325-332
81. V.Kumar, C.Marr, A.Bhuvangiri, P.Irwin A prospective study of conservatively managed acute urinary retention: prostate size matters BJU International (2000), 86, 816-9
82. Перепанова Т.С., Камалов А.А., Синюхин В.Н. Доксазозин (кардура) при острой задержке мочеиспускания, обусловленной доброкачественной гиперплазией простаты.// Урология. – 2001 – №3. – С.18-20
83. Y.H. Tan, K.T. Foo Intravesical prostatic protrusion predicts the outcome of a trial without catheter following acute urinary retention J.Urol (Baltimore) 2003; 170 (6, pt1): 2339-41
84. K.H. Kim, Y.S. Kim Correlation of Male Overactive Bladder with Intravesical Prostatic Protrusion Korean J Urol 2010;51: 843-846
85. Adel M., Philip T., Matthew F. et al. Trial of voiding after acute urinary retention. Can we predict its outcome? In: Abstracts from theXIIIth Congress of the EAU. March, 21-25, 1998. Barcelona, Spain. Barcelona; 1998. 620
86. McNeill S.A., Daruwala P.D., Mitchel I.D. et al. Sustained release alfuzosin and trial without catheter after acute urinary retention: a prospective, placebo-controlled//BJU Int.—1999.– 84.– p.622-627
87. Lorente Garin J., Canis Sanchez D., Arango Toro O., et al. Doxazosin in the gastrointestinal therapeutic system (GITS) formulation and trial without catheter after acute urinary retention due to BPH. Dose increase action on recovery effect. Actas. Urol. Esp. 2001; 28 (1): 32-7.

ОНКОУРОЛОГИЯ

Биохимический рецидив после куративной терапии рака предстательной железы

А.С. Переверзев, д.мед.н., профессор кафедры урологии
Харьковской медицинской академии последипломного образования

Успехи в раннем распознавании рака предстательной железы (РПЖ), и соответственно, открывшиеся возможности радикального лечения данного заболевания обусловили разработку эффективных методов оперативных хирургических вмешательств и лучевого воздействия у этой категории пациентов. Несмотря на совершенствование технических приемов удаления простаты и новые подходы в радиологической терапии, уровень рецидивирования РПЖ остается высоким. Согласно большинству опубликованных сообщений, которые обобщают отчеты по многим выполненным оперативным вмешательствам, частота возникновения рецидивов, наблюдаемых на протяжении пяти лет после операции, составляет более 30%. Несовершенство хирургической техники не играет ключевой роли в возникновении таких осложнений, поскольку они заложены в природе самой опухоли, отличающейся гетерогенностью молекулярного фона и коварным течением. В этой связи участившиеся случаи рецидивов рака простаты требуют научного и клинического осмысления, а также разработки новых лечебных подходов. Возросшее число выполняемых радикальных простатэктомий (РПЭ) однозначно привело и к повышению частоты локальных рецидивов РПЖ.

Первое сообщение, касающееся понятия «биохимический рецидив» (БР) рака простаты, относится к 1999 г., когда в исследовании C.R. Pound et al. было выявлено, что у всех оперированных больных рецидив не может быть диагностирован без явного повышения уровня сывороточного простатспецифического антигена (ПСА) [1].

Известно, что после РПЭ этот маркер не должен обнаруживаться в крови. Отсутствие ПСА или наличие его следовых значений после простатэктомии является важнейшим признаком излеченности [2]. В последних рекомендациях Европейской ассоциации урологов (2011) под БР понимают повышение уровня ПСА > 0,2 нг/мл в двух последовательных измерениях при отсутствии клинической симптоматики. Рост концентрации ПСА, т.е. БР, однозначно предшествует клиническому и радиологическому прогрессированию. Считается, что ПСА не должен определяться в сыворотке крови спустя 3 нед после РПЭ [3]. Впрочем, необходимо отметить, что незначительные колебания величины этого маркера доказывают возможность оставшихся доброкачественных аденоматозных клеток в ограниченном объеме продуцировать ПСА. Именно этим объясняется тот факт, что не всякий ПСА-рецидив может закончиться развитием клинически значимой опухоли.

Временной интервал до развития БР и скорость повышения уровня ПСА оказывают определяющее влияние на особенности рецидива. Так, в случаях распознанного БР более чем через 2 года с момента начала радикального лечения и при повышении в два раза уровня ПСА (PSA doubling time [PSADT]) за ≥ 12 мес можно предположить локальный рецидив заболевания. В случае быстрого развития БР (до двух лет после РПЭ) и удвоения уровня ПСА наиболее вероятен системный рецидив. Медиана выживаемости до возникновения БР составляет 53,4 мес [4]. Основными факторами прогноза БР являются патологическая степень распространенности опухоли, количество баллов по шкале Глисона и дооперационный уровень ПСА.

Частота развития БР довольно высока и составляет от 19 до 75% [5]. Ряд специалистов опирается на результаты ретроспективной оценки клинических наблюдений 5831 больного РПЖ из восьми клиник стран Европы, США и Канады [6]. Отмечено, что риск развития БР зависит от таких определяющих дооперационных факторов, как:

- стадия или местная распространенность опухоли;
- степень дифференцировки раковых клеток (шкала Глисона);
- уровень сывороточного ПСА и динамика его изменений;
- наличие метастазов в лимфатических узлах.

На основании ряда данных и с учетом значений ПСА до операции определяется степень риска развития БР (табл. 1).

Таблица 1. Частота рецидивов РПЖ в зависимости от степени риска

Уровень риска	Стадии	К-во баллов по шкале Глисона	ПСА, нг/мл	Рецидив, %
Низкий	≤ T2a	< 6	< 10	< 25
Промежуточный	T2b	7	10-20	25-50
Высокий	T2c	8-10	> 20	> 50

Еще одним прогностически неблагоприятным фактором риска рецидивирования РПЖ является курение. Так, хорошо известна роль этой пагубной привычки в развитии многих заболеваний человека, в т.ч. и злокачественных опухолей (рака легкого, мочевого пузыря, гортани и др.). D.M. Moreira et al. (2010) изучили влияние курения сигарет на скорость развития БР рака простаты. Они подтвердили высокую вероятность сокращения временного интервала до развития БР после РПЭ. Развившиеся локальные рецидивы характеризовались быстрым и агрессивным ростом опухоли [7].

Для подтверждения возникновения БР чаще всего необходимо как минимум двукратное определение уровня сывороточного ПСА. После лучевой терапии ПСА-рецидив выявляют при повышении его концентрации на 2 нг/мл по сравнению с достигнутым минимальным значением маркера (надиром).

Важнейшими факторами неблагоприятного прогноза в плане развития метастазов являются:

- динамика изменений уровня ПСА (скорость роста > 0,75 нг/мл/год);
- PSADT < 10 мес;
- количество баллов по шкале Глисона > 6;
- признаки первичной опухоли (pT) на стадии > T2, N+.

Отсутствие таких сведений с высокой вероятностью свидетельствует о местном рецидиве. Благоприятные характеристики БР позволяют придерживаться принципа активного контроля, который оправданно используется в группе пациентов с начальными стадиями РПЖ. Иными словами, повышение уровня ПСА после РПЭ – это еще не признак скорой и неотвратимой смерти, а лишь констатация неудачи хирургического лечения. В подтверждение сказанного приведем данные, опубликованные A.V. D'Amico et al. (2004). При анализе клинических ситуаций 8669 больных после РПЭ и дистанционной лучевой терапии авторы обнаружили БР у 16,7% из них, и только 7,6% пациентов погибли от РПЖ в течение восьми лет [8].

В ряде случаев развитие БР не превышает 10% при сроке наблюдения и лечения более десяти лет и редко приводит к смерти. В то же время рецидив РПЖ может сопровождаться 90% смертностью на протяжении менее пяти лет. Такой вариант характерен для высокоагрессивных форм рака простаты, природа которых до сих пор остается малопонятной.

В этом плане следует учитывать сведения о факторах риска смерти вследствие РПЖ в течение десяти лет после РПЭ, представленные S.J. Freedland et al. (2005) (табл. 2).

Иной диагностической тактики и принципов лечения следует придерживаться у пациентов с системным рецидивированием. О нем, в частности, свидетельствуют повышение уровня ПСА и неблагоприятная динамика его изменений (PSADT и скорость повышения уровня). У таких больных необходимо выяснить локализацию и размер рецидивной опухоли. С этой целью используют методы компьютерной (КТ), магнитно-резонансной (МРТ) или позитронно-эмиссионной (ПЭТ) томографии (рис. 1-3).

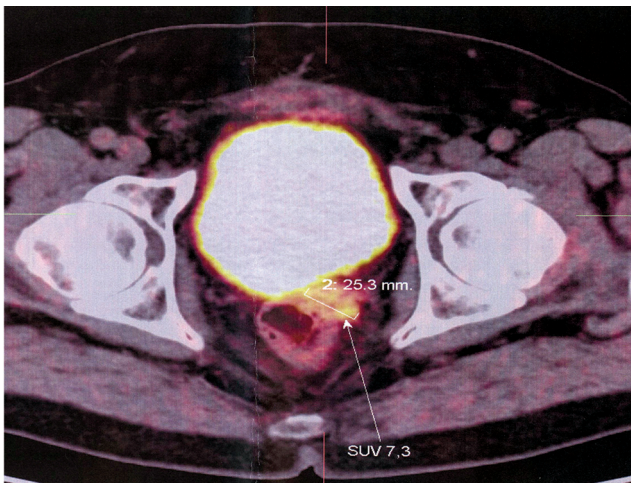


Рис. 1. КТ: локальный рецидив в ложе удаленной простаты, пораженной раком

Таблица 2. Вероятность смерти от рака простаты на протяжении десяти лет после РПЭ, % [9]

PSADT	БР > 3 лет после РПЭ, %		БР < 3 лет после РПЭ, %	
	К-во баллов по шкале Глисона < 8	К-во баллов по шкале Глисона ≥ 8	К-во баллов по шкале Глисона < 8	К-во баллов по шкале Глисона ≥ 8
≥ 15 мес	2	4	7	14
9,0-14,9 мес	5	10	15	31
3,0-8,9 мес	16	32	45	74
< 3 мес	41	70	85	99

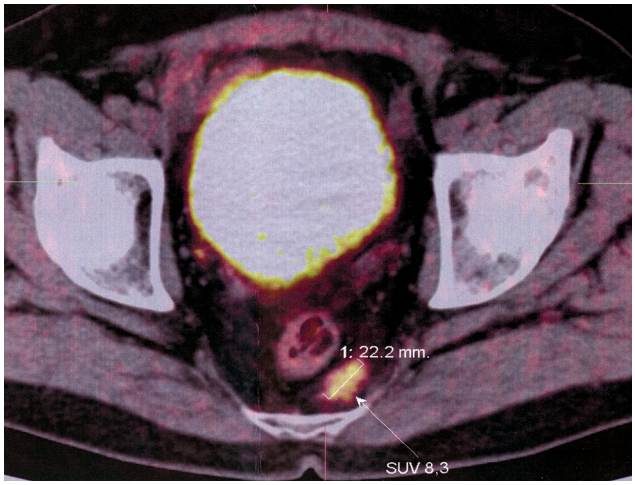


Рис. 2. КТ: отчетливо визуализируется раковый лимфоузел в малом тазу

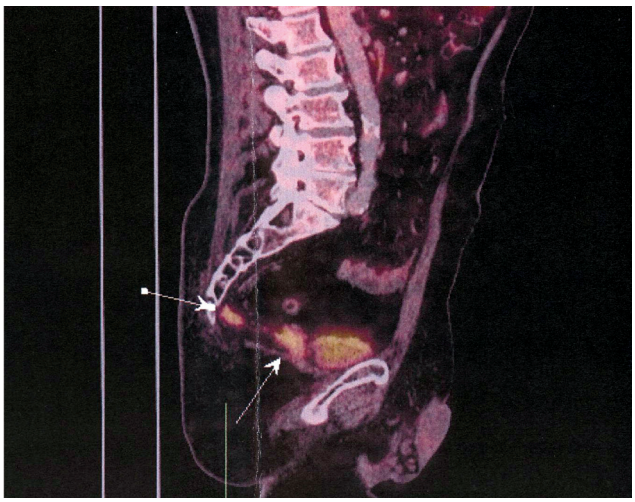


Рис. 3. ПЭТ: локальный рецидив РПЖ в малом тазу

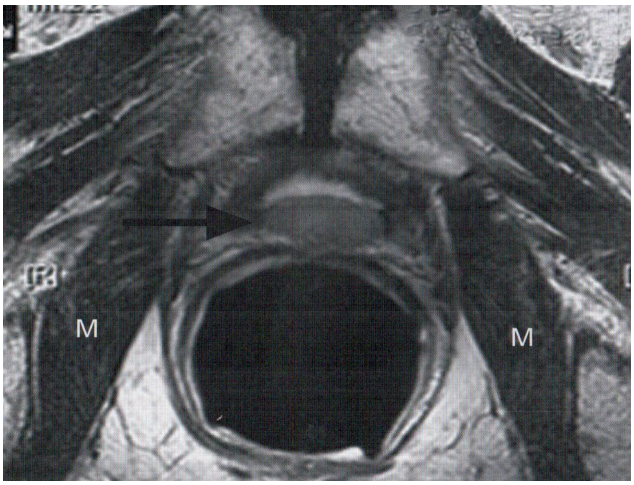


Рис. 4. МРТ: локальный рецидив рака простаты после РПЭ

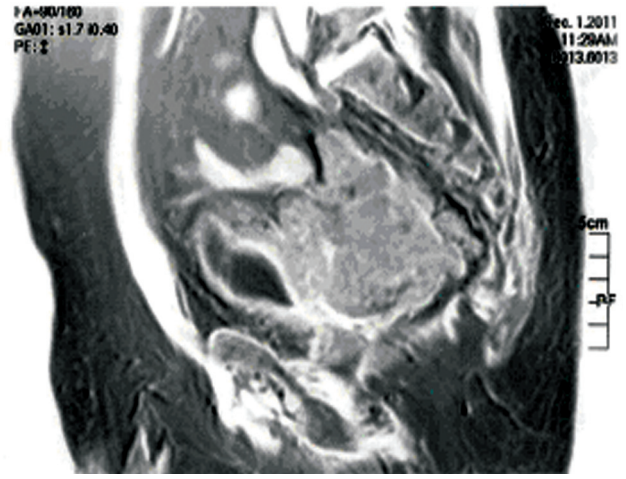


Рис. 5. МРТ: локальный рецидив РПЖ с поражением лимфоузлов таза через 6 лет после брахитерапии

Следует отметить, что радиологические методы часто имеют недостаточную чувствительность для распознавания объемных образований при БР. Только наличие компактной массы в ложе удаленной опухоли позволяет подтвердить рецидив (рис. 4). В подавляющем большинстве случаев одновременно имеет место системное метастазирование.

Однако приходится сожалеть о том, что при низких значениях ПСА, указывающих на локальное рецидивирование, существует мало достоверных радиологических методов, которые могут засвидетельствовать наличие вновь возникшей опухоли.

Известно, что лучшей разрешающей способностью обладает МРТ с эндоректальной катушкой, позволяющая диагностировать до 50% местных рецидивов.

Возможно развитие локального рецидива РПЖ после брахитерапии, причем зачастую он также сопровождается системным метастазированием (рис. 5).

Некоторые специалисты предлагают проводить мультифокальную биопсию простатического ложа с целью морфологического подтверждения местного рецидива. Так, Е.И. Велиев и Р.И. Руспанов (2011) выполнили мультифокальную биопсию везико-уретрального анастомоза у 43 больных под трансректальным ультразвуковым контролем. Подтверждено наличие опухолевого рецидива у 40% больных. Авторы не испытывали осложнений при проведении этого исследования и ратуют за его эффективность [10]. Биопсия простатического ложа проведена из шейки мочевого пузыря, стриарного сфинктера и ложа предстательной железы. Большинству пациентов выполнена 12-польная биопсия. Преимущественно в 41% случаев рецидив обнаруживался в шейке мочевого пузыря и сфинктере. Американское общество клинических онкологов не рекомендует выполнение биопсии простаты после облучения. Вместе с тем члены Европейской ассоциации урологов считают биопсию обязательной при планировании спасительной РПЭ (через 18 мес и более после лучевой терапии).

Основными видами лечения больных с ПСА-рецидивом считаются:

- активный контроль или динамическое наблюдение;
- спасительное местное лечение с целью эрадикации всех имеющихся опухолевых клеток;
- паллиативная гормонотерапия (ГТ).

Известно, что локальное рецидивирование РПЖ в большинстве клинических случаев развивается медленно. Естественное течение ПСА-рецидива во многих наблюдениях не сопровождается прогрессией и не требует терапевтической интервенции. Согласно результатам активного контроля 315 больных с нелеченным ПСА-рецидивом, только у трети из них имелись отдаленные метастазы через 8 лет, у которых смерть наступила после 5 лет [1].

Динамическое наблюдение рекомендовано в случаях:

- наличия ПСА-рецидива, возникшего более чем через 2 года после радикального лечения;
- количества баллов по шкале Глисона < 7;
- PSADT > 10 мес;
- ожидаемой продолжительности жизни < 8 лет.

Среди методов спасительного лечения местного рецидива рекомендуется лучевая терапия в дозе > 65 Гр при показателях прогностически значимой концентрации ПСА от 0,5 до 2,5 нг/мл.

Оптимальными видами паллиативной ГТ являются:

- кастрация;
- максимальная андрогенная блокада;
- монотерапия антиандрогенами.

При ПСА-рецидиве после РПЭ показано проведение ГТ с интермиттирующим введением препаратов. Такой метод при лечении распространенных форм рака простаты одобрен Европейской ассоциацией урологов. Факторами неблагоприятного прогноза при отборе больных для проведения интермиттирующей андрогенной абляции являются: возраст до 80 лет, количество баллов по шкале Глисона > 7 и категория N+. Применение ГТ у пациентов без отдаленных метастазов достоверно увеличивает их пятилетнюю выживаемость. В большинстве публикуемых сообщений подчеркивается необходимость немедленного назначения ГТ при диагностике или даже подозрении на рецидив РПЖ.

В исследовании японских ученых выявлено, что в случае развития БР после РПЭ достоверно более высокая беспрогрессивная выживаемость была отмечена у тех пациентов, у которых ГТ началась при уровне ПСА < 0,2 нг/мл [11].

Соображения о проведении адъювантной терапии при ПСА-рецидиве базируются на его значениях > 0,2 нг/мл, однако в современную эпоху развития чувствительных методов измерения имеются сведения о возможном его определении при ПСА < 0,2 нг/мл. Такие значения могут быть показанием к проведению сальважного облучения, выбор которого остается индивидуальным решением в подходе к каждому конкретному больному. Обосновывается такая тактика тем, что проведение сальважной лучевой терапии даже при подозрении на локальный рецидив сопровождается лучшим отдаленным прогнозом.

В литературе широко дискутируется вопрос о сроках проведения облучения: следует ли его начинать немедленно или оно должно быть отсрочено? Ответ неоднозначен. Так, при позднем развитии локального рецидива уровень ПСА нарастает медленно, а при биопсии количество баллов по шкале Глисона составляет < 6. У таких больных лечение можно отсрочить. В тех случаях, когда эти значения остаются завышенными, лучевую терапию необходимо проводить незамедлительно.

Другим видом сальважного лечения локального рецидива является ГТ при условии диагностированного системного процесса.

О системном рецидиве можно говорить при:

- повышении уровня ПСА менее чем через 2 года с момента проведения РПЭ;
- PSADT < 12 мес;
- количестве баллов по шкале Глисона > 8.

В исследовании J.W. Moul et al. (2000), включавшем 5000 больных после РПЭ, среди которых у 27,2% развился БР, выявлено, что при немедленной андрогендепривационной терапии достоверно увеличивалось время до появления отдаленных метастазов [12].

По результатам собственных наблюдений можно сделать вывод, что при выявлении метастазов в лимфатические узлы после РПЭ немедленное начало ГТ является достоверно преимущественным, так как повышает общую, опухольспецифическую и беспрогрессивную выживаемость [13].

Поскольку рак простаты у 80% больных сопровождается гормональной зависимостью, немедленная антиандрогенная терапия касодексом в дозе 150 мг 1 раз в сутки ведет к отчетливому увеличению продолжительности жизни. Так, по данным M. Wirth et al. (2000), назначение адъювантной терапии местно распространенного РПЖ при среднем сроке наблюдения 6,1 года показало повышение общей выживаемости и отчетливое снижение риска прогрессирования заболевания [14].

Убедительное подтверждение эффективности немедленной адъювантной терапии после РПЭ относительно пяти- и десятилетней беспрогрессивной выживаемости нашло отражение в результатах исследований E.M. Messing et al. [15].

Высокая эффективность и безопасность применения монотерапии касодексом по 150 мг/сут отмечена в многонациональном исследовании на протяжении в среднем 9,7 года у пациентов с локальным и локально распространенным раком простаты. Авторы проводили лечение 8113 больных и пришли к выводу, что использование только касодекса является предпочтительной альтернативой максимальной андрогендепривационной терапии [16].

Профилактика рецидива РПЖ после радикальной операции осуществляется целенаправленной адъювантной 3D-конформной лучевой терапией при:

- наличии микрометастазов в лимфоузлах;
- прорастании семенных пузырьков;
- положительном хирургическом крае;
- инфильтрации нервных влагалищ.

При сумме баллов по шкале Глисона > 8 лучевое воздействие необходимо дополнить адъювантной ГТ [17, 18]. Соответственно, адекватная диагностика и активное лечение локализованного рецидива позволяют заметно снизить частоту смертельных исходов.

Максимальная андрогенная блокада с использованием золадекса в 3-месячной дозировке 10,8 мг (по 3,6 мг каждые 28 дней) и касодекса 150 мг однократно ежедневно на протяжении как минимум двух лет оказывает выраженное клиническое действие. Эффективность этих препаратов оценивается по степени подавления концентрации тестостерона, кастрационный уровень которого должен составлять не более 32 нг/дл.

Упредить развитие БР после РПЭ пытаются различными вариантами адъювантного лечения. Так, полихимиотерапии у больных местно распространенным РПЖ отдают предпочтение С.Л. Поляков и соавт. (2011). По их сведениям, проведение адъювантной полихимиотерапии каждые 3 нед доцетакселом в сочетании с винорелбином с интервалом 3 нед позволило увеличить выживаемость пациентов до развития БР после РПЭ с 46 ± 9,7 до 52,3 ± 16,5 мес [19]. Неоадъювантную ГТ с использованием бикалутамида в дозе 150 мг на протяжении от 4 до 40 нед проводят О.В. Шпилевский и соавт. (2011). Отмечено, что при указанном выше варианте лечения БР возникает в три раза реже, чем при использовании ципротерона ацетата [20].

Большинство больных, у которых возникает БР, проявляет гормоночувствительность как к традиционным препаратам, так и к препаратам нового поколения. Так, при назначении нового антагониста лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона дегареликса (фирмагона) отмечается достоверное снижение риска ПСА-рецидива и смертности [21, 22]. Результаты исследований касательно приема дегареликса в дозе 240→80 мг, проведенные этими исследователями в течение года, показывают достоверное преимущество его использования относительно частоты возникновения ПСА-рецидивов в сравнении с лечением леупролидом (7,7 и 12,9% соответственно). Кроме того, уровень смертности при приеме дегареликса был ниже, чем при использовании леупролида (2,6 против 2,9%). После проводимой ГТ частота развития ПСА-рецидива оказалась сравнительно ниже у пациентов, применявших дегареликс (21,6%), чем у лиц, которые получали леупролид (36,2%) [23].

Результаты лечения больных местно распространенным РПЖ с исходным значением ПСА > 20 нг/мл также выявились более благоприятными при использовании дегареликса в дозе 240→80 мг. При этом достоверно увеличивается промежуток времени до возникновения ПСА-рецидива [22].

Помимо ГТ, для лечения местных рецидивов методом выбора является лучевая терапия. Этот вид спасительного лечения широко используется в ряде стран, но только при отсутствии отдаленных метастазов.

Некоторые специалисты рекомендуют проводить агрессивное хирургическое вмешательство после лучевого лечения. Основными требованиями к выполнению спасительной РПЭ после лучевой терапии являются:

- отсутствие отдаленных метастазов;
- биохимическое и морфологическое подтверждение рецидива (биопсия);
- высокая вероятность радикального удаления опухоли;
- ожидаемая продолжительность жизни > 10 лет, и соответственно, сохранный функциональный статус;
- высокая хирургическая техника и значительный опыт оперирующего в выполнении стандартной РПЭ.

A.J. Stephenson et al. (2004), произведя 100 подобных операций, настоятельно рекомендуют проводить спасительную РПЭ у больных с биохимическим и клиническим рецидивами после лучевой терапии. J.F. Ward et al. (2005) оценивают результаты спасительной простатэктомии после лучевой терапии у 199 пациентов. A. Heidenreich et al. (2010) делятся опытом выполнения аналогичного вмешательства у 55 лиц с проведенным ранее облучением [24-26].

Цитируемые ученые едины во мнении об эффективности спасительной РПЭ у больных с БР после лучевой терапии и подчеркивают необходимость тщательного отбора кандидатов для выполнения этой операции. Необходимо принимать во внимание высокий риск развития интраоперационных осложнений, частота которых выше в сравнении со стандартной РПЭ. Десятилетняя выживаемость без ПСА-прогрессирования составляет 33-44%, выживаемость без клинического прогрессирования – 42-81%, специфическая выживаемость – 60-87% [25].

В настоящее время в качестве спасительной терапии при местном рецидиве после РПЭ используют новые виды местного лечения: криохирургическую абляцию, высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU), радиочастотную абляцию. Непременным условием их применения является отсутствие отдаленного метастазирования и морфологического подтверждения местного рецидива.

Список литературы в количестве 26 источников находится в редакции журнала

Малоінвазивні технології в урології

Огляд конференції

У лютому 2012 р. проходила чергова щорічна Всеукраїнська науково-практична конференція «Малоінвазивні технології в урології». Організаторами заходу виступили Національна академія медичних наук України, Інститут урології НАМН України, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Буковинський державний медичний університет, Івано-Франківський державний медичний університет, благодійний фонд «Здоров'я нації та суспільства». Організаційний комітет конференції представляли: член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, директор ДУ «Інститут урології НАМН України» С.О. Возіанов; д.мед.н., професор кафедри урології ФПО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького О.В. Шуляк. За доброю традицією захід відбувся у м. Яремче (Івано-Франківська обл.). У ньому взяли участь понад 300 провідних спеціалістів з України, Росії та Білорусі. Щира гостинність, невимушена атмосфера і чітка організація заходу створювали сприятливі умови для дружнього спілкування, обміну новими ідеями, обговорення існуючих проблем. При цьому максимально насичена програма конференції дозволяла продуктивно поєднувати відпочинок з науково-освітньою роботою. Перший день був присвячений малоінвазивним методам лікування в онкоурології, другий – актуальним питанням сучасної урології.

На початку конференції зі вступним словом до слухачів звернувся член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор С.О. Возіанов, який відзначив, що з кожним роком цей захід відбувається за участі все більшої кількості зацікавлених осіб, і побажав усім учасникам подальшої плідної праці та приємного відпочинку.

О.І. Литвинов, асистент кафедри урології факультету інтернатури та післядипломної освіти Донецького національного медичного університету ім. Максима Горького виступив із доповіддю **«Наш досвід застосування відкритої та лапароскопічної радикальної простатектомії: онкологічні і функціональні результати».**

Актуальність проблеми раку передміхурової залози зумовлена, зокрема, його розповсюдженістю. Так, ймовірність виявлення даної патології у пацієнтів віком 40-60 років становить близько 1,5%, а 60-80 років – 16%. Важливу роль у скринінгу раку простати відіграє визначення рівня простатспецифічного антигену (ПСА). Широке застосування даного методу дає змогу діагностувати цю патологію на ранніх стадіях, коли пухлинний процес обмежений лише органом і є реальна можливість вилікувати пацієнта шляхом радикальної простатектомії.

Радикальна простатектомія – один із найбільш ефективних методів лікування локалізованих форм раку передміхурової залози, виживаність при цьому становить 10-15 років. Спочатку дана операція виконувалася відкритим методом, однак з часом були розроблені та впроваджені в практику менш інвазивні методи лікування, такі як:

- брахітерапія;
- ультразвук високої інтенсивності;
- кріотерапія;
- фотодинамічна терапія.

Хоча основна мета лікування раку передміхурової залози полягає в максимізації очікуваної тривалості життя, сьогодні як пацієнти, так і лікарі приділяють більше уваги впливу терапії на якість життя. Для багатьох хворих саме цей аспект є визначальним при виборі методики лікування.

Метою дослідження була оцінка ефективності радикального лікування раку простати шляхом порівняння результатів відкритої (ВРПЕ) та лапароскопічної радикальної простатектомії (ЛРПЕ).

У клініці урології факультету інтернатури та післядипломної освіти Донецького національного медичного університету в період із січня 2000 по грудень 2010 р. з приводу раку передміхурової залози було прооперовано 112 пацієнтів. ВРПЕ була виконана 49 хворим (перша група), ЛРПЕ – 63 (друга група). Пацієнти обох груп статистично не відрізнялися за віком, індексом маси тіла, доопераційним рівнем ПСА, об'ємом простати.

Аналіз оперативних втручань свідчить про більшу тривалість виконання ЛРПЕ (у середньому 4,1 год) порівняно з ВРПЕ (2,0 год), проте в міру набуття хірургами практичного досвіду спостерігалося скорочення тривалості ЛРПЕ до 175 хв, що лише на 55 хв довше за ВРПЕ.

Об'єм крововтрати при ЛРПЕ у середньому становить 350 мл, у той час як при ВРПЕ цей показник сягає 680 мл.

Згідно з результатами опитування пацієнтів, нетримання сечі після радикальної простатектомії має найбільший вплив на якість їхнього життя. Після ЛРПЕ нетримання спостерігалося у двох (3,2%), а після ВРПЕ – у чотирьох (8,1%) осіб. Відновлення спроможності до утримання сечі відбулося швидше в групі ЛРПЕ, ніж у хворих після ВРПЕ (через 12 тиж у 88% осіб проти 63% відповідно). Цьому може сприяти дотримання певних правил і технік виконання реконструктивних операцій, однією з яких є задня анатомічна реконструкція. Вона забезпечує периферичну і динамічну підтримку сфінктера сечового міхура та запобігає його тазовому опущенню при сечовипусканні.

При оцінці функціональних результатів було встановлено, що еректильна дисфункція є одним із найбільш частих ускладнень радикальної простатектомії. Разом із тим до операції ерекція спостерігалася не

у всіх чоловіків – лише у 59 (52,6%). Після операції вона збереглася у 12 (20,3%) з цих пацієнтів: у дев'яти (14,2%) після ЛРПЕ та у трьох (6,1%) після ВРПЕ.

Протягом досліджуваного періоду загальна та канцероспецифічна виживаність становила 100%, безрецидивна виживаність – 77,5% (38 із 49 пацієнтів) після ВРПЕ та 82,5% (52 із 63) після ЛРПЕ. Статистично значущої різниці між ЛРПЕ та ВРПЕ за частотою позитивного хірургічного краю не зареєстровано. У всіх хворих зі стадіями pT3 та pT3b з різними значеннями індексу Глісона, наявністю пухлини в хірургічному краї з екстрапростатичною інвазією та інвазією пухлини в сім'яні міхурці спостерігався біохімічний рецидив.

ЛРПЕ є ефективним методом лікування локалізованих форм раку передміхурової залози. Краща візуалізація та мініінвазивний підхід при дотриманні прецизійної техніки забезпечують більш високі функціональні результати, зменшують кількість інтра- та післяопераційних ускладнень, скорочують період відновлення.

На сьогоднішній день ЛРПЕ вважається розумною альтернативою ВРПЕ, однак вибір методу лікування раку простати повинен грунтуватися на досвіді хірурга та уподобаннях пацієнта.

О.В. Шуляк, д.мед.н., професор кафедри урології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького виступив із доповіддю на тему **«Таргетна терапія в лікуванні раку нирки».**

Сьогодні в Україні спостерігається чітко виражена тенденція до підвищення захворюваності на рак нирки. У 2009 р. цей показник становив 13,6 на 100 тис. осіб серед чоловіків та 8,1 – серед жінок. Приблизно у 30% пацієнтів на момент встановлення діагнозу виявляють метастази, ще у 25-30% – вони з'являються в післяопераційному періоді. До появи сучасних протипухлинних засобів загальна виживаність у хворих із метастазами раку нирки рідко перевищувала 6 міс, також невтішним був прогноз при метастатичному ураженні кісток.

Механізм канцерогенезу раку нирки складається з наступних компонентів:

- етіологічного: іонізуюче випромінювання, тканинна гіпоксія, оксидантний стрес, хвороба Гіппеля – Ліндау та мутації генів-супресорів пухлинного росту;
- проліферативного: фактори росту активують клітинні рецептори з трансдукцією проліферативного сигналу в ядро та порушенням процесів мітозу;
- судинного: для підтримки свого існування пухлина діаметром 1-2 мм вже потребує власної судинної системи. Цей процес має назву неоангіогенезу та регулюється факторами росту.

Дослідження особливостей канцерогенезу нирково-клітинного раку, особливо його світлоклітинних форм, дало змогу визнавати вагому роль неоангіогенезу в підтримці життєдіяльності пухлин даного типу та їх метастазів. Після відкриття механізму неоангіогенезу розпочався пошук препаратів, дія яких була б спрямована на блокування цього процесу на різних рівнях. Протипухлинна терапія із застосуванням таких препаратів відома як антиангіогенна таргетна терапія (ТТ) (англ. target – мішень).

Один із напрямків ТТ – антипроліферативна ТТ – полягає у блокаді Raf/MEK/ERK-кіназного механізму, завдяки чому призупиняється проліферація пухлинних клітин.

Авторами доповіді представлена оригінальна схема, що визначає чотири основні групи таргетних препаратів, зареєстрованих Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів (Food and Drug Administration, FDA) і рекомендованих Європейською асоціацією урологів для лікування раку нирки.

1. Інгібітори судинного ендотеліального фактора росту (vascular endothelial growth factor, VEGF) – бевацизумаб.
2. Селективні блокатори позаклітинних доменів рецепторів тирозинкіназ – пазопаніб.
3. Мультитаргетні інгібітори тирозинкіназ – сорафеніб, сунітініб.
4. Інгібітори мішені для рапаміцину у ссавців (mammalian target of rapamycin, mTOR) – темсіролімус, еверолімус.

Внаслідок інгібіції VEGF відбувається зупинка ангіогенезу, регресування VEGF-залежних судин, зниження кровотоку в пухлині, зменшення постачання кисню та поживних речовин. Однак вже через 3 тиж після припинення прийому інгібіторів неоангіогенез поновлюється (Vosseler, Cancer Res, 2005).

Переваги преоперативного призначення ТТ при світлоклітинному метастатичному раку нирки полягають у тому, що:

- за наявності позитивної терапевтичної відповіді проведення даної терапії за 12,2 тиж до операції викликає зменшення розмірів пухлини на 10-30% (Kondo T., 2010);
- після 33 днів преоперативного прийому сорафенібу у 30 пацієнтів відбулося зменшення розміру пухлини на 9,6%; виражений клінічний ефект спостерігався у 28 пацієнтів, частковий – в одного (Thomas A.A., 2009; Cowey C.L., 2010);
- у 52 пацієнтів, яким перед нефректомією призначали по 2-3 цикли сунітінібу, розмір пухлин зменшився в середньому на 14,5%. Нефректомію виконано у 35 (67%) пацієнтів. У 63% прооперованих спостерігалося покращення або стабілізація перебігу метастатичного раку (Powles T., 2010);
- під впливом ТТ відбувається значна редукція тромбів у нижній порожнистій вені, що полегшує виконання хірургічного втручання (Karakiewich P.I., 2008).

Отже, передопераційне призначення ТТ є безпечним, дає змогу здійснювати контроль за прогресуванням захворювання та в більшості випадків викликає зменшення розмірів пухлини у відносно короткі терміни.

До недоліків преоперативного проведення ТТ відносять прогресування пухлинного процесу та симптоматики у разі недостатньої ефективності ТТ та подальше збільшення об'єму хірургічного втручання. Окрім того,

побічні ефекти ТТ (гіпертензія, блювота, діарея, зміна реологічних властивостей крові) у певних випадках призводять до погіршання загального стану пацієнтів, ускладнення заживлення післяопераційних ран, виникнення кровотеч і тромбоемболії (Jasqmin D., 2010).

Особливості призначення ТТ в післяопераційному періоді:

- одразу ж після видалення пухлини відбувається зменшення ракової інтоксикації;
- є можливість визначення гістологічного типу пухлини та ступеня ядерної атипії, що дає змогу чітко призначити відповідний протипухлинний препарат і спрогнозувати його ефективність;
- хід операції та післяопераційний період не ускладнюються можливими побічними ефектами ТТ;
- при такій тактиці відстрочується дата призначення даного лікування, оскільки його слід розпочинати після повного заживлення післяопераційних ран з урахуванням можливих побічних дій препаратів.

Метастазектомія за можливості її проведення є доцільною, оскільки збільшує загальну виживаність пацієнтів навіть із попередньо несприятливим прогнозом.

Сьогодні досліджується ефективність імунопрепарату AGS-003 (Argos Therapeutics) в лікуванні раку нирки. Це аутологічна протипухлинна вакцина, виготовлена на основі ракових клітин конкретного пацієнта. На фоні прийому AGS-003 частота загальної відповіді (overall response rate, ORR) становить 40%, а виживаність без прогресування (progression-free survival, PFS) – 5,2 міс. Посилення імунної відповіді на фоні прийому даного препарату дає змогу прогнозувати високу ефективність комбінованої терапії із застосуванням антиангіогенних препаратів. У даний час також вивчається доцільність проведення комбінованої терапії AGS-003 + сунітініб. Відповідно до результатів даного дослідження, ORR при цьому становить 81%, PFS – 12,5 міс (Amin A., 2010).

Водночас варто зазначити, що препарати ТТ переважно ефективні при світлоклітинному раку нирки. Лише темсіролімус, сорафеніб та сунітініб відносно ефективні у лікуванні несвітлоклітинних форм раку. У разі позитивної терапевтичної відповіді на ТТ та при почерговому призначенні таргетних препаратів у пацієнтів зі світлоклітинним метастатичним раком можна досягти рівня загальної виживаності, що становить 26-29 міс.

Тему консервативного лікування раку нирки продовжив **лікар-уролог вищої кваліфікаційної категорії О.Б. Банира** доповідями **«Механізми таргетної терапії»** та **«Канцерогенез раку нирки».** Остання супроводжувалась демонстрацією відеофільму, який дав змогу більш чітко уявити складні патогенетичні механізми пухлинного процесу. Надалі доповідач представив увазі присутніх лекцію на тему «"Хибне коло" при метастазуванні раку передміхурової залози у кістки» та детально висвітлив роль RANK-ліганда у формуванні кісткових метастазів з показом відповідного відеофільму.

У фіналі наукової сесії «Малоінвазивні методи лікування в онкоурології» відбувся круглий стіл, де було розглянуто особливості діагностично-лікувальної тактики у хворих з малими нирковими новоутвореннями. Професор О.В. Шуляк та О.Б. Банира, зокрема, висвітлили питання оперативного лікування, активного спостереження та перспективи діагностики цієї патології, базуючись на результатах власного досвіду та даних іноземних авторів. Насамкінець, після активної та плідної дискусії професор О.В. Шуляк зробив коротке резюме стосовно оптимальних варіантів ведення хворих з цією патологією.

Другий день роботи конференції був присвячений актуальним питанням сучасної урології.

Д.мед.н., професор кафедри хірургії та урології Буковинського державного медичного університету В.І. Зайцев представив увазі слухачів доповідь на тему **«Особливості ультразвукової діагностики хронічного калькульозного простатиту».**

Згідно із загальноприйнятою класифікацією, виділяють такі види простатиту.

1. Гострий простатит.
2. Хронічний бактеріальний простатит.
3. Хронічний абактеріальний простатит:
   - синдром запального хронічного тазового болю;
   - синдром незапального хронічного тазового болю.
4. Асимптомне запалення простати.

Базове обстеження хворих на хронічний простатит включає збір анамнезу, об'єктивне обстеження, загальний аналіз сечі. Надалі визначають індекс симптомів хронічного простатиту, виконують тест на локалізацію запального процесу, урофлоуметрію, визначають об'єм залишкової сечі. В окремих випадках проводять додаткові лабораторні (цитологія сечі, мазок з уретри, спермограма, визначення рівня ПСА) та інструментальні (екскреторна урографія, цистоскопія, УЗД, комп'ютерна [КТ], магнітно-резонансна томографія) дослідження.

Важливе значення має також клініко-анатомічна класифікація хронічного простатиту (Тиктинський О.Л., 1990), у якій відображено структурні зміни паренхіми передміхурової залози. Згідно з нею виділяють:

- гранулематозний простатит;
- застійний (конгестивний) простатит;
- атонію передміхурової залози (невроз, простаторея);
- атипові форми хронічного простатиту;
- склероз передміхурової залози.

Середній об'єм простати, визначений при виконанні УЗД, становить 14,5 ± 3,9 см^3. Найбільш типовими ознаками хронічного простатиту, що виявляються при цьому дослідженні, є порушення гомогенності паренхіми передміхурової залози (нерівномірне збільшення ехогенності у перехідній зоні простати, гіперехогенні структури розмірами від 1 до 4-5 мм). Порушення форми та контурів простати спостерігалось у 40,4% пацієнтів.

У 21,2% осіб у простаті виявлені гіперехогенні ділянки високої («кам'янистої») щільності. Типовим для них було розташування в перехідних зонах залози,

присутність акустичної тіні, чіткі нерівні контури. При доплерографії кровообіг у даних зонах практично відсутній, натомість по периферії здебільшого спостерігалося його посилення.

Отже, можна зробити висновок, що трансректальне УЗД простати з доплерографією є методом вибору для дослідження її структури.

Актуальну проблему психосоматичних розладів у пацієнтів із хронічним простатитом було розглянуто у наступній колективній праці **групи урологів та лікаря-психіатра вищої кваліфікаційної категорії, психотерапевта, клінічного ординатора КЗ ЛОР «Львівський обласний клінічний психоневрологічний диспансер» О.І. Іваненко «Психосоматичні розлади у хворих на хронічний простатит».** Доповідач О.Б. Банира детально зупинився на психологічних особливостях пацієнтів, які страждають на хронічний простатит, описав їх типові характерологічні риси та представив результати аналізу ефективності комплексної терапії цього захворювання із залученням, окрім стандартного урологічного лікування, також і методів психіатрії.

Д.мед.н., професор О.В. Шуляк ознайомив присутніх із доповіддю на тему **«Модель стандартизації етапної урологічної допомоги»,** підготовленою разом із **О.І. Аполіхіним, І.В. Чернишевим та І.А. Шадьоркіним (ФДУ «Науково-дослідний інститут урології», Мінздоровсоцрозвитку, РФ, Москва).**

У 2006 р. в Росії розпочалася реалізація першого національного проекту «Здоров'я», бюджет якого становить 230 млрд рублів. Держава вперше за багато років звернула увагу на медицину. Була зміцнена первинна ланка медичної допомоги, більш ніж утричі збільшилася доступність високотехнологічної медичної допомоги.

В існуючих стандартах надання урологічної допомоги наявний медико-економічний підхід (орієнтовані на фонди медичного страхування, дають змогу здійснювати розрахунок фінансових витрат), проте вони складні для розуміння й виконання медичним персоналом і потребують деталізації щодо етапів, строків виконання та виконавців.

Наказ Міністерства охорони здоров'я РФ від 08.12.2009 р. № 966 «Про затвердження порядку надання медичної допомоги пацієнтам з урологічними захворюваннями» є ближчим до реалій медичної практики і покликаний деталізувати надання медичної допомоги, однак він також потребує подальшого наукового та економічного обгрунтування.

Крім того, у РФ був виданий Наказ від 06.02.2002 р. № 50 «Цільова диспансеризація чоловічого населення з виявлення захворювань передміхурової залози», метою якого є покращення діагностування патології простати на ранніх етапах. Отже, перші кроки на шляху до вдосконалення системи урологічної допомоги вже зроблено.

У 2008 р. розпочато впровадження програми «Урологія», при розробці якої було використано світовий досвід бізнес-моделювання із застосуванням системи спеціальних умовних позначень та програмного забезпечення. Бізнес-моделювання – це діяльність із формування моделей організації, що включає опис ділових об'єктів (підрозділів, структур, посад, процесів, операцій, інформаційних систем і т.п.) та визначення взаємозв'язків між ними.

Так, практичний досвід упровадження вказаної програми у Воронезькій області показав, що необхідно видавати накази, які будуть зрозумілими та доступними у виконанні. Відтак довелося відмовитися від класичного опису програми, для розуміння якого необхідні спеціальні знання, та адаптувати складні схеми для медичної аудиторії.

Модель, що лежить в основі програми «Урологія», включає:

- (I) алгоритм дій медичної служби;
- (II) додатки;
- опис контролю виконання;
- технологію впровадження програми;
- навчання спеціалістів;
- допоміжні розділи.

Алгоритм дій медичної служби дає відповіді на такі запитання:

- який спеціаліст чи медичний працівник?
- які саме дії?
- на якому етапі медичної допомоги?
- з використанням якого медичного обладнання?
- у які строки та в яких випадках слід виконувати?

Алгоритмічний підхід у наданні медичної допомоги має низку переваг, зокрема:

- чіткість поставлених завдань;
- відсутність розмитості відповідальності;
- гнучку адаптацію до існуючої налагодженої структури;
- можливість виокремлення списку завдань для кожного спеціаліста (фельдшер, хірург, уролог);
- рівномірний розподіл функцій між етапами (первинна медико-санітарна, спеціалізована, швидка, паліативна медична допомога);
- можливість модифікації при зміні чи появі нових завдань.

При розробці даної програми велику увагу було приділено додаткам. Враховувалися дані, що грунтуються на принципах доказової медицини, а також досвід вітчизняної урологічної школи і рекомендації Європейської та Американської асоціацій урологів.

Концепція доступної медичної допомоги, закладена у програмі, полягає в наступному:

- алгоритм направлений не на створення логістики руху пацієнта до «кращої клініки», а на прагнення допомогти урологам в організації сучасної медичної допомоги на місцях;
- стандартизація і незмінність додатків – основа рівноправної та доступної системи охорони здоров'я;
- навчання учасників програми має відбуватися відповідно до сучасних вимог.

Метою даної програми також є впровадження в подальшому телекомунікаційних технологій, оскільки вони дозволяють дистанційно проводити навчання медичних спеціалістів та консультування пацієнтів.

Також на основі багаторічного досвіду Науково-дослідного інституту урології було розроблено звітні

форми для оцінки урологічної захворюваності, кількості кадрів, матеріальної забезпеченості служб та обліку витрат державних матеріальних ресурсів.

Технологія впровадження програми «Урологія» полягає у її підтримці адміністрацією регіону, передпрограмному дослідженні (оцінка епідситуації, кількості кадрів, забезпеченості ними, вивчення законодавчої бази та фінансових витрат регіону), адаптації програми під конкретний регіон, створенні та затвердженні наказів, навчанні спеціалістів із використанням дистанційних технологій, а також у контролі її виконання.

В основі моделі стандартизації етапної урологічної допомоги лежать: раннє виявлення урологічних захворювань, етапна стандартизована медична допомога, концентрація кадрових і матеріальних ресурсів, послідовність етапів та безперервність процесу (динамічне спостереження груп ризику) і як наслідок – оптимізація фінансових витрат держави.

Дана програма є досить перспективною, оскільки вона не лише науково обгрунтована, а й затверджена на законодавчому рівні, і з часом дасть змогу зробити високотехнологічну урологічну допомогу більш доступною для усього населення.

Л.П. Саричев, д.мед.н., професор, завідувач кафедри урології, медичної сексології з анестезіологією та інтенсивною терапією Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава) виступив із доповіддю **«Еволюція лікувальної тактики при гострому гнійному пієлонефриті».**

Упродовж останніх 30 років кількість пацієнтів із гнійними формами гострого пієлонефриту в урологічній клініці збільшилась у понад 4 рази. Переважно це особи зі зниженим імунітетом, хворі на цукровий діабет, люди похилого і старечого віку. В означеної категорії пацієнтів гострий гнійний пієлонефрит достовірно частіше супроводжується тяжкими септичними ускладненнями, у т.ч. у формі септичного шоку.

Глибоке розбалансування гемодинаміки та реологічних властивостей крові зумовлює блокаду мікроциркуляторного русла з вираженою клінічною маніфестацією синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, що може призвести до інфаркту міокарда, тромбоемболії легеневих артерій і шлунково-кишкових кровотеч. Рівень летальності при цьому перевищує 20%. Актуальність означеної проблеми поглиблюється відсутністю єдиних поглядів на патогенез, лікувальну тактику та класифікацію пієлонефриту.

Гострий гнійний пієлонефрит може виникати при гематогенному (8-24% випадків) чи уриногенному (76-92%) шляху інфікування нирок. У першому випадку збудниками захворювання є різні види стафілокока (*St. aureus, St. epidermidis, St. saprophyticus*), у другому – *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus spp., Enterobacter.*

З відмовою від обов'язкового хірургічного лікування вогнищевого гнійного запального процесу в нирках у фазі лейкоцитарної інфільтрації для його характеристики замість терміну «апостематозний нефрит» було запропоновано поняття «гострий фокальний бактеріальний нефрит» (Rosenfield A.T., 1979), у фазі деструкції замість терміну «карбункул нирки» – «гострий мультифокальний бактеріальний нефрит» (Thornbury J.R., 1991).

Принципи лікування:

- у разі гострого фокального та мультифокального бактеріального нефриту, абсцесу нирки діаметром до 3 см призначають антибактеріальну терапію під ультразвуковим і комп'ютерно-томографічним моніторингом;
- при абсцесі нирки діаметром ≥ 3 см проводять перкутанну пункцію та аспірацію гнійного вмісту;
- при абсцесі нирки діаметром ≥ 4 см перевага надається перкутанному дренуванню запального вогнища до припинення виділення гнійного вмісту.

П'ятнадцятирічний досвід лікування 276 хворих на гострий гнійний пієлонефрит доводить перевагу консервативно-очікувальної тактики та застосування малоінвазивних технологій. Нефректомію було виконано семи (2,5%) хворим із тяжкими септичними ускладненнями. Померло п'ятеро (1,8%) осіб, з них троє – після хірургічного лікування.

При контрольному обстеженні 109 пацієнтів через 0,5-10 років (3,6 ± 0,2) хронічний пієлонефрит був виявлений у 20% хворих, із них пієлонефритично-зморщена нирка – у 5,5% осіб. У жодному випадку не було показань до виконання вторинної нефректомії. Характерно, що нефректомія не запобігає розвитку інфекційного запального процесу: хронічний пієлонефрит у контралатеральній нирці був виявлений у 57% пацієнтів.

Фінальну доповідь **«Методи гемостазу при трансуретральних операціях»** на науковій сесії «Актуальні питання сучасної урології» представив **д.мед.н., професор кафедри хірургії та урології Буковинського державного медичного університету О.С. Федорук.** Доповідач продемонстрував близько 20 відеоматеріалів стосовно особливостей виконання гемостазу під час трансуретральної хірургії простати та пухлин сечового міхура. При цьому лектор детально зупинився на певних особливостях проведення втручань задля досягнення надійного гемостазу, пояснював вибір певної тактики в кожному окремому випадку, її ефективність та віддалені результати лікування. Кожний клінічний випадок професор супроводжував конкретними практичними рекомендаціями, що дають змогу спеціалісту запобігти подібним ускладненням, вчасно їх діагностувати та обрати оптимальний спосіб їх ліквідації.

Після виступів учених учасники жваво обговорювали представлені доповіді, дискутували та обмінювались власним досвідом. Особливість проведеного заходу, яку відзначили фахівці, полягала у відсутності доповідей рекламного характеру. Організатори конференції запевнили її учасників, що проведення подібних заходів стане доброю традицією.

Огляд підготували
Олександр Шмерхльов та Олег Банира

Инновационные аспекты технологий в урологии

Обзор конференции

В Киеве 22-23 марта этого года в стенах Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика проходила научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные аспекты технологий в урологии». В ходе конференции были освещены новые диагностические и лечебные подходы у пациентов с урологическими заболеваниями, в частности с симптомами нижних мочевых путей (СНМП). Также в рамках мероприятия была организована специализированная выставка медицинского оборудования, лекарственных средств и лабораторных тестов.

Доклад на тему «**Медицинские стандарты – эволюция или стагнация?**» представил **к.мед.н., доцент, заведующий кафедрой урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования И.М. Антонян.**

Несоответствие государственной гарантии безоплатной медицинской помощи населению и финансовых возможностей бюджета (государственного, регионального, муниципального) – одна из причин социальной напряженности в любой стране. Существенно повлиять на эту ситуацию способна медицинская стандартизация, так как использование современных медицинских технологий, сравнительная оценка их стоимости и клинической эффективности как внутри одного лечебного учреждения, так и в масштабах всей отрасли приносят значительные материальные выгоды. Кроме того, стандарты позволяют давать морально-этическую оценку действиям врачей и определяют степень доверия пациентов к ним. Так, в странах, где используются стандартные схемы терапии тех или иных заболеваний, пациенты доверяют врачам уже на первом визите более чем в 90% случаев (США, Финляндия), тогда как аналогичный показатель в России составляет лишь 34%. Такой низкий показатель, как правило, связан с отсутствием стандартизированных методик обследования, с разными формулировками диагноза или с различиями в лечебных назначениях при одном и том же заболевании.

Впервые провести инвентаризацию имеющихся медицинских данных в различных сферах деятельности предложил английский эпидемиолог Арчи Кокран (Archie Cochrane) в 1972 г., основной целью которого было определить, что наукой доказано точно (с позиции рандомизированных исследований), а что представляло собой лишь предположение с определенной степенью вероятности. Кроме того, им было предложено систематизировать многолетние знания касательно действия лекарственных средств и различных медицинских манипуляций, в т.ч. оперативного лечения. Именно так было положено начало созданию основ доказательной медицины (evidence-based medicine).

К основным инструментам доказательной медицины относятся:

- качественный метаанализ – предполагает изучение всех исследований, посвященных соответствующей проблеме, оценку неоднородности и определение информативности основных результатов путем анализа чувствительности;
- систематический обзор – особый вид научного исследования, выполненный по специально разработанной методике, объектом которого являются результаты других оригинальных научных исследований.

Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) составляются группой специалистов (урологов, морфологов, клинических эпидемиологов) при финансовой поддержке EAU и обновляются каждые 2-3 года. Авторы рекомендаций EAU не получают гонораров или какой-либо другой компенсации от EAU или от компаний-производителей.

Методика создания клинических рекомендаций EAU стандартная для любой урологической патологии. Далее автор представил пример создания и обновления стандартов по доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Для создания стандартов производится неструктурный поиск всей накопленной информации по проблеме (1966-2010) в основных клинических поисковиках научной медицинской информации: Кокрановской базе данных, Pubmed-Medline, Web of Science; при этом ключевыми словами поиска являются «клинические (рандомизированные) исследования» и «метаанализ». Все статьи анализируются, классифицируются, им присваивается уровень доказательности (УД) согласно Оксфордской системе классификации, начиная с метаанализа (УД: 1а, высший уровень доказательности) до уровня мнения эксперта (УД: 4, самый низкий уровень доказательности). Таким образом,

полученная медицинская информация оценивается по правилам доказательной медицины. На основании этого советом экспертов по данной проблеме делаются выводы, которые имеют соответствующий УД и степень рекомендаций. Рекомендации имеют степень от А до С, при этом степень А является хорошо обоснованной и подлежит выполнению, в то время как степень С считается второстепенной.

Говоря о стандартах по лечению ДГПЖ, докладчик акцентировал внимание слушателей на тех изменениях, которые произошли с момента их создания. Раньше причиной появления СНМП считали исключительно ДГПЖ или доброкачественную обструкцию предстательной железы. Однако последние научные данные показывают, что кроме доброкачественной гиперплазии, причиной возникновения СНМП может быть поражение мочевого пузыря (детрузорная гиперактивность или гипоактивность) или почек (полиурия или ночная полиурия). Эти различия в подходе к СНМП и определили внесение изменений в основные клинические рекомендации по ДГПЖ (EAU, 2004). С 2009 г. они были представлены как Клинические рекомендации по лечению ненейрогенных СНМП у мужчин, а последняя редакция (2012) звучит как Рекомендации по симптомам нижних мочевых путей, включая доброкачественную простатическую обструкцию.

Докладчик подчеркнул, что медицинские стандарты – это квинтэссенция накопленной научной информации. Использование специалистом в своей повседневной практике клинических рекомендаций, разработанных на принципах доказательной медицины, позволит существенно улучшить качество и результаты врачебных действий, а также повысить доверие со стороны пациента.

В.И. Зайцев, д.мед.н., профессор кафедры хирургии и урологии Буковинского государственного медицинского университета выступил с докладом **«Правильное понимание происхождения СНМП – основа современной диагностики и лечения».**

СНМП – весьма распространенное состояние как среди мужчин, так и среди женщин; одна из наиболее частых причин обращения к урологу.

СНМП подразделяются на симптомы накопления (ургентные позывы к мочеиспусканию, ноктурия, поллакиурия, императивное недержание мочи) и опорожнения (слабость струи, прерывистость и задержка мочеиспускания, ощущение неполного опорожнения). Относительно недавно стали выделять отдельную группу симптомов после мочеиспускания (чувство неполного опорожнения, подкапывание мочи после мочеиспускания [дриблинг]).

Проявление тех или иных симптомов индивидуально у каждого пациента и зависит от того, какие звенья патогенеза у него преобладают. Так, симптомы опорожнения проявляются в фазе опорожнения акта мочеиспускания и обусловлены наличием обструкции выходного тракта. При неэффективном устранении обструкции появляются симптомы наполнения или симптомы раздражения мочевого пузыря, которые характерны для фазы накопления акта мочеиспускания. Симптомы наполнения обусловлены уменьшением функциональной емкости мочевого пузыря и могут быть как следствием обструкции мочевого тракта, так и проявляться самостоятельно при изолированном синдроме гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП).

Симптомы после мочеиспускания проявляются сразу после акта мочеиспускания, и их выраженность зависит от степени обструкции и компенсаторных возможностей мочевого пузыря. Как правило, у большинства пациентов наблюдается сочетание разных групп симптомов. Понимание патогенеза их возникновения имеет большое значение при определении объема диагностических процедур и, конечно, для выбора группы лекарственных средств.

На протяжении многих лет считалось, что основной причиной появления СНМП является механическая обструкция шейки мочевого пузыря (МОМП) увеличенной простатой. С открытием α_1-адренорецепторов шейки мочевого пузыря появилось понятие «динамическая обструкция». С тех пор и до сегодня назначение α-адреноблокаторов является стандартом лечения пациентов с СНМП. Однако результаты терапии как консервативной, так и оперативной не всегда удовлетворяли больных и врачей, поэтому исследования в данном направлении еще более активизировались.

В последние годы активно исследуется функция детрузора, нарушения которой являются одной из причин ГАМП, в т.ч. у мужчин с СНМП, и ее связь с МОМП. Многочисленными исследованиями выявлено целый ряд как морфологических, так и функциональных изменений разных слоев стенки мочевого пузыря, которые могут влиять на появление СНМП. К морфологическим изменениям относят утолщение стенки мочевого пузыря, увеличение количества фибробластов, повышение синтеза коллагена, гипертрофию нейронов, нарушение функционирования α_1-адренорецепторов в стенке мочевого пузыря и межклеточных взаимодействий; к функциональным – ишемию стенки мочевого пузыря, денервацию рецепторов, изменения спинального рефлекса мочеиспускания, дисбаланс нейротрансмиттеров и медиаторов, гиперчувствительность М-холинорецепторов, изменения электрических характеристик клеток мышц детрузора.

В то же время результаты клинических наблюдений показали, что хотя механическая и динамическая обструкции взаимосвязаны с дисфункцией детрузора, эта зависимость неоднозначна.

Так, результаты одного из исследований (Cruz F., Desgrandchamps F., 2010) при участии 217 мужчин старше 45 лет с СНМП свидетельствуют, что через 10 лет после выполнения трансуретральной резекции простаты (TURP) по поводу МОМП у 64% из них была диагностирована гиперактивность детрузора (до операции у 40% пациентов). Еще у 35% мужчин была выявлена гипоактивность детрузора, несмотря на проведенную операцию. Вместе с тем многие авторы указывают, что после TURP у 20-25% лиц СНМП не уменьшаются.

Длительными исследованиями также доказано, что СНМП со временем прогрессируют. В исследовании Medical Therapy Of Prostatic Symptoms были выделены конкретные факторы риска их прогрессии:

- уровень простатспецифического антигена (ПСА) ≥ 1,6 нг/мл;
- возраст пациента ≥ 62 лет;
- максимальная объемная скорость потока мочи (Q_{max}) < 10,6 мл/сек;
- объем предстательной железы (ОПЖ) ≥ 31 мл;
- количество остаточной мочи ≥ 39 мл;
- наличие хронического простатита.

Лица с показателями, не выходящими за указанные границы, относятся к группе с незначительным риском прогрессирования. Чем больше показателей выходит за указанные пределы, тем выше риск прогрессии заболевания. Таким образом, пациенты с ДГПЖ могут быть условно разделены на группы с низким, средним и высоким риском прогрессирования. Клиническая важность такого разделения заключается в том, что своевременно начатое лечение с учетом этих факторов может эффективно предотвратить прогрессирование СНМП и позволяет избежать развития осложнений.

Также было выявлено, что у ряда пациентов с СНМП наличие дизурии может быть связано с заболеваниями других органов и систем: ЦНС, сердечно-сосудистой, эндокринной, нарушениями функции почек и др. Результаты международного исследования Epidemiology lower urinary tract symptoms (EpiLUTS), которое включало более 14 тыс. участников, показали, что СНМП коррелируют с наличием и другой патологии – инфекцией мочевых путей, бессонницей, ночной полиурией, депрессией, артритами и т.д.

При первичном обследовании пациентов с СНМП рекомендуется использовать следующие методы:

- оценку симптомов по шкале International Prostatic Symptom Score (IPSS);
- ведение дневника мочеиспусканий;
- пальцевое ректальное исследование;
- анализ мочи;
- определение уровня ПСА;
- УЗИ.

По результатам первичного исследования определяют, какого рода симптомы преобладают (накопления, опорожнения или их сочетание), и назначают лечение. В случае обнаружения осложнений или недостаточной эффективности терапии проводится специализированное исследование:

- использование дополнительных специальных опросников;
- определение Q_{max} (урофлоуметрия);
- измерение количества остаточной мочи;
- УЗИ верхних мочевых путей;
- УЗИ предстательной железы/эндоскопия нижних мочевых путей;
- уродинамические исследования.

К новым методам выявления анатомической обструкции мочевого пузыря относят определение:

- толщины детрузора и веса мочевого пузыря;
- интравезикальной протрузии простаты;
- изоволюметрического давления в мочевом пузыре (Arnolds M., Oelke M., 2009, 2010; Bright E. et al., 2010).

Таким образом, СНМП не являются органоспецифическими, имеют полиэтиологическую природу и могут зависеть от структурных/функциональных изменений в предстательной железе, мочевом пузыре и других органах. Кроме того, они прогрессируют со временем и зависят от возраста пациента, что необходимо учитывать при его обследовании и определении тактики лечения. Адекватная диагностика позволяет определить главные причины появления СНМП и направление терапии.

С.П. Пасечников, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Национального медицинского университета им. О.О. Богомольца, заведующий отделом воспалительных заболеваний ГУ «Институт урологии НАМН Украины» выступил с докладом **«Современные подходы к терапии СНМП».**

Лечение СНМП/ДГПЖ – это то направление урологии, в котором за последние годы произошли кардинальные изменения. Самое важное из них, пожалуй, свершилось в сознании урологов. Сегодня известно, что СНМП имеют комплексную этиологию. При выборе терапии у этой категории пациентов необходимо учитывать ряд факторов, таких как тип и тяжесть симптомов, прогрессирующий характер заболевания, сопутствующая патология и качество жизни больного. Более того, в настоящее время во внимание принимается также и мнение пациента в отношении того или иного вида лечения.

Препараты, которые назначают для терапии СНМП/ДГПЖ, относятся к абсолютно разным группам, иногда с неподтвержденным механизмом действия. В связи с этим профессиональные урологические ассоциации разных стран постоянно совершенствуют свои протоколы диагностики и лечения СНМП/ДГПЖ с указанием уровня рекомендаций для использования тех или иных лекарственных средств. При этом оцениваются такие сравнительные характеристики препарата,

как эффективность, скорость наступления эффекта, побочное действие, влияние на качество жизни и прогрессирование заболевания.

Согласно последним рекомендациям EAU, лечение показано только больным с беспокоящими симптомами, у которых общий балл IPSS > 7. У лиц со слабо выраженной симптоматикой при отсутствии осложнений достаточно вести тактику выжидательного наблюдения с коррекцией образа жизни, которая включает уменьшение употребления жидкости, исключение или ограничение – кофеина, алкоголя, тренировку мочевого пузыря, профилактику запоров и др.

За последнее десятилетие вдвое увеличилось количество рекомендованных EAU групп препаратов для лечения СНМП, которые теперь представлены α-адреноблокаторами, ингибиторами 5α-редуктазы, М-холинолитиками, вазопрессином и его аналогами, а также ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) (табл. 1). Все препараты, за исключением десмопрессина, применяются при СНМП на фоне ДГПЖ. Десмопрессин показан исключительно при ночной полиурии (никтурии). Ингибиторы ФДЭ-5 – относительно новая группа препаратов, рекомендованная для лечения СНМП. Их применение ограничивается пациентами с эректильной дисфункцией или пульмональной артериальной гипертензией. Если эректильная дисфункция сочетается с ДГПЖ, возможно сочетание ингибитора ФДЭ-5 с единственным официально рекомендованным в данном случае α-адреноблокатором тамсулозином.

Целесообразность приема фитопрепаратов до сих пор обсуждается, однако EAU их не рекомендует, поскольку до настоящего времени все еще не накоплена достаточная доказательная база, позволяющая рутинно применять растительные экстракты у пациентов с ДГПЖ. О назначении таких препаратов, как экстракты простаты, гомеопатические средства или комбинированные препараты натурального происхождения, в рекомендациях EAU даже не упоминается.

В то же время в рекомендациях появились данные о назначении комбинированной терапии. Речь идет о фиксированных комбинациях – α-адреноблокаторов с ингибиторами 5α-редуктазы и α-адреноблокаторов с М-холинолитиками. Указания относительно комбинации растительных экстрактов с α-адреноблокаторами в руководстве отсутствуют.

Наиболее изученной группой препаратов для лечения СНМП являются **α_1-адреноблокаторы (теразозин, доксазозин, альфузозин, тамсулозин)**. Только по оригинальному тамсулозину проведено более 66 международных клинических исследований в соответствии со стандартами GCP. Эта мощная доказательная база позволяет утверждать, что α-адреноблокаторы – препараты первой линии в лечении пациентов с беспокоящими СНМП на фоне ДГПЖ. Их преимуществом является быстрое начало лечебного эффекта (табл. 2).

Эффективность тамсулозина (Омника) отмечается уже с первой дозы при отсутствии зависимости лечебного действия от тяжести симптомов и размеров предстательной железы. Лечебное действие также сохраняется при длительном применении. В частности, сегодня доступны результаты шестилетнего исследования Омника у 500 пациентов, подтверждающие последний факт. Доказано, что α_1-адреноблокаторы одинаково эффективно устраняют симптомы как накопления, так и опорожнения (van Kerrebroeck P. et al., 2000; Chapple C.R. et al., 2005). При этом у пациентов с низким риском прогрессирования монотерапия α-адреноблокаторами эффективно устраняет симптоматику по сравнению с плацебо и ингибиторами 5α-редуктазы. При добавлении к α-адреноблокаторам финастерида не наблюдается дополнительный клинический эффект (Kirby S.A. et al., 2003) (рис. 1).

Аналогичный результат был получен и в другом исследовании (Lepor et al., 1996). При среднем ОПЖ > 37 см^3 эффективность ингибиторов 5α-редуктазы в монотерапии сравнима с таковой

Таблица 1. Группы препаратов для лечения СНМП/ДГПЖ, включенные в рекомендации EAU, 2001 и 2012 г.

Рекомендации	2001[1]	2012[2]
Выжидательная тактика, изменение образа жизни	+	+
α_1-адреноблокаторы	+	+
Ингибиторы 5α-редуктазы	+	+
Холинолитики	-	+
Растительные экстракты	*	*
α_1-адреноблокаторы + ингибиторы 5α-редуктазы	*	+
α_1-адреноблокаторы + холинолитики	-	+
Ингибиторы ФДЭ-5 (с/без тамсулозина)	-	+
Аналог вазопрессина – десмопрессин	-	+

«+» – рекомендованы; «-» – не присутствуют в рекомендациях; * – упоминаются в рекомендациях, но не рекомендованы

[1] J. de la Rosette et al., EAU, Guidelines on benign prostatic hyperplasia, 2001.
[2] M. Oelke et al. EAU, Guidelines on the treatment of non-neurogenic male LUTS, 2012.

Таблица 2. Параметры эффективности и переносимости α_1-адреноблокаторов (Oelke M. et al., 2012)

Показатели	Действие
Общий балл IPSS	↓ 35-40%
Q_{max}	↑ 20-25%
Скорость наступления эффекта	Быстрое начало (дни)
Зависимость эффекта от ОПЖ	Отсутствует, эффективность не зависит от ОПЖ
ОПЖ	Не влияют
Долгосрочная эффективность	Сохраняют эффективность при длительном использовании
Побочные эффекты	Со стороны сердечно-сосудистой системы – влияние на регуляцию гемодинамики Ретроградная эякуляция

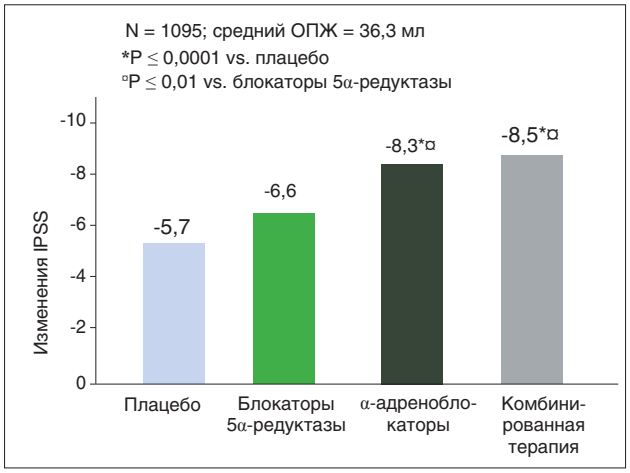


Рис. 1. Результаты исследования PREDICT (Kirby S.A. et al., Urology, 2003, 61: 119-26)

плацебо, тогда как α-адреноблокаторы так же эффективно устраняют симптоматику, как и комбинированная терапия (рис. 2). Именно поэтому у пациентов с ОПЖ < 40 см^3 (при низком риске прогрессии заболевания) методом выбора является монотерапия α-адреноблокаторами. При своевременном назначении они не только эффективно устраняют инфравезикальную обструкцию, но и предотвращают декомпенсацию мочевого пузыря и снижают риск возникновения острой задержки мочи (ОЗМ) (Speakman M., 2002).

Отличаются α-адреноблокаторы между собой по безопасности и влиянию на ноктурию. Эти отличия, в свою очередь, обусловлены двумя характеристиками – селективностью и особенностями фармакокинетики препаратов. По степени селективности к рецепторам ткани простаты тамсулозин превосходит вазоактивные α-адреноблокаторы (теразозин, доксазозин, альфузозин) (Schwinn D.A. et al., 2004). Это определяет ряд его преимуществ, таких как быстрое и эффективное устранение СНМП, клинически незначимое влияние на регуляцию АД, отсутствие необходимости титрования дозы и коррекции подобранной кардиоваскулярной терапии.

Безусловно, исследования по селективности препаратов не закончились после появления тамсулозина, но оказалось, что дальнейшее увеличение селективности не дает преимуществ по эффективности, а частота возникновения такого побочного эффекта, как ретроградная эякуляция, при этом значительно повышается.

Все вышеизложенное объясняет, почему сегодня именно тамсулозин является наиболее назначаемым препаратом. По истечении срока патентной защиты оригинального тамсулозина (Омника) появились его генерики и модифицированная лекарственная форма ОКАС. В обычном Омнике и в Омнике ОКАС содержится один и тот же тамсулозин производства компании «Астеллас», и следовательно, их селективность к подтипам α_1-адренорецепторов тоже одинакова. При этом сравнительное исследование по селективности

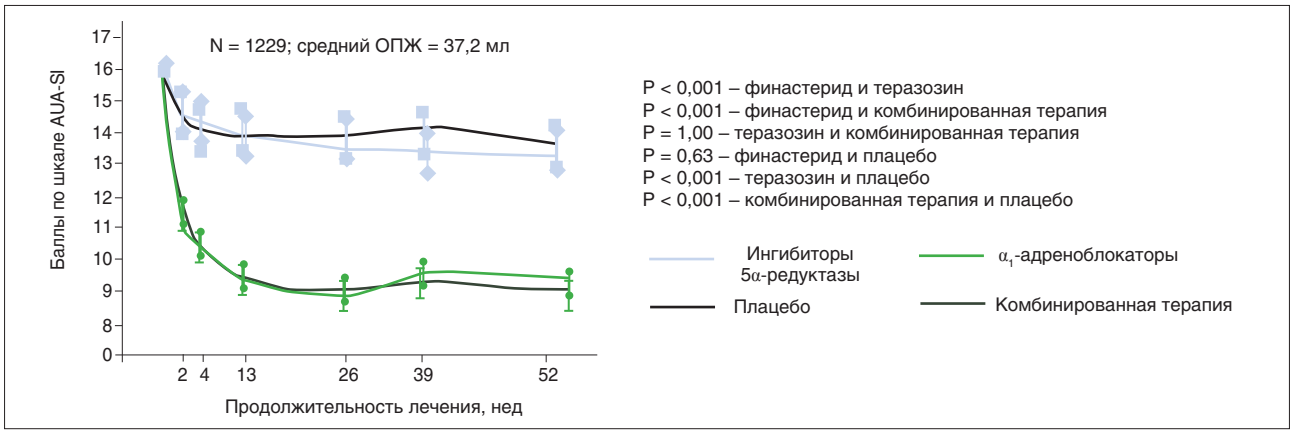


Рис. 2. Результаты исследования Veterans Affairs Cooperative (Lepol et al., NEJM, 1996, 335: 533-9)

оригинального тамсулозина и генериков показало меньшую селективность последних (Пушкарь Д.Ю. и соавт., 2009).

Не менее важным является вопрос фармакокинетики доступных в настоящее время тамсулозинов. По определению Европейского агентства лекарственных средств (EMEA, 2001), если фармакокинетика генерика не отличается от таковой оригинального препарата более чем на 20-25%, генерик допускается к регистрации (когда говорят о фармакокинетике, речь идет о максимальной концентрации [C_{max}] препарата в крови и площади под фармакокинетической кривой). Иначе говоря, концентрация тамсулозина у генерика может быть на 25% выше или на 20% ниже, чем у Омника (рис. 3а). Зная о меньшей селективности генериков и непредсказуемой фармакокинетике, возникает вопрос: могут ли гарантировать генерики такой же клинический результат, как Омник? Мы получили бы исчерпывающий ответ, если бы была доступна качественная клиническая доказательная база для генериков. К сожалению, генерические компании экономят на проведении качественных клинических исследований, ограничиваясь лишь локальными исследованиями, или чаще всего ссылаются на результаты трайлов по оригинальному препарату.

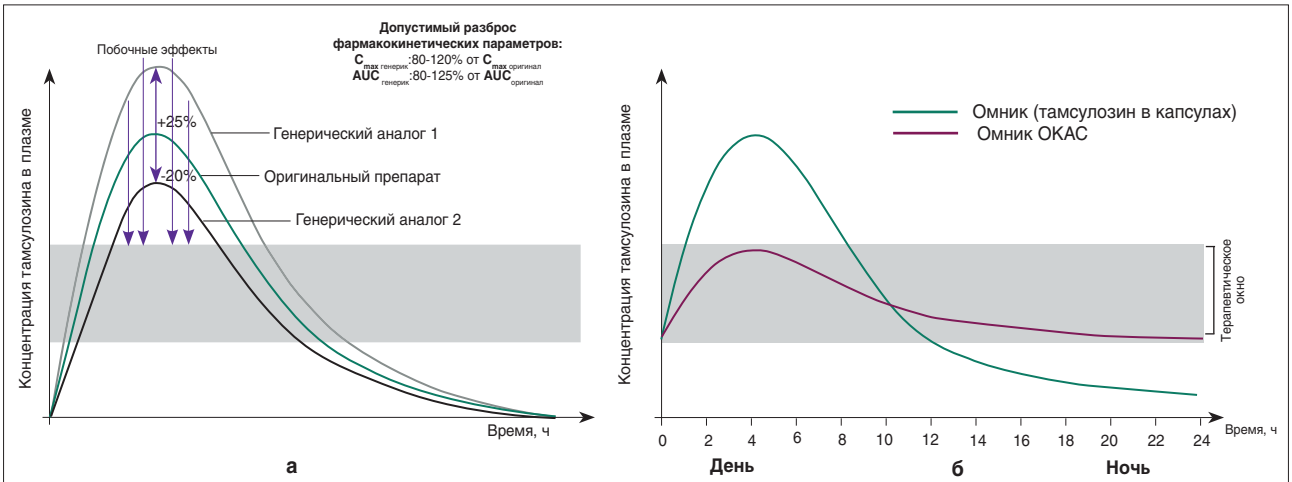
Оценивая отличие фармакокинетики тамсулозина в препаратах Омник и Омник ОКАС, докладчик обратил внимание на то, что последний не укладывается в определение генериков, предложенное EMEA, так как показатели его фармакокинетики больше чем на 20-25% отличаются от таковых Омника. Соответственно, это не генерик, а модифицированный бренд, который имеет собственную доказательную базу (более чем 5000 участников исследований), подтверждающую клинические преимущества Омника ОКАС (рис. 3б, в).

Так, отсутствие пика концентрации тамсулозина у Омника ОКАС обеспечивает улучшенный профиль переносимости препарата, что особенно важно при его применении у пожилых пациентов с сопутствующими кардиоваскулярными заболеваниями и у молодых, так как в 1,5 раза снижается риск возникновения ретроградной эякуляции.

Поддержание терапевтической концентрации тамсулозина в течение 24 ч, без субтерапевтических значений в ночное время позволяет обеспечить уменьшение ноктурии на 40% и увеличение продолжительности непрерывного сна пациента на 60%. Это очень важное достижение, поскольку раньше пациент вставал ночью не менее 5 раз, а при применении Омника ОКАС он поднимется 1-2 раза, что практически уже приближается к норме или входит в ее пределы.

Подводя итоги сказанному, С.П. Пасечников подчеркнул, что препаратом выбора среди α-адреноблокаторов, безусловно, является тамсулозин. При этом инновационная лекарственная форма ОКАС имеет преимущество при назначении пациентам с сопутствующими кардиоваскулярными заболеваниями, ноктурией или риском ретроградной эякуляции, а оригинальный Омник позволяет во всех остальных клинических случаях получать предсказуемую эффективность и безопасность в лечении СНМП.

Касательно **ингибиторов 5α-редуктазы** докладчик отметил, что в настоящий момент эта группа препаратов представлена двумя субстанциями –



Препарат	C_{max}	Особенности фармакокинетики
Омник	13,7	Эталонный препарат
Омник ОКАС	5,9	Отсутствие пика, терапевтическая концентрация тамсулозина 24 ч
Генерик 1 (+25%)	17,2	C_{max} генерика 1 ≥ C_{max} Омника ОКАС на 192%
Генерик 2 (-25%)	11,0	C_{max} генерика 1 ≥ C_{max} Омника ОКАС на 87%

в

Рис. 3. Отличия в фармакокинетике различных тамсулозинов (адаптировано с Note for Guidance on the Investigation of bioavailability and bioequivalence, EMEA, 2001; Michel M.C. et al., Eur Urol Suppl, 2005; 4:19-14; 5-24; 53-60)

финастеридом и относительно новым препаратом дутастеридом. Сегодня в целом мире, и в Украине в частности, доступны два ингибитора 5α-редуктазы – финастерид и дутастерид. Финастерид применяется уже давно, а дутастерид в нашей стране появился в прошлом году. Существует определенный интерес к дутастериду, который представляется лучшим препаратом, чем финастерид для всех пациентов с ДГПЖ, в т.ч. и с небольшими размерами простаты. Действительно, финастерид блокирует только один тип 5α-редуктазы и лучше снижает концентрацию дигидротестостерона в крови. Сопоставление результатов нескольких непрямых и одного прямого исследования показало, что дутастерид и финастерид одинаково эффективны в отношении снижения балла IPSS и повышения Q_{max} при ДГПЖ.

В таблице 3 показаны основные параметры эффективности и переносимости данной группы лекарственных средств.

Ингибиторы 5α-редуктазы способны уменьшить ОПЖ через 6-12 мес, а через 2-4 года терапии их эффективность в отношении устранения симптомов приближается к эффективности α-адреноблокаторов. С учетом такого медленного наступления лечебного эффекта применение ингибиторов 5α-редуктазы в монотерапии значительно ограничено. Именно поэтому практический интерес представляет комбинация α-адреноблокаторов и ингибиторов 5α-редуктазы.

Существуют два основных исследования по оценке эффективности проведения комбинированной терапии α-адреноблокаторами и ингибиторами 5α-редуктазы: MTOPS – Medical Therapy of prostatic symptoms (McConell J.D., Roehrbon C.G. et al., 2003) и CombAT – Combination of Avodart and Tamsulosin (Roehrborn C. et al., 2008). Результаты этих исследований показали, что комбинированная терапия более эффективна, чем любой из вариантов монотерапии в отношении купирования клинических проявлений и повышения Q_{max}, и более результативна относительно снижения риска ОЗМ и необходимости хирургического вмешательства. При этом комбинированная терапия дутастеридом + тамсулозином превосходила по эффективности комбинацию доксазозин + финастерид.

Оказалось, что различия в результатах исследований CombAT и MTOPS объясняются разными критериями включения и исключения, а не типами α-адреноблокаторов и ингибиторов 5α-редуктазы. Хотя критерием включения в исследование CombAT являлись пациенты с ОПЖ > 30 мл и уровнем ПСА > 1,5 нг/мл, оказалось, что у участников средний ОПЖ составил 55 мл, а средний уровень ПСА – 4,0 нг/мл. Именно таким высоким риском прогрессирования заболевания у пациентов и объясняются кажущиеся преимущества комбинированной терапии с дутастеридом по сравнению с комбинированной терапией с финастеридом (табл. 4).

Результаты 5-летнего сравнительного исследования эффективности и переносимости финастерида и дутастерида в обычной популяции мужчин с ДГПЖ показали, что при лучшей переносимости финастерида (более низкая частота побочных эффектов – эректильной дисфункции и гинекомастии) достоверных различий в эффективности этих препаратов не отмечено, в т.ч. и в отношении уменьшения ОПЖ (Kaplan S. et. al., 2010).

Интересным является тот факт, что в исследовании CombAT даже у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания более высокая эффективность комбинированной терапии по сравнению с тамсулозином становится очевидной только через год терапии, а по сравнению с монотерапией дутастеридом – уже через 3 мес

Таблица 3. Параметры эффективности и переносимости ингибиторов 5α-редуктазы (Oelke M. et al., 2012)

Показатели	Действие
Общий балл IPSS (через 2-4 года терапии)	↓ 15-30%
Q_{max}	↑ 13-18%
Скорость наступления эффекта	Медленно (6-12 мес)
Зависимость эффекта от ОПЖ	Имеет место, препараты показаны при ОПЖ ≥ 40 мл
ОПЖ	↓ 18-28%
Долгосрочная эффективность	↓ риск ОЗМ и операции
Побочные эффекты	↓ ПСА на 50%, ↓ либидо (2-10%), ↓ объема эякулята (0-8%), ↓ эректильной функции (3-16%), гинекомастия

Таблица 4. Сравнение параметров исследований MTOPS и CombAT

Характеристика пациентов	MTOPS (финастерид + доксазозин)	CombAT (дутастерид + тамсулозин)
Возраст, лет	62,6	66,1
Q_{max}, мл/сек	10,5	10,7
ОПЖ, мл	36,3	55
ПСА, нг/мл	2,4	4,0
Объем остаточной мочи, мл	68,1	67,7

лечения. Кроме того, монотерапия тамсулозином и дутастеридом достоверно не различалась по эффективности в течение двух лет (рис. 4).

Таким образом, комбинированная терапия α-адреноблокаторами и ингибиторами 5α-редуктазы показана пациентам при высоком риске прогрессирования ДГПЖ, размерах предстательной железы > 40 мл и уровне ПСА > 1,6 нг/мл. Комбинированная терапия имеет смысл только при готовности больного длительно и непрерывно (не менее одного года) принимать вышеназванные препараты. В рекомендациях EAU (2012) в алгоритм по лечению СНМП включен вопрос по планируемой продолжительности лечения. Если пациент не готов лечиться длительно или в ближайшее время ему предстоит операция, добавление ингибитора 5α-редуктазы к α-адреноблокаторам является необоснованной тратой времени и средств. Как указывалось ранее, тамсулозин купирует симптомы как минимум за 2 года применения даже у группы лиц с тяжелым течением заболевания. Из этого следует, что он является препаратом первой линии терапии у всех больных с СНМП при ДГПЖ.

Далее докладчик остановился на особенностях тактики ведения группы пациентов с небольшим ОПЖ, инфравезикальной обструкцией, беспокоящими симптомами раздражения мочевого пузыря в случае, когда назначение α-адреноблокатора не приводит к желаемому улучшению их состояния.

В исследовании J.Y. Lee et al. (2004) было доказано, что в общей популяции пациентов с ДГПЖ монотерапия α-адреноблокаторами может оказывать недостаточную эффективность лишь у 21% больных, тогда как в группе пациентов с выраженным ГАМП на фоне ДГПЖ она не эффективна в 65% случаев. Если к α-адреноблокатору добавить М-холинолитик, эффективность терапии повышается с 35 до 82% у пациентов с выраженным ГАМП и лишь незначительно – в группе без гиперактивности.

Эти данные были подтверждены и в других испытаниях. Так, S.A. Kaplan et al. (2009) провели исследование, получившее название Vesicare in Combination with Tamsulosin in Overactive Bladder Residual Symptoms (VICTOR). Его цель состояла в изучении эффективности и безопасности комбинации препаратов солифенацин (везикар) и тамсулозин у пациентов с сохраняющимися симптомами ГАМП на фоне приема тамсулозина. Прошедшие рандомизацию 398 пациентов составляли две группы: первая группа принимала тамсулозин + солифенацин, вторая – тамсулозин + плацебо. Результаты исследования показали, что у пациентов с сохраняющимися на фоне терапии тамсулозином симптомами ГАМП комбинированная терапия была на 50% эффективнее монотерапии в отношении снижения частоты мочеиспускания и эпизодов ургентности. При этом более высокая эффективность комбинированной терапии тамсулозином и солифенацином проявляется достаточно быстро – уже на 4-й неделе разница становится статистически достоверной.

Согласно результатам систематических обзоров и метаанализа (Medline [1966-2006], Embase [1980-2006], Cochrane Collaboration databases [CENTRAL, 2005, Issue 3]) по изучению применения М-холинолитиков у пациентов с ДГПЖ, выявлено, что на фоне комбинированной терапии α-адреноблокатором и холинолитиком происходит незначительное (на 0,07 мл/сек) изменение Q_{max}, не увеличивается количество остаточной мочи (среднее изменение около 11 мл/сек), а повышение риска ОЗМ по сравнению с плацебо составляет всего 0,2%.

Для минимизации риска развития ОЗМ врач должен назначать комбинированную терапию только при определенных параметрах, отражающих состояние пациента (табл. 5).

В случае отсутствия инфравезикальной обструкции на фоне значительно выраженных симптомов ГАМП больному показана монотерапия М-холинолитиком, в частности солифенацином (везикаром), который эффективно устраняет все симптомы гиперактивности и обладает приемлемым профилем переносимости (van Kerrebroeck P. et al., 2005; Chapple C.R. et al., 2006).

Если суммировать накопленные на сегодняшний день данные доказательной базы по лечению СНМП у пациентов с ДГПЖ, можно отметить, что препараты натурального происхождения не рекомендованы для лечения этой категории больных. Использование ингибиторов 5α-редуктазы и М-холинолитиков в монотерапии тоже ограничено

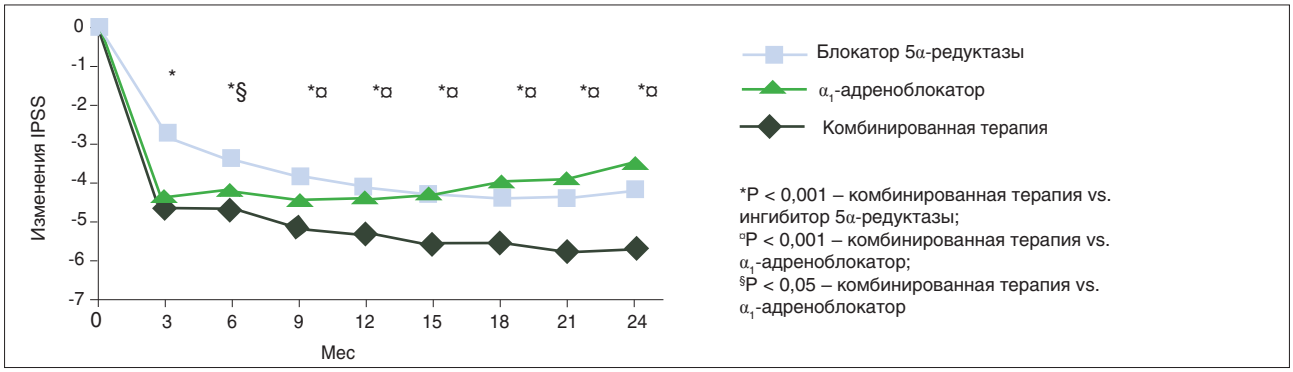
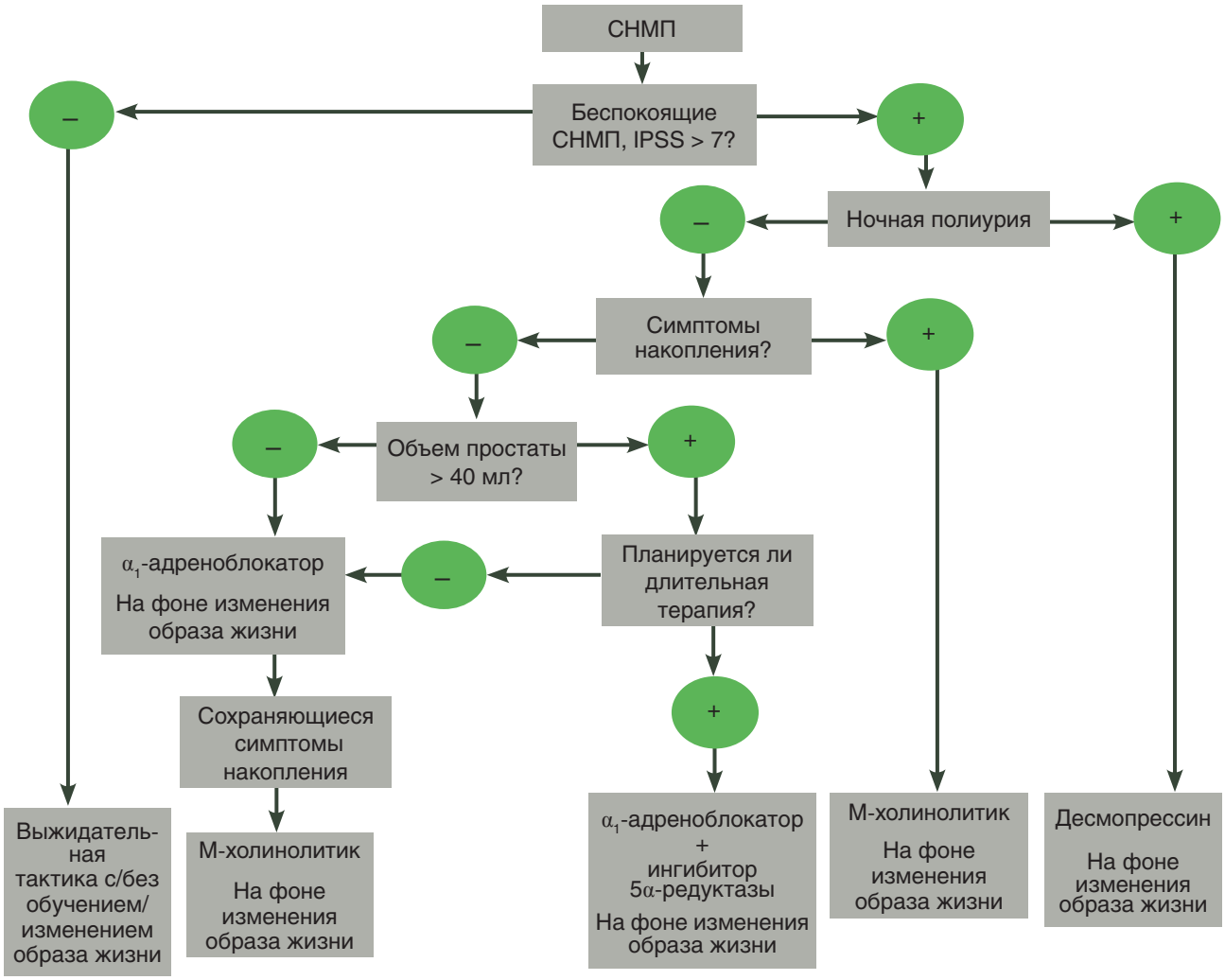


Рис. 4. Результаты исследования CombAT у пациентов с высоким риском прогрессирования ДГПЖ (Roehrborn C., J Urol., 2008, 179: 616-21)

Таблица 5. Показания к назначению комбинированной терапии α-адреноблокатором и холинолитиком

Пациентам с сочетанием инфравезикальной обструкции и персистирующих симптомов ГАМП	Пациентам с низким риском возникновения ОЗМ
• Клинически выраженная инфравезикальная обструкция (Q_{max} < 15 мл/сек) • Частота мочеиспусканий ≥ 8 за 24 ч • Ургентные позывы ≥ 1 за 24 ч, с/без ургентного недержания мочи • Ноктурия • Общий балл IPSS ≥ 12 • Индекс качества жизни ≥ 3	• Количество остаточной мочи < 200 мл • Отсутствие ОЗМ в анамнезе (Q_{max} > 5 мл/сек)

Схема. Алгоритм медикаментозной терапии СНМП ненейрогенного характера (Oelke M. et al., 2012)



из-за их недостаточной эффективности при небольших размерах предстательной железы (в случае назначения ингибиторов 5α-редуктазы) и угрозы развития ОЗМ (при назначении холинолитиков). Для всех пациентов с СНМП при ДГПЖ препаратами выбора являются α-адреноблокаторы. Они имеют наивысшую степень доказательности и рекомендованы при низком риске прогрессирования заболевания. Кроме того, они отлично комбинируются с ингибиторами 5α-редуктазы у больных с высоким риском прогрессирования, а также с холинолитиками – при выраженном синдроме ГАМП и ингибиторами ФДЭ-5 – при сопутствующей эректильной дисфункции. Оригинальный тамсулозин Омник и особенно его модифицированная лекарственная форма Омник ОКАС имеют преимущества в отношении безопасности и эффективности. При СНМП ненейрогенного характера следует назначать холинолитики при чистом синдроме гиперактивности или вазопрессин – при ночной полиурии (никтурии) (схема).

Таким образом, каждый специалист в своей практике должен основываться на том, что при СНМП необходимо лечить не простату, а пациента с учетом конкретной клинической ситуации.

В конце доклада профессор С.П. Пасечников привел конкретные примеры тактики ведения пациентов в зависимости от клинической ситуации.

Подготовила Марина Малей

Роль збудників ІПСШ у розвитку ускладнень хірургічного лікування хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози

С.П. Пасєчніков, д.мед.н., професор, завідувач кафедри урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, завідувач відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України»
А.С. Глєбов, відділ запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України»

На сьогоднішній день з найвищою вірогідністю послабити або усунути існуючі симптоми, що розвинулися внаслідок інфравезикальної обструкції на фоні доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ), можна при виконанні хірургічних втручань на передміхуровій залозі. У сучасній світовій урології постійно розробляється, удосконалюється та використовується ціла низка різноманітних інвазивних методів лікування інфравезикальної обструкції на фоні ДГПЗ. До них відносяться: уретральні стенти (тимчасові та постійні) різних модифікацій; балонна дилатація простатичного відділу уретри; термотерапія та гіпертермія; методи терапії за допомогою лазерів, кріодеструкція, вапоризація, вапорезекція, інцизія передміхурової залози. Найбільшого розповсюдження набули черезміхурова простатектомія та трансуретральна резекція передміхурової залози (ТУРП). Тільки в 2010 р. в Україні виконано майже 19 тис. операцій на передміхуровій залозі, при цьому понад 60% з них – відкриті простатектомії й близько 30% – ТУРП.

Різні види хірургічного лікування ДГПЗ супроводжуються досить високим операційним ризиком. Цей ризик пов'язаний із наявністю у пацієнтів похилого віку супутньої патології з боку шлунково-кишкового тракту, дихальної, серцево-судинної, ендокринної систем та запального процесу в передміхуровій залозі. Інтра- та післяопераційні ускладнення спостерігаються у 12,5-26,7% хворих, яким проведено хірургічне лікування ДГПЗ. Найбільш частими ранніми післяопераційними ускладненнями при оперативних втручаннях на передміхуровій залозі є розвиток запальних процесів у сечостатевих органах (гострий пієлонефрит, орхоепідидиміт, уретрит, нагноєння післяопераційної рани), виникнення кровотечі з ложа передміхурової залози, гемотампонада сечового міхура та тромбоемболічні порушення. До пізніх післяопераційних ускладнень відносять стриктуру заднього відділу уретри, рубцеве звуження шийки сечового міхура, нетримання сечі, сечову норицю, що довго не загоюється, пізні кровотечі з ложа передміхурової залози.

Кровотеча з ложа передміхурової залози розвивається у 0,7-10,0% хворих, гнійно-запальні ускладнення – у 10,3% пацієнтів, які перенесли простатектомію. Крім того, післяопераційний період іноді ускладнюється шлунково-кишковою кровотечею (0,3%), гострою серцево-судинною недостатністю (4,0%), інфарктом міокарда (0,3%), емболією легеневої артерії (0,2-3,0%), інсультом (0,2%), тромбофлебітом вен нижніх кінцівок (0,7%).

За результатами проведених досліджень В.О. Пирогова та співавт. (2006), у віддалений післяопераційний період найбільш частою причиною виникнення дизурії були інфекційно-запальні ускладнення, що становили при черезміхуровій простатектомії 22,9% та при ТУРП – 3,22%. Післяопераційне нетримання сечі після простатектомії спостерігалося у 1,63% випадків, після ТУРП – у 3,22%.

А.Г. Мартов та співавт. (2006) вважають, що найбільш серйозним раннім післяопераційним ускладненням є кровотеча з ложа передміхурової залози, частота якої становить 8,3%. Її виникнення у хворих після проведення ТУРП автори пояснюють відходженням струпа коагульованої тканини та активацією місцевого фібринолізу. Інфекційно-запальні ускладнення після здійснення оперативного втручання в цій роботі асоціюють з наявністю інфекції сечових шляхів та їх інфікуванням госпітальною мікрофлорою.

А.В. Малишев та співавт. (2004) виділяють три групи чинників, які беруть участь в патогенезі ускладнень оперативного втручання з приводу ДГПЗ. До першої групи відносять хронічний запальний процес в органах сечостатевої системи; до другої – порушення в системі гемостазу, що погіршує мікроциркуляцію та поглиблює запалення; до третьої – зниження протеолітичної активності сечі в результаті порушення функції нирок.

У численних працях підкреслюється, що виникнення кровотечі з ложа передміхурової залози пов'язане з інфекцією сечостатевої системи, яка стимулює місцевий фібриноліз за рахунок ферментів бактеріальної природи – стрептокіназ та стафілокіназ, активуючих профібринолізин. Внаслідок

операційної травми збільшується виділення з передміхурової залози активатора тромбопластину, який посилює фібриноліз. Перебіг цього процесу повільний і проявляється за наявності інфекції. Ексудація плазмових білків і в першу чергу фібрину за умов мікробної контамінації може сприяти формуванню фібринозно-гнійних нашарувань у ложі видаленої тканини передміхурової залози та сечового міхура. Доведено, що ці щільні інфіковані продукти в осередку запалення є живильним середовищем для мікроорганізмів. Вони висококонтаміновані, оскільки антибактеріальні препарати практично не проникають усередину цих субстанцій і, безсумнівно, виступають джерелом перманентного реінфікування.

Згідно з даними метааналізу, який узагальнює результати хірургічного лікування понад 20 тис. хворих на ДГПЗ, частота повторних операцій унаслідок кровотечі з ложа передміхурової залози становить від 1,2% при черезміхуровій простатектомії та 1,7% при позадулонній простатектомії до 2,2% при ТУРП.

Незважаючи на вдосконалення техніки простатектомії, післяопераційна сечова інфекція залишається серйозною проблемою. Частота бактеріурії після проведення черезміхурової простатектомії перевищує 20%. Інфекційно-запальні ускладнення в післяопераційному періоді проявляються у вигляді гострого (або загострення хронічного) пієлонефриту (6,2%), епідидимоорхіту (0,6-13,0%), уретриту. Нагноєння післяопераційної рани спостерігається в 3-7% випадків. Виникнення гнійно-запального процесу в різних відділах сечостатевої системи після простатектомії нерідко пов'язане з наявністю хронічної сечової інфекції, що підвищує ризик розвитку уросепсису (1,0%), найбільш загрозливим проявом якого є інфекційно-токсичний шок.

Частота післяопераційної інфекції сечових шляхів становить від 2,6% при позадулонній простатектомії до 13,4% при черезміхуровій простатектомії та 15,5% при ТУРП; частота епідидимітів – від 1,1% при ТУРП до 2,5% при позадулонній та 3,6% при черезміхуровій простатектомії. Ранова інфекція спостерігається менш ніж у 5% випадків після відкритої простатектомії та обмежується лише підшкірно-жировою клітковиною.

Н.Ф. Сергієнко та співавт. зазначають, що виникнення гнійно-запального процесу в різних відділах сечостатевої системи після простатектомії нерідко буває пов'язане з наявністю хронічної сечової інфекції та зустрічається у 5-40% випадків.

Не виключено, що наявність хронічної урогенітальної інфекції може впливати на характер перебігу захворювання і загрожувати розвитком цілого ряду ускладнень у післяопераційному періоді лікування ДГПЗ. Низка авторів пов'язує виникнення інфекційно-запальних і гнійно-септичних ускладнень після простатектомії з наявністю інфекції, що викликана умовно-патогенними мікроорганізмами.

За результатами бактеріологічного дослідження, у 90-92% хворих причиною інфікування сечових шляхів є ентеробактерії, з них у 80% осіб – кишкова паличка. Відповідно до даних дослідження, проведеного Є.О. Стаховським та співавт., після ТУРП у 52 (68,4%) із 76 хворих виявлені наступні мікроорганізми, які інфікували сечові шляхи: *Escherichia coli* – 28,9%, протей – 12,4%, *Klebsiella* – 9,3%, псевдомонади – 6,2%, ентеробактер – 4,1%, стафілококи – 18,5%, ентерококи – 20,6%.

О.І. Братчиков та співавт. вивчали характер післяопераційних ускладнень у 507 хворих на ДГПЗ. У 47,3% пацієнтів виявили хронічний пієлонефрит. Найчастіше гнійно-запальні ускладнення спостерігалися після ТУРП – у 58,8% хворих, після черезміхурової простатектомії – у 35,8% і після позадулонної простатектомії – у 19,7%. Високий рівень вказаних ускладнень змушує лікаря вдаватися до застосування високовартісної антибактеріальної терапії, що в результаті дає можливість зменшити кількість зазначених ускладнень у 2,4 разу.

Вплив інфекційно-запальних змін у тканині передміхурової залози на перебіг ДГПЗ

Сучасні літературні джерела вказують на дуже високу частоту поєднання ДГПЗ із хронічним простатитом. Тривалий час існувала думка, що хронічний простатит і ДГПЗ не можуть розвиватися одночасно або співіснувати. Однак достовірно встановлено, що таке сполучення цілком можливе й зустрічається у значної кількості хворих.

R. Rosen et al. опублікували результати великомасштабного, багатонаціонального опитування, проведеного в США і шести європейських країнах 2003 р. з метою системного дослідження симптоматики хронічного простатиту. Про помірно виражені симптоми повідомив 31% респондентів. Автори визначали зміни поширеності симптоматики хронічного простатиту згідно з віком опитуваних. Так, у віковій групі від 50 до 59 років про симптоми хронічного простатиту повідомили 22% чоловіків, у групі від 70 до 80 років – 45,3%.

За даними ряду авторів, частота хронічного простатиту при ДГПЗ за результатами вивчення інтраопераційно видаленої тканини передміхурової залози становить від 70 до 98%. З віком спостерігається чітка тенденція до збільшення кількості хворих на ДГПЗ із супутнім хронічним простатитом. Запальні зміни в передміхуровій залозі поглиблюють іритативну і обструктивну симптоматику гіперплазії простати. У передміхуровій залозі відбуваються суттєво різні процеси як за своїми якісними особливостями, так і за клінічними проявами. Проте між такими процесами, як гіперплазія і запалення передміхурової залози, не завжди вдається визначити чітку межу.

Так, за даними В.Д. Байло та співавт. (1998), хронічний простатит поєднується з ДГПЗ у 76,3% випадків. При цьому клінічна картина ДГПЗ є надзвичайно різноманітною, періоди латентного безсимптомного перебігу змінюються вираженими дизуричними явищами, гострою затримкою сечі, макро- і мікрогематурією та різким погіршанням стану хворого. Дослідники стверджують, що лікування

хронічного простатиту при підготовці пацієнта до оперативного втручання сприяє покращанню перебігу післяопераційного періоду, зниженню відсотка ускладнень і поліпшенню прогнозу захворювання.

А.Л. Шабад та співавт. (1982) порівнювали передопераційні клінічні та лабораторні показники у 92 хворих на ДГПЗ із супутнім хронічним простатитом. Збільшення кількості лейкоцитів і білка в сечі виявлено у 35 пацієнтів, бактеріурію – у 31. У цих хворих спостерігалась більш виражена дизурія, а в анамнезі – періодичне покращення та погіршення сечовипускання. Учені дійшли висновку, що терапія повинна починатися з ліквідації запального процесу в передміхуровій залозі з подальшим індивідуальним визначенням тактики лікування ДГПЗ.

В.П. Стусь провів дослідження (1997) за участю 185 чоловіків віком від 46 до 59 років з діагнозами «хронічний простатит» та «доброякісна гіперплазія передміхурової залози». Усім хворим у передопераційному періоді призначали адекватну протизапальну та антибактеріальну терапію в комбінації з імуномодуляторами, вітамінами, лазеро- і магнітотерапією. У 48,1% випадків після проведеного лікування стан пацієнтів значно покращився, зникли ноктурія і дизурія, що дало можливість надалі вести хворих на ДГПЗ консервативно з призначенням препарату проскар.

G. Bedalov et al. (1994) опублікували показники захворюваності простатитом у пацієнтів із ДГПЗ. Дослідники зробили висновок, що найбільша кількість ускладнень і найдовша тривалість післяопераційного періоду реєструються у хворих на простатит, викликаний грамнегативними мікроорганізмами. Простатит був виявлений у 90,3% включених у дослідження чоловіків із ДГПЗ. У зразках тканини передміхурової залози, отриманих при ТУРП, грампозитивні мікроорганізми були виявлені у 32,8% біоптатів, *Staphylococcus epidermidis* – у 26,6%. Грамнегативні мікроорганізми і гриби діагностовано в 30,8 та 2,9% випадків відповідно. У 27,9% зразків, отриманих від пацієнтів із ДГПЗ, не вдалося виявити мікроорганізми, хоча патогістологічне дослідження продемонструвало наявність ознак простатиту.

J. Nickel et al. (1999) при дослідженні тканини передміхурової залози у всіх 80 хворих на ДГПЗ, яким була проведена трансуретральна резекція, виявили ознаки запального процесу. При бактеріологічному дослідженні у 44% випадків спостерігався ріст бактеріальної флори. У 67% пацієнтів до оперативного втручання виконували катетеризацію сечового міхура. Дослідники не виявили відмінностей між ступенем запального процесу і наявністю або відсутністю в посівах патогенної та/або сапрофітної флори, виконанням катетеризації та об'ємом гіперплазованої передміхурової залози.

Група японських учених під керівництвом Taoka Rikiya (2004) опублікувала результати власних досліджень, присвячених вивченню ступеня інфекційно-запального процесу в аденоматозній тканині простати. Ними було проведено імуногістохімічне дослідження гіперплазованої тканини передміхурової залози у 25 пацієнтів із ДГПЗ другої стадії (виконана трансуретральна резекція) та у 6 хворих на рак сечового міхура і ДГПЗ першої стадії (виконана цистопростатектомія). При вивченні фрагментів гіперплазованої тканини у хворих на ДГПЗ другої стадії було виявлено велику кількість макрофагів і Т-лімфоцитів (зокрема CD45 і CD68) у залозистому фрагменті передміхурової залози, в той час як В-лімфоцити зустрічалися рідше. У пацієнтів з доклінічним перебігом ДГПЗ (хворі, які перенесли цистопростатектомію) ступінь запальних змін у тканині гіперплазованої простати був значно нижчим. У 20% осіб із ДГПЗ другої стадії ступінь запальних змін у 2,5 разу вищий, ніж у середньому по групі. На підставі одержаних результатів автори зробили висновок про те, що запальні зміни у гіперплазованій тканині простати призводять до руйнування ацинусів і супроводжуються заміною залозистого епітелію фібромускулярною тканиною, яка порушує стромально-епітеліальне співвідношення, що має принципове значення у розвитку ДГПЗ.

Більш детально патофізіологічні аспекти хронічного простатиту при ДГПЗ розкрив J.C. Nickel (2006), який описав статичний і динамічний компоненти захворювання. На думку автора, динамічний компонент зумовлений іннервацією гладких м'язів шийки сечового міхура та передміхурової залози, яка здійснюється трьома підтипами α-адренорецепторів: α_{1A}, α_{1B} і α_{1D}. Наявність інфекційно-запального процесу викликає дисонанс у роботі рецепторів, що проявляється в порушенні якості сечовипускання і призводить до прогресування захворювання. Статичний компонент здійснюється місцевою гормональною регуляцією, перш за все шляхом перетворення тестостерону в дигідротестостерон. Унаслідок заміни залозистого епітелію фібромускулярною тканиною (за наявності інфекційно-запального процесу) підвищується навантаження на решту клітин, що призводить до їх збільшення та проявляється ростом простати.

Хронічний простатит поєднується з ДГПЗ у більшості пацієнтів, підвищення його активності призводить до погіршення мікроциркуляції в передміхуровій залозі та розвитку ранніх післяопераційних ускладнень. Отримані результати свідчать про необхідність повноцінного передопераційного обстеження хворих на ДГПЗ, спрямованого на своєчасне виявлення хронічного простатиту й об'єктивну оцінку його активності з метою проведення в передопераційному періоді необхідних профілактичних заходів.

Етіологія інфекційного ураження передміхурової залози

Останні досягнення бактеріології, що включають застосування спеціальних культуральних середовищ і реагентів, електронної мікроскопії, а також ампліфікацію мікробних нуклеотидних послідовностей у тканинах і біологічних рідинах, в т.ч. метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), свідчать про те, що в розвитку хронічного простатиту можуть брати участь численні раніше не визначені мікроорганізми.

Серед умовно-патогенних мікроорганізмів, що викликають простатит, домінує *E. coli*. Крім того, у пацієнтів із гострим і хронічним бактеріальним простатитом виділяються такі представники сімейства *Enterobacteriaceae,* як *Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Serratia*, а також *Pseudomonas* та інші менш розповсюджені грамнегативні бактерії. Облігатні анаероби рідко спричиняють простатит. Роль грампозитивних бактерій, особливо коків як етіологічних агентів простатиту, залишається неясною. У зразках, отриманих при сегментарному культуральному дослідженні, в т.ч. у секреті передміхурової залози, одержаному після масажу, були виявлені коагулазонегативні і коринебактерії. У зв'язку з цим висловлено припущення про етіологічну роль даних мікроорганізмів у виникненні хронічного абактеріального простатиту (ХАП).

Присутність мікроорганізмів у зразках тканини й секреті передміхурової залози, у яких раніше ріст бактерій не був визначений при традиційному клінічному мікробіологічному дослідженні, була продемонстрована за допомогою наступних методів: визначення в тканині простати послідовностей бактеріальних генів, що кодують рРНК 16S і стійкість до тетрацикліну (tetM-tetO-tetS); культурального дослідження, результати якого свідчать, що в пацієнтів із ХАП найчастіше вдається виділити коагулазонегативні стафілококи; виявлення плеоморфних коринебактерій при мікроскопії секрету передміхурової залози і виділення цих важкокультивованих мікроорганізмів із секрету.

Останніми десятиліттями інфекційний агент, що викликає запалення при хронічному простатиті, змінився. Якщо раніше у пацієнтів із цим захворюванням виділяли головним чином бактеріальну флору, то сьогодні одним з основних збудників є внутрішньоклітинні мікроорганізми (уреаплазми, хламідії, мікоплазми).

При проведенні великого дослідження за участю 597 пацієнтів із простатитом майже третині з них був встановлений діагноз «хронічний абактеріальний простатит», що свідчить про його значну поширеність. Згідно з останніми літературними даними, ХАП може мати інфекційну природу. Як можливі етіологічні агенти патології можуть виступати *Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis*, генітальні мікоплазми, стафілококи, коринебактерії і генітальні віруси.

У дослідження, проведене W.C. Moon et al., було включено 247 чоловіків з установленим діагнозом ХАП і 85 – без ознак запалення сечових шляхів. Усі зразки (сеча до і після масажу простати та/або секрет простати чи еякулят) були проаналізовані за допомогою ПЛР рРНК 16S з універсальним праймером (загальним для всіх видів бактерій), праймером, специфічним для *E. coli*, *Corynebacterium*, а також для збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), – *Neisseria gonorrhea, C. trachomatis, Ureaplasma urealiticum і Mycoplasma genitalium*. У чоловіків із ХАП ПЛР для універсального рРНК 16S виявилася позитивною в 53% випадків і була підтверджена наявністю *E. coli* – в 15,4%, *Corynebacterium* – в 7,3%, *C. trachomatis* – в 5,7%, *M. genitalium* – в 4,5%, *U. urealiticum* – в 2,8%, *N. gonorrhea* – в 2,0% і сполучення *E. coli* і мікроорганізмів, які викликають ІПСШ, – у 5,4% осіб. У зразках пацієнтів контрольної групи ПЛР для універсального рРНК 16S виявилася позитивною в 37,6% випадків, для захворювання, викликаного *E. coli*, – в 1,2% і для збудників ІПСШ – у 2,4% пацієнтів. ХАП може бути прямо або непрямо пов'язаний з ІПСШ. Автори вважають, що ПЛР для рРНК 16S сама по собі може обмежити цінність бактеріального дослідження хронічного простатиту.

У дослідження J.N. Krieger et al. було включено 135 чоловіків із ХАП, що безуспішно проходили повторні курси антибактеріальної терапії. У цих пацієнтів не було встановлено структурних або функціональних аномалій нижніх відділів урогенітального тракту, бактеріального простатиту й уретриту, а при культуральному дослідженні з уретри – патогенних мікроорганізмів. Методом ПЛР у зразках, отриманих від 10 (8%) пацієнтів, були ідентифіковані *M. genitalium*, *C. trachomatis* або *T. vaginalis*. Крім того, при використанні методу ПЛР у 25 й 77% пацієнтів відповідно були виявлені гени, що кодують tetM-tetO-tetS і рРНК 16S. При цьому гени tetM-tetO-tetS були присутні лише в частині зразків, що містили гени рРНК 16S. Наявність у біоптатах передміхурової залози генів рРНК 16S корелювала з присутністю в секреті передміхурової залози щонайменше 1000 лейкоцитів/мл ($p < 0,001$). Секвенування й клонування нуклеотидних послідовностей дало змогу знайти в зразках, отриманих від окремих пацієнтів, рРНК 16S різних видів бактерій. Так, при секвенуванні 29 проклонованих продуктів ампліфікації були виявлені рРНК 16S бактерій, що не входять до складу мікрофлори шкіри й шлунково-кишкового тракту. Також дослідники порівняли біоптати передміхурової залози хворих на ХАП з біоптатами пацієнтів, які перенесли радикальну простатектомію з приводу раку передміхурової залози. ПЛР для рРНК 16S була позитивною у 21 (18%) із 117 хворих на рак передміхурової залози і в 79 (47%) із 170 – на хронічний простатит. Отже, у пацієнтів із ХАП ДНК патогенних мікроорганізмів виявляється набагато частіше, ніж у хворих на рак передміхурової залози.

Таким чином, отримані результати показують, що в тканині передміхурової залози присутні бактерії, які не визначаються при традиційному мікробіологічному культивуванні. Ці молекулярні дослідження мають особливе значення, оскільки зразки тканини передміхурової залози були отримані від чоловіків, яким не вдалося поставити діагноз при використанні звичайних клінічних і мікробіологічних методів. На відміну від більшості ранніх праць із дослідження були виключені пацієнти з бактеріурією, бактеріальним простатитом й уретритом або ті хворі, у яких при культивуванні зразків з уретри виявляли урогенітальні патогенні мікроорганізми. Найбільш переконливий результат досліджень – існування кореляції між наявністю елементів запалення в секреті передміхурової залози і виявленням генів бактерій у тканині простати. Ідентифікація, клонування й секвенування послідовностей

ДНК прокаріотів у тканині передміхурової залози зможуть розкрити природу етіологічних агентів хронічного простатиту.

ІПСШ становлять велику медичну, соціальну й демографічну проблему. Сьогодні вони лідирують серед інфекційно-запальних захворювань в урологічній практиці й мають характер епідемії. Більшість фахівців вважають, що підвищення частоти хронічних інфекцій урогенітальної сфери, які нерідко мають латентний перебіг, пов'язане з носійством збудників ІПСШ.

Установлено, що статевим шляхом передається понад 20 збудників. Нижче наводиться їх класифікація.

- I. Бактерії:
- *N. gonorrhoeae;*
- *Treponema pallidum;*
- *C. trachomatis;*
- *U. urealyticum;*
- *Campylobacter spp.;*
- *Calymmatobacterium granulomatosis;*
- *Gardnerella vaginalis;*
- *Shigella spp.;*
- *Mycoplasma hominis;*
- *M. genitalium;*
- *Haemophilus ducreyi;*
- *Streptococcus групи B;*
- *Salmonella spp.;*
- *Mobiluncus spp.*
- II. Віруси:
- ВІЛ (типи 1 та 2);
- вірус простого герпесу (типи 1 та 2);
- вірус папіломи людини;
- вірус гепатитів A, B, C та D;
- цитомегаловірус;
- вірус Епштейна – Барр;
- вірус контагіозного молюска;
- ентеровіруси.
- III. Найпростіші:
- *T. vaginalis;*
- *Entamoeba histolytica;*
- *Giardia lamblia;*
- інші найпростіші, що уражають кишечник.
- IV. Ектопаразити:
- *Phthirus pubis;*
- *Sarcoptes scabiei.*

Основними етіологічними факторами ІПСШ є мікоплазменна, уреаплазменна й хламідійна інфекції у сполученні з трихомонадами. Щорічно у світі реєструється близько 250 млн випадків ІПСШ. На жаль, в Україні склалася несприятлива епідеміологічна ситуація з приводу венеричних хвороб. Так, 2003 р. офіційно зареєстровано близько 400 тис. хворих на ІПСШ. Захворюваність гонореєю становила 43 випадки на 100 тис. чоловік населення, трихомоніазом – 290, урогенітальним хладіміозом – 66, мікоплазмозом – 43. У загальній структурі урогенітальних захворювань відмічено прогресивне зростання частки всіх інфекцій (трихомоніазу, уреаплазмозу, мікоплазмозу), за винятком гонореї.

Перше місце серед ІПСШ посідає урогенітальний трихомоніаз, що як моноінфекція зустрічається порівняно рідко і представлений в основному протозойно-бактеріальним процесом. Трихомонадна інфекція є причиною запальних захворювань сечостатевої системи у 23-40% чоловіків. Завдяки феномену незавершеного фагоцитозу трихомонади можуть слугувати захисним резервуаром для персистуючих патогенних мікроорганізмів, перешкоджаючи впливу на них антибактеріальних препаратів, антитіл та інших факторів імунітету. Цим пояснюється резистентність до лікування змішаної трихомонадно-бактеріальної інфекції.

За результатами дослідження, серед 1733 практично здорових чоловіків віком від 21 до 51 року збудники ІПСШ визначено в 23,8% осіб, хоча *T. vaginalis* не діагностовано в жодному з випадків.

За даними літератури, частота виявлення урогенітального трихомоніазу у практично здорових чоловіків у вікових групах до 50 років коливалась від 1,5 до 26,5%. У віковій категорії від 51 до 60 років вона становила 3,6%, старше 60 років – 1,2% випадків. Наявність у трихомонад специфічних рецепторів до дигідротестостерону при хронізації процесу може бути чинником ризику гіперпластичних процесів у гормонозалежних тканинах.

Урогенітальний хламідіоз – одна з найбільш розповсюджених ІПСШ. У США щорічно реєструється близько 5 млн нових випадків хламідіозу, у Європі – близько 10 млн. Урогенітальний хламідіоз зустрічається у 9,8% молодих чоловіків призовного віку. У хворих на уретрит та епідидиміт цей показник становить 20-60 та 40-80% відповідно. Повідомлення щодо участі *C. trachomatis* у генезі хронічних простатитів досить суперечливі – від повного заперечення або визнання незначної їх ролі до виділення хламідій як одного з основних етіологічних факторів цього захворювання. У молодих чоловіків хламідіоз ускладнюється гострим епідидимітом у 35-50% випадків. Запальні захворювання чоловічих статевих органів, що мають хламідійну етіологію, при одночасному або послідовному їх виникненні супроводжуються, зазвичай, зниженням потенції, патологічними змінами спермограми й у кінцевому результаті є однією з причин чоловічого безпліддя. Внутрішньоклітинний паразитизм хламідій, існування декількох циклів їх розвитку, здатність персистувати в клітинах імунної системи, поліморфноядерних лейкоцитах, макрофагах й уникати реакцій з боку захисних систем макроорганізму, викликати малосимптомне або суб'єктивно безсимптомне захворювання, але із серйозними (нерідко незворотними) наслідками визначають необхідність в удосконаленні методів діагностики хламідіозу.

Британські вчені провели скринінгове дослідження серед новобранців, які погодились на аналіз отриманих від них проб сечі на наявність *C. trachomatis*. У результаті було виявлено, що хламідійна інфекція мала місце в 9,8% обстежених, при цьому у 88% з них захворювання мало безсимптомний перебіг. Дослідники дійшли висновку про необхідність проведення скринінгу на хламідії у молодих чоловіків і жінок з огляду на високий

відсоток безсимптомних форм інфекції, що найчастіше перевищує загальностатистичний рівень (50%).

При обстеженні 480 хворих (284 жінок і 196 чоловіків), які звернулися за спеціалізованою допомогою в різні клініки Інституту урології НАМН України, антиген *C. trachomatis* був виявлений у 70% пацієнтів, а діагностично значущі титри протихламідійних антитіл – у 54,3%. Варто підкреслити, що близько у 30% хворих спостерігався безсимптомний перебіг хламідіозу.

Хламідії на відміну від інших бактерій не можуть розмножуватися на штучних живильних середовищах, вимагаючи для свого росту певні культури клітин.

Японські дослідники висунули припущення, що *C. trachomatis* нерідко викликає ХАП. Автори використали метод імуноблотингу для визначення специфічних протихламідійних імуноглобулінів класу А (IgA) у секреті передміхурової залози у 169 чоловіків, у т.ч. у 92 – із симптомами ХАП. Специфічні IgA були виявлені в секреті передміхурової залози у 44 (26%) із 169 обстежених та у 20 (29%) із 69 пацієнтів, у яких в секреті визначалося > 10 лейкоцитів у полі зору при великому збільшенні. У 38,5% осіб зі збільшеною (> 10) кількістю лейкоцитів були виявлені IgA до білка теплового шоку hsp60. У той же час IgA до hsp60 не визначалися в тих випадках, коли кількість лейкоцитів у секреті передміхурової залози становила 5-9. Імунологічні дослідження дозволяють припустити, що *C. trachomatis* є етіологічним агентом ХАП у 20 з 69 пацієнтів із підвищеним вмістом лейкоцитів у секреті передміхурової залози.

A. Kadar et al. опублікували попередні дані щодо виявлення *C. trachomatis* у пацієнтів із хронічним простатитом. Автори використали метод гібридизації *in situ* з міченими біотином зондами для визначення ДНК *C. trachomatis* у зафіксованих формаліном і залитих парафіном зразках тканини передміхурової залози. Біоптати були отримані від 79 пацієнтів, у 34 з них був встановлений діагноз «хронічний абактеріальний простатит». Геном *C. trachomatis* був виявлений у 3 із 11 досліджених зразків.

Відомо, що *U. urealiticum* може в деяких випадках викликати негонококовий уретрит. У той же час роль цього мікроорганізму як етіологічного агента простатиту вивчена недостатньо. У дослідженні K. Teng et al. за допомогою методу ПЛР і культивування визначали присутність *U. urealiticum* у зразках сперми, сечі та секрету передміхурової залози, отриманих від 50 пацієнтів з урогенітальними інфекціями. У цілому було отримано 6% позитивних та 8% сумнівних результатів культурального дослідження, а також 24% позитивних результатів ПЛР. У порівнянні з методом культурального дослідження метод ПЛР характеризувався більш високою чутливістю при нижчому ступені залежності його результатів від умов зберігання зразка в проміжку між його забором та обробкою. Виконання ПЛР для аналізу отриманих відповідним чином зразків автори вважають досить перспективним методом швидкої та специфічної діагностики інфекції передміхурової залози, викликаної *U. urealiticum*.

За даними іноземних авторів, *U. urealiticum* виявляють у 5,6% чоловіків старше 70 років.

Гонококовий простатит уперше був описаний J.N. Sargent і R. Irvin (1931). При цьому виявилося, що 75% випадків абсцесів передміхурової залози були викликані *N. gonorrheae*. Пізніше більшість дослідників рідко виявляли цей збудник як етіологічний агент простатиту. У той же час D. Danielsson і L. Molin за допомогою методу імунофлюоресценції продемонстрували присутність гонококів у секреті передміхурової залози у 40% чоловіків, які одержали короткий курс протигонококової терапії і за даними традиційних методів діагностики були вилікувані (1971). У 1975 р. S. Colleen і P. Maardh, використовуючи метод імунофлюоресценції із протигонококовими антитілами, виявили гонококи в сім'яній рідині шести чоловіків, причому результати попередніх кількаразових культуральних досліджень цих зразків були негативними. Після лікування метацикліном у п'яти з шести пацієнтів результати імунофлюоресценції були негативними.

Останніми роками відзначається тенденція значного росту негонорейних запальних захворювань сечостатевих органів, при цьому частота інфекцій, викликаних мікоплазмами, в 2-4 рази перевищує частоту інфекції, викликаної гонококами. Показники інфікованості людей мікоплазмами варіюють від 20 до 65%. У чоловіків мікоплазми колонізують уретру, крайню плоть, передміхурову залозу. Згідно з узагальненими даними, частота урогенітальних мікоплазмозів у чоловіків становить: при негонококових уретритах від 13 до 37%, при простатитах до 49%, а при склерозі передміхурової залози 41% випадків.

Хронічні інфекційні запальні захворювання чоловічих статевих органів являють собою важливу проблему сучасної медичної науки й практики. Особливу небезпеку становлять внутрішньоклітинні облігатні (хламідійні), трихомонадо-бактеріальні інфекції, оскільки сучасні методи етіотропної терапії не гарантують 100% ерадикації збудника захворювання навіть у гострій стадії запального процесу. Хронічні запальні процеси чоловічих статевих органів здебільшого мають характер багатовогнищевих уражень і важко піддаються лікуванню.

За даними М.Л. Амозова та співавт., хронічне запалення передміхурової залози у хворих на ІПСШ є одним із найпоширеніших ускладнень. Показник участі в запальному процесі передміхурової залози був вищим у пацієнтів, які звернулися до лікаря з приводу змішаної інфекції (87%), у той час як серед осіб з моноінфекцією він був нижчим (хламідіоз у 80%, мікоплазмоз у 65%, трихомоніаз у 29%, уреаплазмоз у 63% випадків). Автори засвідчили високу частоту патології передміхурової залози в осіб із ІПСШ та її пряму залежність від давності захворювання і віку пацієнта.

Останнє десятиліття в Україні відзначається тенденцією росту поширеності вторинних імунодефіцитних станів у різних групах населення. Відомо, що саме на фоні вторинного імунодефіциту плин запальних процесів здобуває затяжний характер із частими рецидивами. Практично всі дослідники

підкреслюють, що при хронічних запальних процесах чоловічих статевих органів, як правило, спостерігаються зміни в різних ланках імунної системи, які вимагають належної корекції.

У працях Ю.Б. Бориса встановлено, що у хворих на хронічний простатит трихомонадо-бактеріальної етіології зміни клітинного імунітету проявляються зниженням вмісту загальної популяції Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів, Т-кілерів/супресорів, тому імунорегуляторний індекс CD4+/CD8+ наближається до нормальних показників. Спостерігається зниження в крові концентрації IgA й IgM при підвищенні рівня IgG; комплементарна активність сироватки крові й фагоцитоз знижені. У результаті порівняльного статистичного аналізу імунопатологічних змін при хронічному інфекційному простатиті залежно від варіанту інфікування отримані нові дані щодо патогенезу імунних порушень при цій патології. Установлено, що до групи параметрів імунного гомеостазу, на які впливає інфекційний агент, відносяться лімфоцити CD8+, CD22+, імунорегуляторний індекс, рівень циркулюючого інтерферону, IgM і IgG. До параметрів імунного статусу, що є незмінними у хворих на хронічний простатит незалежно від інфекційного агента, відносяться загальна популяція лімфоцитів CD3+, CD4+, IgA, комплементарна активність сироватки крові, фагоцитарний індекс, а також індуковані α- і γ-інтерферони.

О.Р. Зиганшин та співавт. виявили порушення місцевого імунного захисту у хворих на запальні захворювання придаткових статевих залоз. Було обстежено 120 хворих із катаральною, фолікулярною та паренхіматозною формами простатиту, а також 50 здорових донорів сперми. У ході дослідження виявлено збільшення числа лейкоцитів сперми, зниження відсотка життєздатних сперматозоїдів, зменшення відносної кількості мононуклеарів сперми. Найбільш виражені зміни цих показників спостерігалися в чоловіків з більш тяжкими формами ураження передміхурової залози. Із гуморальних факторів місцевого імунітету вивчена аглютинація сперматозоїдів в еякуляті й пряма реакція імунофлюоресценції зі сперматозоїдами для виявлення антиспермальних антитіл. Відзначено збільшення кількості аглютинованих сперматозоїдів в еякуляті й позитивну реакцію імунофлюоресценції у хворих на простатовезикуліт зі значно задавненим захворюванням.

У літературі є поодинокі публікації, які висвітлюють інфікованість збудниками ІПСШ пацієнтів з ДГПЗ. При дослідженні методом ПЛР тканини, отриманої після ТУРП у 77 хворих на ДГПЗ, *T. vaginalis* була виявлена у 34% випадків. При цьому інфільтрація В-лімфоцитами видаленої тканини передміхурової залози є достовірно вищою у цих хворих. Автори зробили висновок, що даний факт вказує на етіологічний зв'язок *T. vaginalis* і ДГПЗ.

За результатами досліджень С.П. Пасєчнікова та співавт. (2006), було встановлено, що серед хворих на ДГПЗ, які потребують планового хірургічного лікування, ступінь інфікованості збудниками ІПСШ становив 53,5%. При цьому домінуючими у спектрі виявлених збудників були трихомонади (30,4%) та молікути (54,4%). Також було визначено, що тканина передміхурової залози хворих на ДГПЗ переважно інфікована *T. vaginalis* (13,9%) та молікутами (12,9%). У генітальних екскретах ДНК молікутів виявлялись у 34,6%, а *T. vaginalis* – у 13,9% хворих. У 92,6% інфікованих пацієнтів з ДГПЗ відмічалась розбіжність результатів дослідження генітальних екскретів та тканини передміхурової залози: у 20,4% осіб збудники ІПСШ були відсутні в генітальних екскретах, а у 53,7% – у видаленій тканині передміхурової залози. У ході дослідження було встановлено, що у хворих на ДГПЗ у сечі, взятій після масажу передміхурової залози, виявлялась умовно-патогенна флора у 37,6% випадків, у видаленій тканині передміхурової залози – у 8,9%.

Також С.П. Пасєчніков та співавт. (2010) виявили, що хронічний запальний процес у передміхуровій залозі та/або сечівнику у хворих на ДГПЗ вірогідно частіше зумовлений збудниками ІПСШ (60,6 ± 6,0%), ніж умовно-патогенними мікроорганізмами (42,4 ± 6,1%). При цьому ДНК *T. vaginalis* та *U. urealiticum* у таких хворих зі статистичною достовірністю виявлялись відповідно в 4 та 3 рази частіше, ніж у хворих без запального процесу. Авторами було визначено, що наявність хронічного запального процесу в передміхуровій залозі та/або сечівнику вірогідно підсилює вираженість симптомів нижніх сечовивідних шляхів у хворих на ДГПЗ (IPSS становив 23,1 ± 0,7 бала проти 20,7 ± 1,0 у хворих без запалення), що відбувається за рахунок як іритативної, так і обструктивної складових. Частота виникнення ранніх післяопераційних ускладнень у цьому дослідженні з боку сечостатевих органів пацієнтів, інфікованих збудниками ІПСШ, у 2 рази перевищувала таку у неінфікованих і становила 42,6 ± 6,8% проти 21,3 ± 5,9%. Інфікованість збудниками ІПСШ у 4 рази підвищувала частоту виникнення довготривалої або профузної макрогематурії після планової простатектомії, викликаючи її у 18,5 ± 5,3% хворих. Хронічний запальний процес у передміхуровій залозі та/або сечівнику у хворих на ДГПЗ вірогідно призводив до підвищення частоти розвитку ранніх післяопераційних ускладнень простатектомії – гострого пієлонефриту та нагноєння рани (10,6 ± 3,8% проти 0% у хворих без запального процесу).

Сьогодні дослідження щодо визначення пріоритетності впливу того чи іншого збудника ІПСШ у тканині передміхурової залози на характер перебігу захворювання, загрозу розвитку ускладнень у післяопераційному періоді лікування ДГПЗ відсутні. У той же час при постійному підвищенні поширеності ІПСШ ефективність їх лікування залишається все ще недостатньою. У зв'язку з цим безсумнівний інтерес викликає вивчення особливостей впливу окремих збудників ІПСШ на характер перебігу та розвиток ускладнень при хірургічному лікуванні ДГПЗ.

Список літератури у кількості 157 джерел знаходиться в редакції журналу

УРОЛОГИЯ

Інфекції сечової системи в дітей
Оновлені рекомендації 2011 р.*

Д.Д. Іванов, д.мед.н., професор, завідувач кафедри; С.В. Кушніренко, к.мед.н., доцент
Кафедра нефрології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

У 2011 р. вийшли у світ два документи, які визначають сучасну політику в діагностиці та лікуванні інфекцій сечової системи (ІСС) у дітей: щорічне оновлення рекомендацій Європейської асоціації урологів (EAU, 2011) та рекомендації Американської асоціації педіатрів (AAP, 2011). Саме цими документами доповнені наші уявлення про лікування ІСС у дітей.

ІСС є найбільш поширеними бактеріальними інфекціями в дітей до 2 років (рівень доказовості [РД] 2а) і посідають третє місце серед усіх інфекцій дитячого віку, поступаючись захворюванням дихальних шляхів та кишковим інфекціям. Згідно зі статистичними звітами МОЗ України, поширеність захворювань нирок і сечової системи в дітей за останні 5 років в Україні майже не змінилася (10,23-10,34), проте знизилась поширеність хронічного пієлонефриту (6,58-6,05) та підвищилась – гострого циститу (2,33-2,62). Аналогічна тенденція спостерігалась і щодо захворюваності.

Згідно з європейськими даними, на першому році життя на ІСС частіше страждають хлопчики (3,7 проти 2% у дівчаток), потім спостерігається протилежне співвідношення. Проте у хлопчиків до 3 років ІСС є найбільш частою причиною лихоманки та нерідко розвиваються на фоні аномалій розвитку органів сечової системи. Рубцювання при хронічному пієлонефриті формується в дуже молодому віці через комбінацію ІСС, інтраренального рефлюксу та міхурово-сечовідного рефлюксу. Інколи рубцювання виникає внутрішньоутробно в асептичних умовах при дисплазії. Унаслідок цього в подальшому можуть розвиватись артеріальна гіпертензія і хронічна ниркова недостатність.

Термінологія

ІСС – мікробно-запальне ураження органів сечових шляхів без уточнення топічного рівня ураження. Пієлонефрит – неспецифічне мікробне запалення нирки з переважним осередковим ушкодженням тубулоінтерстиціальної тканини, чашечок та миски.

Цистит – неспецифічне мікробне запалення слизової оболонки сечового міхура.

Фактори ризику

Чинники, які можуть провокувати розвиток ІСС, наведені в таблиці 1.

Класифікація

В Україні використовують класифікацію, затверджену 2005 р. рішенням ІІ з'їзду нефрологів України (схема 1).

За рівнем інфекції EAU з 2011 р. визначає:
- уретрит;
- цистит;
- пієлонефрит;
- уросепсис.

За ступенем тяжкості EAU розрізняє тяжку та просту ІСС (табл. 2).

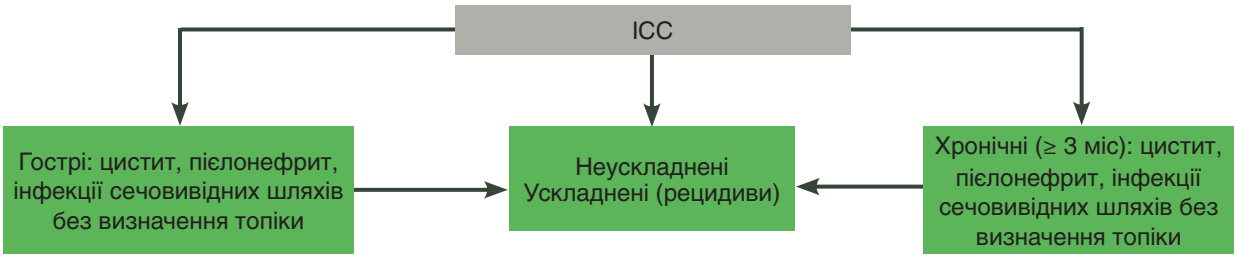
Пієлонефрит вважається гострим за тривалості його перебігу до 3 міс.

Таблиця 1. Класифікація факторів ризику, які можуть провокувати розвиток ІСС у дітей (EAU, 2011)

Категорія фактора ризику	Фактори ризику
Екстраурогенітальні фактори ризику, з ризиком або більш несприятливим закінченням	Чоловіча стать, захворювання сполучної тканини, мала вага при народженні, недоношеність
Хронічні хвороби нирок, з ризиком більш несприятливого закінчення	Ниркова недостатність, полікістоз нирок
Урологічні фактори ризику, з ризиком або більш несприятливим закінченням, які можуть бути ліквідовані при проведенні терапії	Уретральні обструкції (конкременти, стриктури), тимчасові катетери, асимптоматична бактеріурія, контрольована дисфункція сечового міхура, урологічні втручання
Постійний сечовий катетер та неусувні урологічні фактори ризику, з ризиком більш несприятливого закінчення	Тривала терапія за допомогою катетера, неусувна обструкція, погано контрольований нейрогенний сечовий міхур

* Опубліковано в журналі «Дитячий лікар», 2011, № 6, с. 16-24.

Схема 1. Класифікація ІСС (ІІ з'їзд нефрологів України, 2005)



Особливі форми в чоловіків: простатит, епідидиміт, орхіт (EAU, 2010)

Таблиця 2. Ступені тяжкості ІСС (EAU)

Тяжка ІСС	Проста ІСС
• Лихоманка > 39 °С	• Помірна лихоманка
• Блювання	• Успішна регідратація перорально
• Виражена дегідратація	• Помірна дегідратація
• Низька реакція на терапію	• Позитивна реакція на терапію

Ускладненою ІСС найчастіше є за наявності порушення уродинаміки (гіперактивний сечовий міхур, міхурово-сечовідний рефлюкс) або супутньої інфекції (уреаплазмоз, хламідіоз).

Етіологія ІСС

В етіології ІСС *Escherichia coli* відповідальна за 90% випадків захворювання з-поміж усіх уропатогенів, а грампозитивні мікроорганізми – за 5-7%. Аномалії розвитку сечової системи створюють передумови для колонізації сечової системи висхідним шляхом. Дисбактеріози, закрепи уможливлюють гематогенний шлях потрапляння інфекції. Дисфункції сечового міхура сприяють повторним ІСС.

Наявність міхурово-сечовідного рефлюксу як у поєднанні з інфекційним агентом, так і без нього (наприклад внутрішньоутробний) може призводити до розвитку обструктивної нефропатії, появи рубців і осередків склерозу ниркової тканини.

Діагностика

Критерії постановки діагнозу ІСС відповідно до настанов EAU 2011 р. наведено в таблиці 3.

Разом із тим діагностичною бактеріурією в дівчаток прийнято вважати кількість колонієутворюючих одиниць понад 10^5/мл для одного патогену, у хлопчиків – понад 10^4/мл або ≥10^5/мл за відсутності симптомів та ≥ 10^4/мл за їхньої наявності в середній порції сечі. Кількістю лейкоцитів, достатньою для верифікації ІСС, за різними рекомендаціями також визнають понад 5-6 у полі зору.

У клінічній картині в дітей раннього віку переважають неспецифічні прояви запалення, і лише відсутність очевидної причини лихоманки нерідко є приводом для дослідження сечі. У молодшому віці на фоні гіпертермії можуть відзначатися блювання і пронос, розлитий біль у животі. Диференційно-діагностичною ознакою циститу й пієлонефриту є наявність при останньому організменої реакції: гіпертермії, інтоксикації, лейкоцитозу зі зміщенням формули вліво, підвищенням ШОЕ і позитивним С-реактивним білком.

Таблиця 3. Критерії діагностики ІСС відповідно до настанов EAU (2011)

Нозологія	Клінічні симптоми	Лабораторні дані
Гострий цистит	Дизурія, часті болючі сечовипускання за відсутності таких проявів протягом останнього місяця	Лейкоцитурія ≥ 10/мм^3 Колонієутворюючих одиниць ≥10^{3-4}/мл
Гострий неускладнений пієлонефрит	Лихоманка, біль у животі або попереку за відсутності інших діагнозів та вад розвитку	Лейкоцитурія ≥ 10/мм^3 Колонієутворюючих одиниць ≥10^4/мл
Ускладнені інфекції сечових шляхів	Різноманітні комбінації вищезазначених симптомів за наявності факторів ризику	Лейкоцитурія ≥ 10/мм^3 Колонієутворюючих одиниць ≥10^{4-5}/мл
Безсимптомна бактеріурія	Немає клінічних симптомів	Лейкоцитурія ≥ 10/мм^3 Колонієутворюючих одиниць ≥10^5/мл у 2 культурах, взятих з інтервалом у 24 год
Рецидивуючі ІСС (антибіотико-профілактика)	Як мінімум 3 епізоди неускладнених ІСС, які підтверджені посівами протягом останніх 12 міс. Тільки для дівчаток, які не мають структурних або функціональних порушень	Лейкоцитурія ≥ 10/мм^3 Колонієутворюючих одиниць ≥ 10^4/мл

Для збору сечі рідко використовується катетеризація сечового міхура або надлобкова пункція. Для маленьких дітей застосовують спеціальні пластикові сечозбірники, які приклеюють до геніталій для загального аналізу. Сеча збирається повністю, за умови ризику контамінації і для посіву сечі використовують середню порцію сечі. Наявність понад 10 лейкоцитів у полі зору (для хлопчиків більше 6) не потребує дублювання аналізу за Нечипоренком і вважається патогномонічною ознакою ІСС.

Наявність біохімічних маркерів сечі дає змогу підтвердити діагноз ІСС. Так, позитивна реакція на нітрити (окрім *Pseudomonas aeruginosa, Enterococci*) з чутливістю 45-60% і специфічністю 85-98% та наявність С-реактивного білка в концентрації вище 20 мкг/мл свідчать про пієлонефрит. Клінічне значення інтерлейкіну-6 нині остаточно не встановлено.

Методи візуалізації при ІСС включають обов'язкове проведення УЗД нирок і сечового міхура, мікційної цистографії після першого епізоду інфекції хлопчикам і другого – дівчаткам (EAU, 2011; ступінь рекомендацій В). Ця рекомендація збігається з такою від спеціалістів AAP (2011), які за наявності першого епізоду пієлонефриту пропонують не проводити мікційну цистографію при відсутності патологічних змін за даними УЗД.

Виконання комп'ютерної томографії або екскреторної урографії показане тільки за підозри на обструктивний характер процесу. Для виявлення рубців і осередків склерозу виконується реносцинтиграфія з Tc99m DMSA (специфічність 100 і чутливість 80%), для оцінки функціонального стану нирок за підозри на обструктивне ушкодження – з Tc99m DTPA/MAG-3.

У 2011 р. в загальній частині рекомендацій EAU презентувала класифікаційну схему для ІСС (схема 2).

Лікування ІСС

Лікування циститу

При першому епізоді циститу в дітей призначають протимікробну терапію протягом 5 діб уроантисептиком (наприклад солюсептол [триметоприм/сульфаметоксазол] чи фурадонін [нітрофурантоїн]) або протягом 3 днів антибіотиком (наприклад цефуроксим) у поєднанні із симптоматичною терапією (наприклад ріабал [прифінію бромід]). У настановах EAU (2011) при веденні пацієнтів із неускладненою ІСС, до якої можна віднести цистит, рекомендується 5-7-денна терапія (РД 1b). При цьому наголошується, що лікування доцільно проводити перорально, а з антибіотиків групою вибору є цефалоспорини 3-ї генерації. Гострий цистит слід лікувати негайно для того, щоб уникнути можливих ускладнень.

Слід зазначити, що згідно з даними Кокранівської бібліотеки (2010), триметоприм/сульфаметоксазол демонструє однакову ефективність із фторхінолонами та β-лактамами в жінок у лікуванні гострої неускладненої ІСС.

При рецидиві циститу показана консультація гінеколога або уролога, проведення рентгенологічного дослідження сечового міхура (дітям до одного року обов'язково), дослідження крові на Ig до *Ureaplasma urealiticum, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis* і *Trichomonas vaginalis*. Лікування триває 7 діб при застосуванні уроантисептика або 5 діб – антибіотика, потім показане профілактичне лікування 1/3-1/4 добової дози уроантисептика на ніч протягом 1-6 міс, можливе поєднання з фітотерапією (Канефрон Н).

Супроводжувальна терапія при хронічному циститі передбачає проведення інстиляцій (за показаннями), лікування гіперактивності сечового міхура (за її наявності).

Схема 2. Класифікація ІСС (ESIU – Європейська секція з інфекційних захворювань в урології при EAU, 2011)

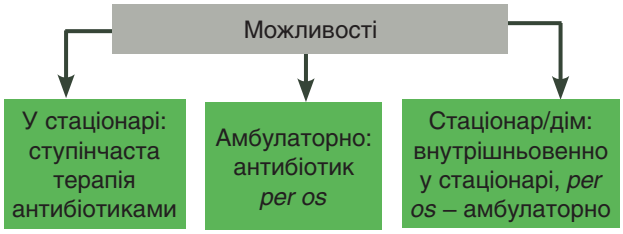
ЗАС – загальний аналіз сечі; ЕУ – екскреторна урографія; СКТ – спіральна комп'ютерна томографія.

Показанням для профілактичної терапії є ризик розвитку пієлонефриту, повторних епізодів циститу, наявність дизуричних розладів або незакінчені діагностичні процедури після перенесеного гострого циститу (РД 2а). EAU рекомендує використовувати для профілактичної терапії (один раз на ніч 1/3-1/4 добової дози) нітрофурантоїн, триметоприм, цефалексин, цефаклор, але наказом МОЗ України від 03.11.2008 № 627 визнані за доцільні та затверджені триметоприм/сульфаметоксазол або повною дозою Канефрон Н.

Лікування пієлонефриту

За наявності тяжкої ІСС лікування здійснюється в умовах стаціонару, в інших випадках – амбулаторно (схема 3). Основою лікування є індивідуальний підхід.

Схема 3. Лікування пієлонефриту



Антибактеріальна терапія триває 10 (14) діб. Призначати препарат доводиться на емпіричній основі, але режим лікування має бути скорегований якнайшвидше відповідно до результатів культурального дослідження.

Препаратами першого ряду є цефалоспорини переважно 3-го покоління: цефуроксим, цефтріаксон (бажано із сульбактамом або тазобактамом, наприклад цефтазобак), цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефіксим, цефтібутен. Антибактеріальні препарати першого вибору для ступінчастої терапії однієї групи: цефотаксим (наприклад клафоран), цефтріаксон, цефоперазон (наприклад цефобід), цефтазидим (наприклад фортум) 3-4 дні й потім цефуроксим або цефіксим протягом 7-10 діб (під час вагітності – всього 14 діб).

Антибактеріальні препарати, які пропонує ААР для лікування пієлонефриту в дітей до 2 років, подано в таблиці 4. У цих рекомендаціях зазначено, що своєчасне призначення антибактеріальної терапії (12-48 год) може знизити ризик ураження нирок.

Слід зазначити нижчу ефективність при застосуванні перорально цефтибутену й цефподоксиму, альтернативою цефіксиму може бути цефуроксим.

У пацієнтів, які мають алергію до цефалоспоринів, може бути використаний азтреонам або гентаміцин. Якщо передбачається грампозитивна флора, доцільне застосування аміноглікозиду в комбінації з ампіциліном або з амоксицилліном + клавуланова кислота. Прийому хлорамфеніколу, сульфонамідів, тетрацикліну, рифампіцину, амфотерицину В і фторхінолонів варто уникати. Також не рекомендується використання

Таблиця 4. Антибактеріальні парентеральні препарати для дітей (AAP, 2011)

Антимікробний препарат	Добова доза
Цефтріаксон	75 мг/кг кожні 24 год
Цефотаксим	150 мг/кг/доб за 4 прийоми (кожні 6 год)
Цефтазидим	150 мг/кг/доб за 4 прийоми (кожні 6 год)
Цефазолін	50 мг/кг/доб за 3 прийоми (кожні 8 год)
Гентаміцин	7,5 мг/кг/доб за 3 прийоми (кожні 8 год)
Тобраміцин	5 мг/кг/доб за 3 прийоми (кожні 8 год)
Тикарцилін	300 мг/кг/доб за 4 прийоми (кожні 6 год)
Ампіцилін	100 мг/кг/доб за 4 прийоми (кожні 6 год)

цефтріаксону у зв'язку з його небажаною побічною дією на жовчовиділення.

Антибактеріальна терапія проводиться ступінчастим методом у стаціонарі – парентерально з переходом на пероральний прийом препаратів (можливо, в межах однієї групи) після нормалізації температури – або *per os* при амбулаторному лікуванні (з 2-3-го місяця життя).

Для вагітних підлітків препаратами вибору є цефалоспорини 2-3-ї генерації, захищені амінопеніциліни, макроліди, аміноглікозиди (до 7 діб). Тривалість лікування – 10 діб.

Профілактична терапія після лікування пієлонефриту застосовується на амбулаторному етапі дітям молодшого віку, що вже мали епізод пієлонефриту, за наявності ризику розвитку рубців, при інфікованій сечокам'яній хворобі, при ризику рецидивів ІСС, хронічних ІСС, за наявності вроджених вад сечовивідної системи, при супутній урогенітальній інфекції, нейрогенному сечовому міхурі, цукровому діабеті, тривалій іммобілізації. Препаратами вибору є уроантисептики або Канефрон Н. Крім останнього, всі перелічені препарати використовують одноразово на ніч, 1/3-1/4 від добової дози протягом 3-6 міс кожний із загальною тривалістю прийому до 2 років. Вагітним профілактичне лікування призначається фурадоніном (нітрофурантоїн) або монуралом (фосфоміцину триметамол) (один раз на 10 діб).

Посиндромна терапія

Лікування дегідратації здійснюється через водне навантаження, дезінтоксикація – через застосування дезінтоксикаційних препаратів (реосорбілакт, ксилат, ліпін). При відмові від перорального прийому рідини, ознаках дегідратації, значному інтоксикаційному синдромі проводиться інфузійне введення 5% розчину глюкози або фізіологічного розчину натрію хлориду. Як альтернатива може бути використаний стимол перорально.

При гіпертермії застосовують жарознижувальні препарати: парацетамол, німесулід (із 12 років). У разі больового синдрому призначають ріабал, при діареї (чи профілактично) – ентерол. Біопрепарати й антигістамінні засоби рутинно не використовують. Фітотерапія рекомендована фітоніринговими препаратами (наприклад Канефрон Н).

У період гіпертермії показаний ліжковий режим до зменшення симптомів інтоксикації, надалі – кімнатний режим, поступове включення лікувальної фізкультури. У період ремісії забезпечується загальний режим за віком, з обмеженням тривалого ортостатичного навантаження, уникненням переохолодження.

Дієтотерапія

Лікувальне харчування передбачає призначення дієти № 5, при порушенні функції нирок – дієт № 7, 7а.

Обмеження солі проводиться лише за наявності порушення функції нирок та/чи артеріальної гіпертензії, обмеження м'яса – при порушенні функції нирок.

Питний режим включає чай, лужну мінеральну воду, чисту воду, компоти (із сухофруктів), молочні продукти, фіточаї. При лужній реакції сечі показане збільшення кислих валентностей – морси, напої з журавлини, брусниці тощо.

Таким чином, *основа лікування пієлонефриту в стаціонарі проводиться за схемою «3+»*, наприклад:

1. Антибактеріальна терапія ступінчаста, наприклад цефалоспорин 2-3-го покоління (цефтріаксон/сульбактам 100 мг/кг/доб за два введення внутрішньовенно протягом 3 днів, потім цефіксим 8-12 мг/кг/доб перорально протягом 7 діб).

2. Регідратація перорально та дезінтоксикація внутрішньовенно (реосорбілакт 5 мл/кг/доб за два введення).

3. Жарознижувальні та протизапальні (за необхідності): парацетамол протягом 3-4 днів та німесулід до 10 діб (дітям старше 12 років).

«+» – запобігання рецидиву: профілактичне лікування солюсептолом 1/3-1/4 добової дози на ніч або Канефроном Н віковою дозою впродовж 3-6 міс.

Амбулаторно (нетяжкий перебіг, немає дегідратації та гіпертермії) лікування проводиться за схемою «2+», наприклад:

1. Цефіксим один раз на добу протягом 10 діб або амоксицилін/клавуланат у суспензії двічі на добу протягом 10 діб перорально.

2. Жарознижувальні та протизапальні (за необхідності): парацетамол протягом 3-4 днів та німесулід – до 10 діб (дітям старше 12 років).

«+» – запобігання рецидиву: профілактичне лікування солюсептолом або Канефроном Н на ніч протягом 3-6 міс.

Реабілітаційні заходи й диспансеризація

У разі досягнення ремісії хворого обстежують в умовах нефрологічного стаціонару (кабінету) щорічно, амбулаторно – оглядає педіатр 1-2 рази на місяць у перший рік та щоквартально

в подальшому (за можливості – нефролог не рідше 1 разу на 6 міс). Під час огляду звертають увагу на регулярність обстеження в оториноларинголога, стоматолога, гінеколога, уролога (бажано 1 раз на 6 міс); дотримання рекомендацій стаціонару; загальний стан і фізичний розвиток дитини; адекватність питного режиму; артеріальний тиск; наявність сечового синдрому; функціональний стан нирок; виникнення побічних ефектів та ускладнень терапії; усунення чинників, що провокують погіршання стану (хронічні осередки інфекції, ГРВІ, стреси, інсоляції, переохолодження); психологічну реабілітацію, профорієнтацію підлітків; профілактику небажаних статевих контактів.

Після завершення програми лікування розширюється режим – дозволяється відвідування школи (при хронічному пієлонефриті – в міжепідемічний період та за сприятливої метеообстановки) зі звільненням від фізкультури або обмеженням занять на снарядах, на вулиці в холодну пору року. Дошкільнятам не рекомендується постійне відвідування дитячих колективів у зв'язку з ризиком приєднання дитячих бактеріальних та вірусних інфекцій, що можуть спровокувати рецидив пієлонефриту та інтерстиційного нефриту.

Можливе лікування в умовах місцевих нефрологічних санаторіїв у період ремісії (загальнозміцнювальний ефект).

За необхідності лікування інтеркурентних інфекцій, соматичної патології слід пам'ятати про нефротоксичність препаратів і обмежуватися необхідним мінімумом медикаментів.

Вакцинація проводиться за графіком профілактичних щеплень, але не раніше ніж через місяць від початку ремісії з обов'язковим попереднім обстеженням (аналіз крові клінічний та біохімічний, аналіз сечі), на фоні гіпоалергенної дієти та (в деяких випадках) антигістамінних препаратів (протягом 5-7 днів напередодні й після вакцинації). Реакція Манту – за графіком.

Збереження стійкої ремісії протягом 1 року при циститі, 3 років при гострому пієлонефриті й 5 років при хронічному пієлонефриті дає змогу констатувати одужання.

Література

1. Наказ МОЗ України від 03.11.2008 № 627 «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом».

2. Guideline on urological infections. European Association of Urology. 2011.

3. Zalmanovici Trestioreanu A., Green H., Paul M., Yaphe J., Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women // Cochrane Database Syst Rev. 2010 Oct 6; 10.

4. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Is. 9.

5. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months (http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2011/08/24/peds.2011-1330).

6. Ступінчаста терапія пієлонефриту / Пиріг Л.А., Іванов Д.Д., Кушніренко С.В. // ІЛ з проблеми «Педіатрія», 2011, вип. 2, № 246.

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Івано-Франківський національний медичний університет
ГУ ОЗ Івано-Франківської ОДА
ДУ «Інститут урології НАМН України»
Український інститут сексології та андрології

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у міжрегіональній науково-практичній конференції **«Актуальні питання сучасної урології, сексопатології та андрології»,** яка відбудеться **19-20 жовтня 2012 р.** на навчально-виробничій базі «Арніка» Івано-Франківського національного медичного університету у м. Яремче.

Реєстрація учасників – 19 жовтня 2012 р. з 8.00 до 12.00 год.

Форми участі у конференції:

- виступ із доповіддю;
- стендова доповідь;
- публікація статті або тез доповіді;
- участь без доповіді.

Учасники отримають сертифікат, зразки та інформаційні матеріали виставки.

За матеріалами конференції буде опубліковано збірник тез, статей і доповідей.

Статті та тези слід надсилати на адресу оргкомітету до 10 вересня 2012 р.

Контактні дані:

- а/с № 179, центральна пошта, м. Івано-Франківськ, 76018 – адреса оргкомітету;
- e-mail: doclitvinets@rambler.ru;
- 050 950 00 89 – Литвинець Євген Антонович.

Оргкомітет

ОНКОУРОЛОГИЯ

Аспекти діагностики та лікування малих ниркових новоутворень

О.Б. Банира, друга комунальна міська поліклініка, м. Львів
О.О. Строй, к.мед.н., доцент; О.В. Шуляк, д.мед.н., професор кафедри урології ФПДО
Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Завдяки тому, що у даний час у повсякденній лікарській практиці широко доступне ультразвукове дослідження (УЗД), значну кількість пухлин нирки виявляють випадково, на початкових стадіях. Це відбувається під час сканування структури нирок за бажанням пацієнта або під час проведення цього обстеження одночасно з дослідженням стану інших органів. При цьому злоякісні пухлини нирок серед солідних новоутворень виявляються значно частіше, ніж доброякісні. Саме тому важливим є вироблення загальної тактики діагностики та лікування невеликих асимптомних новоутворень нирок. Особливу настороги слід проявляти у випадках, коли пухлини мають ознаки злоякісності, оскільки за умови прогресування захворювання значно погіршується прогноз. На жаль, імовірність їх злоякісності є високою – понад 80% цих пухлин являє собою рак нирки, який у свою чергу становить близько 7% усіх урологічних захворювань (Remzi M., 2006; Строй О.О., 2011). У чоловіків ця хвороба зустрічається в 1,6-2 рази частіше, ніж у жінок. Указане співвідношення є умовним і змінюється залежно від регіону проживання. Так, у деяких африканських країнах, навпаки, на рак нирки частіше хворіють жінки (Ferlay J., 2010). Як права, так і ліва нирки уражаються однаково часто. Двосторонні ракові ураження нирок зустрічаються у 1-2% випадків. Інколи спостерігається мультифокальність пухлин.

Епідеміологія, етіологія та канцерогенез раку нирки (нирково-клітинного раку, НКР)

У наш час проблема НКР набуває особливої актуальності з урахуванням стійкої тенденції до підвищення захворюваності на цю патологію в усьому світі та в Україні зокрема, що спостерігається протягом останніх 25 років. У 2002 р. у світі було виявлено близько 200 000 нових хворих на НКР із тенденцією до підвищення захворюваності на 2% щороку (International Agency for Research on Cancer, 2006-2007).

Сьогодні на планеті рак нирки за поширенням посідає 13-те місце з-поміж усіх онкозахворювань. Щорічно вперше виявляються близько 270 тис. нових випадків НКР та приблизно 116 тис. пацієнтів помирають від нього (Ferlay J., 2010).

Протягом 2008 р. в США було зареєстровано 54 390 вперше виявлених випадків НКР, а померло від цього захворювання 13 010 пацієнтів. У 2009 р. там налічувалося вже 57 760 нових випадків НКР (35 430 серед чоловіків і 22 330 серед жінок). Показник захворюваності становив 12,8 випадку на 100 тис. чоловік населення (Jemal A., 2008).

Стійка тенденція до зростання захворюваності на рак нирки спостерігається і в Україні. Так, якщо 1985 р. на 100 тис. чоловік населення на території нашої країни було зареєстровано 4,6 випадку захворювання на НКР, то 2000 р. – уже 8,1; 2008 р. – 11,5; 2010 р. – 11,15 випадку. Кількість випадків НКР за 2010 р. серед чоловіків становила 2947, а серед жінок – 2159, у співвідношенні 1,36:1 (Федоренко З.П., 2010, 2011).

Зростання частоти цієї патології характерне і для інших країн Європи з тенденцією до щорічного збільшення кількості пацієнтів на 2-3%.

У 27 країнах Європи 2008 р. було зареєстровано близько 88 400 нових випадків захворювання на НКР, середній рівень якого становив 15,8 випадку на 100 тис. мешканців чоловічої статі та 7,1 випадку – жіночої.

За останнє десятиліття відбувся значний поступ у вивченні етіологічних факторів та механізмів розвитку НКР. Проведені масштабні дослідження з визначення етіології НКР демонструють, що систематичне тривале паління та наявність надлишкової ваги можна вважати факторами, котрі підвищують імовірність розвитку цього захворювання (Lipworth L., 2006). На думку J. Ferlay (2007), кількість викурених сигарет та стаж паління корелюють із ризиком виникнення НКР. Існує асоціація між величиною індексу маси тіла (ІМТ) та ризиком розвитку НКР: з підвищенням ІМТ на 5 кг/м^2 ризик виникнення захворювання зростає в 1,24 разу в чоловіків та в 1,34 разу в жінок (Chow W.H., 1999).

Достеменно не підтверджено впливу лікування антигіпертензивними препаратами на ймовірність виникнення НКР, проте усі дослідники схиляються до думки, що тривала артеріальна гіпертензія є фактором ризику розвитку цього захворювання (Fryzek J.P., 2005; Hunt J.D., 2005; Chow W.H., 2007). До того ж наявність у родичів першої лінії спорідненості НКР також вважається фактором ризику виникнення цієї хвороби (Clague J., 2009).

Європейською урологічною асоціацією (The European Association of Urology, EAU) рекомендовано уникати паління та надлишкової ваги, оскільки ці фактори можуть спричинити виникнення раку нирки (2011, ступінь рекомендацій В).

В ініціації канцерогенезу раку нирки доведена та описана роль хронічної дії іонізуючого випромінювання на фоні мутації гена Гіппель – Ліндау (VHL), тканинної гіпоксії та оксидативного стресу. Після ініціації канцерогенезу за участю гіпоксія-індуцибельного фактора 1 (HIF1), мішені для рапаміцину у ссавців (mTOR), факторів росту, а також тирозинкіназ (Raf, MEK, ERK та ін.) завдяки процесам неоангіогенезу підтримується та продовжується проліферація ракових клітин (Rini B., 2005; Возіанов О.Ф., 2006; Баныра О.Б., 2011).

Підвищення захворюваності на НКР певним чином зумовлено також збільшенням частки населення похилого віку у загальній структурі популяції. Більшість випадків захворювань на рак нирки діагностовано саме у літніх людей, тому з підвищенням відсотка цієї категорії серед населення слід і надалі очікувати на зростання частоти даної патології у загальній популяції.

Усе більша роль в ініціації канцерогенезу різних форм раку відводиться оксидативному стресу (Lennon S.V., 1991; Evans M.D., 2004).

Як зазначалося вище, через доступність УЗД, комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ) багато випадків НКР діагностують випадково та на початкових стадіях. Тому на сьогоднішній день значна частка новоутворень нирок на момент виявлення представлена невеликими ділянками паренхіми до 4 см у найбільшому вимірі, які відрізняються за структурою від оточуючої тканини та часто деформують зовнішній контур нирки або її порожнинну систему. Найчастіше ці діагностичні знахідки у паренхімі нирок виявляються або під час комплексних профілактичних обстежень пацієнта, або під час прицільних обстежень з приводу патології інших органів, коли одночасно з цими органами досліджується і структура нирок. У переважній більшості випадково виявлених вказаних змін у нирках специфічні для їх патології скарги у пацієнтів відсутні.

Ці асимптомні тканинні утворення розміром до 4 см з непідтвердженою злоякісністю, виявлені в нирковій паренхімі за допомогою променевих та хвильових методів дослідження, відомі як «малі ниркові новоутворення» (small renal masses, SRM). За даними A.Volpe et al. (2004), частка SRM серед усіх випадків виявленого НКР (renal cell carcinoma, RCC) становить від 48 до 66%.

За результатами УЗД можна виявити ознаки злоякісних SRM, більшість з яких є неоднорідними, змішаної ехоструктури, місцями подібної до ниркового синуса з окремими ділянками гіпоехогенності. Часто присутня анехогенна серпоподібна щілина по контуру новоутворення та/або внутрішньопухлинні кісти.

Ангіоміоліпоми характеризуються більш вираженою гіперехогенною структурою, яка місцями вища, ніж у ниркового синуса, часто присутні ділянки кальцифікації та наявна акустична тінь.

На рисунках 1 і 2 представлено ультразвукові зображення малих ниркових новоутворень з різною ехогенністю.

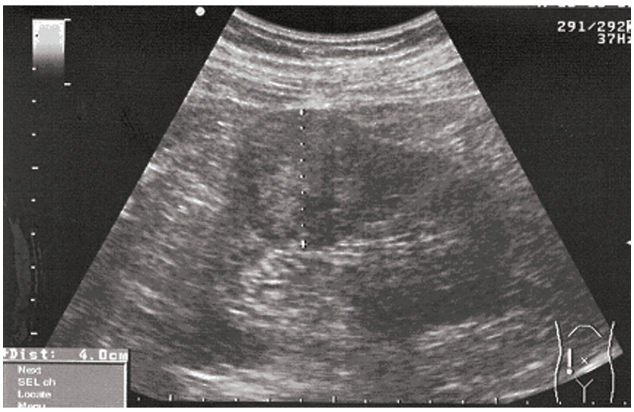


Рис. 1. Ультразвукове зображення SRM з тенденцією до росту, локалізованого у середньому сегменті нирки

Ехо-щільність тканини пухлини переважно близька до щільності паренхіми нирки, неоднорідна, з ділянками гіпер- та гіпоехогенності. За даними патогістологічного дослідження виявлено НКР

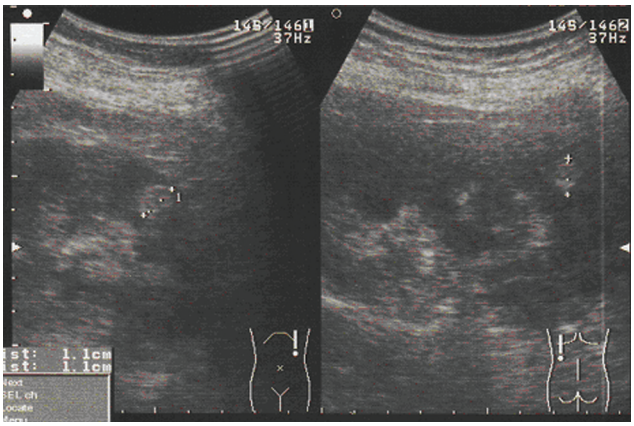


Рис. 2. Ультразвукове зображення гіперехогенних SRM

На відміну від попереднього зображення щільність пухлини переважно вища, ніж у ниркового синуса, або подібна до нього, без гіпоехогенних ділянок. За даними патогістологічного дослідження виявлено ангіоміоліпому нирки

У разі виявлення в паренхімі нирки подібної додаткової структури та за відсутності клінічних ознак злоякісної пухлини перед лікарем постає дилема стосовно тактики подальшого обстеження пацієнта, доцільності та обсягу його лікування. Ця проблема є актуальною як для фахівців амбулаторної урології, так і для оперуючих урологів у стаціонарах, особливо з урахуванням тенденції до зростання захворюваності на рак нирки у нашій країні і загалом у світі.

Отже, постають питання: якщо здійснювати контроль за динамікою росту новоутворення, то у всіх чи у певної категорії пацієнтів? А якщо оперувати, то в яких випадках і у якому обсязі?

Існують два підходи до лікувальної тактики пацієнтів із SRM: активне спостереження та хірургічне лікування. У свою чергу, методи хірургічного лікування можна розділити на малоінвазивні лікувальні методики та оперативне лікування.

Активне спостереження

За останнє десятиріччя набув поширення термін «очікувана тривалість життя», який характеризує прогнозовану тривалість життя кожного пацієнта з урахуванням наявної в нього патології і його віку на момент оцінки, а також середньої тривалості життя в регіоні проживання. Зрозуміло, що зі збільшенням віку пацієнта та за наявності тяжкої патології очікувана тривалість його життя скорочується. Основним постулатом при визначенні тактики лікування є загальноприйняте положення про те, що за короткої очікуваної тривалості життя та наявності повільно прогресуючої онкологічної патології перевагу слід надавати не масштабним хірургічним втручанням, а тактикам пильного вичікування або активного спостереження. Такий клінічний підхід рекомендовано при неагресивних формах раку передміхурової залози, малих ниркових новоутвореннях.

Під активним спостереженням (active surveillance) малих ниркових новоутворень розуміють активний ультразвуковий контроль перебігу захворювання із застосуванням негайного хірургічного лікування за наявності ознак швидких темпів росту новоутворення. Рекомендована наступна кратність обстежень пацієнтів зі SRM: кожні 3 міс протягом першого року спостереження зі збільшенням інтервалу між обстеженнями до року з другого року спостереження. Ознаки швидкого росту пухлини, а також збільшення розмірів SRM > 4,0 см вважаються показаннями до оперативного втручання (Jewett M.A.S. et al., 2011). Щоправда відсутність швидкого росту SRM не може вважатись сприятливою ознакою. За даними D.A. Kunkle et al. (2007), у пухлин з відсутністю динаміки росту імовірність злоякісності становить 83%, а у пухлин, які ростуть – 89%. Тому для усіх SRM характерний високий ступінь злоякісності, а відсутність динаміки росту не є ознакою їх доброякісності. Більшість виявлених SRM слід сприймати як потенційно злоякісні. З урахуванням цього **не рекомендовано застосовувати активне спостереження за SRM у пацієнтів з високою очікуваною тривалістю життя, а також в осіб із задовільним станом здоров'я, у яких відсутні загальносоматичні протипоказання до хірургічного лікування. Хірургічне лікування слід проводити без попередніх прицільних біопсій новоутворення, беручи до уваги недостатню об'єктивність останніх.** Адже відомо, що прицільні біопсії, досить інформативні при більших розмірах ниркових новоутворень, у випадках SRM демонструють відносно невисоку достовірність. Остання становить від 70 до 80,6% випадків та значною мірою залежить від розміру SRM і досвіду лікарів, задіяних у діагностичному процесі (Russo P., 2008; Volpe A., 2008; Stakhovskyi O., 2012).

У той же час у пацієнтів із наявністю SRM та низькою очікуваною тривалістю життя рекомендовано дотримуватися тактики активного спостереження або застосовувати кріоабляцію чи радіочастотну абляцію (РЧА) пухлин (Laguna M.P., 2011).

На користь застосування тактики активного спостереження у пацієнтів зі SRM та низькою очікуваною тривалістю життя свідчить дослідження N.S. Patel et al. (2012) з аналізом історії хвороб 202 осіб похилого віку з 234 SRM (T1a). Їм застосовували наступну тактику: активне спостереження – у 71 хворого, радикальну нефректомію – у 41 та резекцію нирки – у 90 пацієнтів. Оцінювали канцерспецифічну (cancer specific survival, CSS) та загальну (overall survival, OS) виживаність. Після аналізу онкологічних показників у цих трьох групах не було виявлено суттєвих відмінностей: при активному спостереженні CSS становила 98,6%, OS – 83%; при нефректомії – відповідно 92,6 і 80,4%; при виконанні резекції нирки – 96,6 і 90,0% відповідно. В окремій підгрупі аналізували онкологічні результати при активному спостереженні та хірургічному лікуванні хворих старше 70 років. У 47 із 60 пацієнтів із пухлинами проводили активне спостереження, у 43 – хірургічне лікування (резекція у 23, нефректомія у 20 осіб). Статистичних відмінностей за показниками виживаності у цих групах також не було зафіксовано: при активному спостереженні CSS становила 97,8%, OS – 76,5%; при оперативному лікуванні відповідно 97,6 і 76,7%. Установлено однакові онкологічні результати протягом короткого/середнього періоду спостереження за пацієнтами старше 70 років, пролікованими із застосуванням оперативних втручань, та серед їх ровесників із групи активного спостереження.

Хірургічне лікування

З урахуванням високої ймовірності злоякісності SRM більшість їх слід сприймати як потенційно злоякісні та за відсутності протипоказань застосовувати хірургічні методики лікування, подібні до тих, що використовуються при захворюванні на рак нирки стадії T1a.

Малоінвазивні методики лікування

Якщо з різних причин у пацієнтів неможливе проведення оперативного лікування раку нирки стадії T1a (відмова хворого від оперативного втручання, тяжкий загальносоматичний стан, похилий вік), застосовують гіпотермальні (кріоабляція з температурою нижче -20 °C) або гіпертермальні (РЧА, високоінтенсивний сфокусований ультразвук [High Intensity Focused Ultrasound, HIFU], лазерну інтерстиціальну абляцію) лікувальні методики. Вивчається ефективність хіміоабляції та фотодинамічної терапії (ФДТ). Лікувальний ефект абляційних методів полягає у дії на пухлину надвисокої або наднизької температури, що призводить до повної деструкції (абляції) тканини пухлини. Подібного ефекту вдається досягти, викликаючи локальний некроз в пухлині за допомогою введених в тканину пухлини тропних до неї речовин (ФДТ, хіміоабляція).

Згідно з рекомендаціями EAU (2012), показаннями до застосування малоінвазивних методик (включно з РЧА) у лікуванні НКР є наступні:

- невеликі, випадково виявлені новоутворення у нирковій паренхімі у пацієнтів похилого віку;
- генетична схильність у хворих до виникнення множинних пухлин;
- наявність білатеральних пухлин;
- пухлина єдиної нирки з високим ризиком зниження ниркової функції у пацієнта, якщо йому здійснили резекцію нирки (рівень доказовості 2b).

Протипоказаннями до застосування цих методик у лікуванні НКР є такі:

- низька очікувана тривалість життя (менше 1 року);
- множинні метастази;
- низька вірогідність успішного лікування, зумовлена значним розміром або несприятливою локалізацією пухлини. Загалом не рекомендовано лікування із застосуванням абляційних методик шляхом перкутанного доступу при пухлинах > 3 см у діаметрі або локалізованих у ділянці воріт нирки, біля проксимального відділу сечовода або ниркової миски.

Абсолютними протипоказаннями є:

- незворотні коагулопатії;
- тяжкі супутні обтяжливі стани, включно із сепсисом.

Кріоабляція може здійснюватися за допомогою лапароскопічного чи черезшкірного доступу, а РЧА, крім перерахованих, також відкритим доступом.

РЧА та кріоабляція вважаються методами вибору у лікуванні локалізованого НКР стадії T1a з високим ризиком оперативного втручання (EAU, 2012, ступінь рекомендацій B). Виживаність після їх застосування є нижчою, ніж після оперативного втручання (O'Malley R.L., 2007; Bird V.G., 2009).

За результатами сеансів перкутанної кріоабляції під комбінованим КТ/УЗ-контролем 139 пухлин (середній розмір 31 мм) у 118 пацієнтів D.J. Breen et al. (2012) зазначали, що повну абляцію вдалося провести у 136 (97,8%) випадках. У трьох пацієнтів абляція була субтотальною. Після консиліуму було вирішено у цих пацієнтів її не продовжувати. В одного з хворих розвинувся локальний рецидив, який був успішно пролікований повторно. Ефективність терапії не залежала від локалізації та розміру (більше чи менше 4 см) пухлини.

Після аналізу результатів РЧА 126 пухлин у 96 хворих S. Joniau et al. (2012) зазначили, що неповна абляція відбулась у 8% пацієнтів. При повторному втручанні у 5% хворих загальна успішність лікування становила 96%, 3- та 5-річна OS – 85 та 67% відповідно, в той час як CSS дорівнювала 99 та 96% відповідно. Загальний трирічний рівень локальної безрецидивної виживаності становив 95%. За цей же термін відсутність рецидиву у нирці зафіксована у 88% осіб. Отже, розмір пухлини > 3 см є прогностичним фактором рецидиву захворювання та ймовірності неуспішного лікування. У пацієнтів не виявлено відмінностей у пре- та післяопераційних (3 міс та 1 рік спостереження) рівнях креатиніну сироватки крові та клубочкової фільтрації. Враховуючи ці результати, автори рекомендують проводити РЧА при пухлинах нирки розміром до 3 см. Після цього виду лікування констатовано повне збереження функції нирок.

E.D. Matsumoto et al. (2005) оцінили ефективність РЧА у 91 хворого з 109 пухлинами нирки розмірами від 0,8 до 4,7 см (середній розмір 2,4 см). За період спостереження (в середньому 19,4 міс) локальний рецидив було виявлено у 1,7% хворих, у жодного з пацієнтів не спостерігалося віддалене метастазування.

За даними R.J. Zagoria et al. (2006), саме розмір пухлини < 3,7 см достовірно асоціюється з повною ерадикацією пухлини за допомогою РЧА ($p < 0,001$). Авторами проаналізовано результати РЧА у 125 хворих на НКР з розмірами 0,6-8,8 см. У пацієнтів з новоутвореннями розміром > 3,7 см після маніпуляції було виявлено ділянки залишкових пухлин.

ФДТ, лазерна абляція, HIFU для лікування НКР поки використовуються лише у межах експериментів (EAU, 2012, ступінь рекомендацій B).

Оперативне лікування

У разі задовільного загальносоматичного стану, високої очікуваної тривалості життя пацієнтів та за відсутності протипоказань оперативне лікування SRM здійснюється за загальними принципами лікування раку нирки pT1a.

Рішення про проведення того чи іншого виду оперативного лікування локалізованого раку нирки дотепер приймалося хірургом переважно інтуїтивно та залежало від його досвіду та навичок. Чітка градація пухлин в залежності від їхніх анатомічних особливостей та взаємовідношення з нирковими структурами була відсутня. Накопичений досвід у проведенні органозберігаючих втручань на нирці та аналіз ускладнень, що виникали внаслідок цих втручань, вимагали певної систематизації.

У 2009 р. A. Kutikov et al. запропонували сучасну систему оцінки анатомічних особливостей пухлини з урахуванням її локалізації в нирці (R.E.N.A.L.). Це стандартизована система оцінки розмірів пухлини, характеру її росту, взаємовідношення із нирковим синусом та чашково-мисковою системою за даними КТ або МРТ.

Так, кожній анатомічній характеристиці присвоюється певний бал, за загальною сумою яких можна спрогнозувати ймовірність розвитку інтраопераційних ускладнень під час резекції нирки. Нирка умовно розділяється на частини верхньою

(1) та нижньою (2) межами синуса. Існує ще одна умовна осьова лінія (3), яка знаходиться по центру між цими межами (рис. 3).

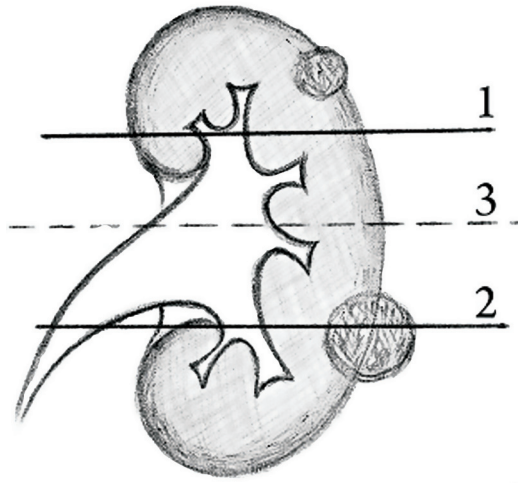


Рис. 3. Умовний розподіл нирки уздовж лонгітудинальної вісі на зони верхньою (1) та нижньою (2) межами синуса і осьовою лінією, що зображена пунктиром (3) за системою R.E.N.A.L.

У таблиці представлено кожну анатомічну характеристику пухлини в залежності від її локалізації у нирці та відповідний їй бал за системою R.E.N.A.L.

Використовуючи матеріали сайту http://www.nephrometry.com/index.htm, можна обчислити загальну суму балів та визначити ступінь складності при виконанні резекції нирки. Якщо загальна сума балів за системою R.E.N.A.L. становить від 4 до 6 – очікується низька складність оперативного втручання, від 7 до 9 – середня, від 10 до 12 – висока складність.

За подібним принципом, проте з іншим схематичним поділом нирки, розроблена ще одна система обчислення ймовірності розвитку інтраопераційних ускладнень при органозберігаючих втручаннях на нирці – класифікація Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) classification of renal tumors – «передопераційні аспекти та виміри, що використовуються для анатомічної класифікації пухлин нирок у пацієнтів, які є кандидатами для органозберігаючих втручань на нирці». Ця класифікація представлена 2009 р. італійськими урологами Vincenzo Ficarra, Giacomo Novara, Silvia Secco et al. та вже отримала визнання фахівців.

Техніка виконання резекції нирки

Ішемія нирки при органозберігаючих втручаннях

Перед проведенням оперативного втручання безпосередньо на нирці виникає потреба у забезпеченні тимчасової ішемії усієї нирки або її полюса, у якому локалізована пухлина. Регіонарна ішемія може забезпечуватися накладанням затискача типу «бульдог» на полюс нирки, де знаходиться пухлина (рис. 4a). При малих пухлинах операція іноді здійснюється без перетискання ниркових судин затискачем. Інтраопераційна кровотеча в цих випадках може бути зупинена мануальним стисканням судини або прилеглої до пухлини ділянки паренхіми нирки. При більших розмірах новоутворення або при локалізації пухлини у середньому сегменті нирки здійснюється накладання затискача на ниркову артерію (рис. 4b).

Таблиця. Анатомічні характеристики пухлин нирки та відповідні їм бали за системою R.E.N.A.L.

Характеристика пухлини	1 бал	2 бали	3 бали
R. Radius – максимальний розмір пухлини, см	≤ 4	> 4 але < 7	≥ 7
E. Exophytic/endophytic – екзо/ендофітний ріст	> 50%	< 50%	Повністю ендофітний
N. Nearness of the tumor to the collecting system or the sinus – близькість пухлини до чашково-мискової системи або до ниркового синуса (мм)	≥ 7	> 4 але < 7	≤ 4
A. Anterior/posterior – локалізація пухлини по передній/задній поверхні нирки	Бали не виставляються, а кожній локалізації пухлини відповідає певна буква: a – передня; p – задня; x – всередині нирки. Якщо пухлина прилягає до ниркової артерії/вени, їй присвоюється буква h (hilar)		
L. Location – розташування пухлини відносно верхньої та нижньої меж синуса та відносно осьової лінії, яка знаходиться по центру між цими межами	Пухлина розташована повністю вище/нижче меж синуса	Пухлина частково заходить за межу синуса	Пухлина більш ніж на 50% заходить за межу синуса (a) або перетинає осьову лінію (b), або повністю знаходиться між обома межами синуса (c)

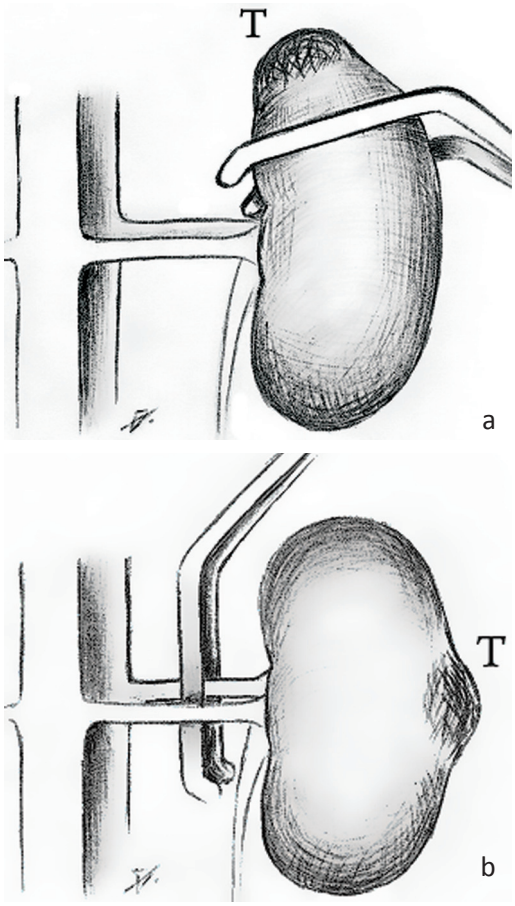


Рис. 4. Види інтраопераційної ниркової ішемії: регіонарна (4a) та загальна (4b). Т – пухлина

При новоутвореннях розміром > 5 см рекомендовано накладання затискача на ниркову артерію – так звана загальна ішемія (Переверзев А.С., 1997). Цей вид ішемії також слід застосовувати у разі локалізації пухлини в середньому сегменті нирки. Необхідності в перетисканні ниркової вени немає, за виключенням локалізації пухлини у воротах нирки (Klein E.A., 1992). Теплова ішемія до 25-30 хв не викликає суттєвих незворотних змін у структурі ниркової паренхіми. Після ішемії, що триває довше за цей період, підвищується ризик зниження функції нирки надалі (Porpiglia F., 2007, 2012). При ішемії нирки, що триває понад 30 хв, суттєво страждають клітини проксимальних збиральних канальців внаслідок неконтрольованого проникнення всередину клітин води та електролітів, що призводить до набряку та загибелі клітин (Derweesh I.H., Novick A.C., 2005). Якщо не перевищувати рекомендовану тривалість ішемії і проводити резекцію протягом вказаного часу, то ймовірність розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) III ступеня у пацієнтів буде залежати не від тривалості ішемії у допустимому інтервалі до 30 хв, а від їхнього віку, стану серцево-судинної системи та функціональної здатності нирок до операції (Antonelli A., 2012; Muramaki M., 2012). При виконанні цієї умови ризик розвитку ХНН не залежатиме від тривалості ішемії у допустимому інтервалі до 30 хв. Одночасне перетискання ниркової вени та артерії є шкідливим для органа, оскільки блокується ретроградний відтік крові в нирку з венозного русла та розвивається венозний стаз, а це підсилює деструктивні зміни в паренхімі нирки (Schirmer H., 1966). Інтраопераційне введення манітолу за 5-15 хв до початку ниркової ішемії сприяє підтримці оптимальної ниркової перфузії завдяки підсиленню ниркового плазмовідтоку, зниженню опору внутрішньониркових судин, зменшенню внутрішньоклітинного набряку та стимуляції осмотичного діурезу після відновлення ниркового кровотоку (Collins G.M., 1980; Rocca Rosetti S., 1983; Переверзев А.С., 1997). Перед перетисканням ниркової артерії рекомендовано ввести в ділянку накладання затискача 20 мл 2% розчину лідокаїну, що сприяє профілактиці судинного спазму. Після зняття затискача рекомендується довенне введення пацієнту 20 мг фуросеміду для стимуляції екскреторної функції нирок (Porpiglia F., 2007).

Для профілактики постішемічних розладів, які виникають внаслідок тимчасової зупинки ниркового кровообігу, що триває довше ніж 30 хв, частіше застосовують локальну гіпотермію шляхом обкладання нирки льодом. Рідше здійснюють перфузію нирки охолодженими розчинами (реополіглюкін, Євро-Коллінз та ін.) (Матвєєв Б.П., 2011).

У 2012 р. на 27-му щорічному конгресі EAU Francesco Porpiglia представив результати дослідження ефективності лапароскопічних органозберігаючих операцій на нирці з приводу пухлин T1, при яких застосовувалася методика «нульової» ішемії – так звана zero-ischemia laparoscopic partial nephrectomy (ZI-LPN). Суть запропонованої методики полягає у ретельній дисекції аферентних та еферентних судин, що забезпечують кровопостачання саме того сегмента нирки, у якому знаходиться пухлина. Якщо кровотеча з місця резекції не підлягає усуненню за допомогою дисекції судин, проводиться класична лапароскопічна резекція із застосуванням ішемії (LPN). Для кращого уявлення про васкуляризацію нирки та пухлини перед операцією з успіхом застосовується 3D-артеріографія (Ukimura O. et al., 2012).

Резекція нирки

З приводу SRM виконуються наступні види резекції нирки: клиновидна, резекція полюса нирки, фронтальна та гемінефректомія.

При виконанні будь-якого виду резекції необхідно дотримуватися наступних принципів:

- забезпечити контроль ниркових судин та мінімальний період ішемії;
- провести видалення пухлини в межах здорових тканин та ретельне герметичне ушивання розкритої порожнинної системи нирки;
- досягти повного гемостазу з ушиванням кровоточивих судин і за необхідності – із заповненням дефекту ниркової паренхіми гемостатичним матеріалом.

З цією метою широко застосовуються сучасні гемостатичні матеріали (Серджисел, фібриновий клей та ін.).

Принциповим при здійсненні резекції нирки є питання хірургічного краю. Відомо, що хірургічний край із залученням здорової тканини нирки навіть на 1 мм є достатнім для запобігання локальному рецидиву (Van Poppel H., 2007).

Однак, враховуючи переважно неправильну форму пухлини, досягти хірургічного краю в 1 мм уздовж усього контура новоутворення практично неможливо. Тому саме хірургічний край до 5 мм при резекції нирки дозволяє забезпечити максимально повне видалення пухлини з найменшою втратою здорової ниркової паренхіми.

Клиновидна резекція. Проводиться у разі невеликих новоутворень, розташованих на поверхні нирки та не розповсюджених на нирковий синус. Цей вид оперативного втручання дозволяє зберегти максимально можливий об'єм функціонуючої ниркової паренхіми та забезпечує задовільні віддалені онкологічні результати (Novick A.C., 1998). Здійснюється клиновидна резекція після поперекового позаочеревинного доступу в X-IX міжребер'ї або підреберного трансперитонеального доступу. Вибір доступу визначається локалізацією пухлини, її розмірами, конституцією хворого та ймовірною необхідністю оперативного втручання на інших органах.

При виконанні клиновидної резекції паренхіма нирки розсікається з відступом у декілька міліметрів від видимого краю пухлини.

Резекція повинна виконуватися в межах здорової тканини (рис. 5a). Подальше розсічення паренхіми проводиться гострим та тупим шляхом. На судини, що кровоточать, накладають затискачі-«москіти» та прошивають Z-подібним швом. Інколи, після звільнення артерії нирки та відновлення кровотоку, з місць прошивання відновлюється кровотеча, що вимагає накладання додаткових швів із захопленням більшої кількості паренхіми. При резекції пухлин більших розмірів часто доводиться розкривати порожнинну систему нирки. Після видалення резектованої ділянки обов'язково слід ретельно наглухо зашити розкриту порожнинну систему нирки неперервним швом або декількома близькими окремими швами (рис. 5b). Потім, після ушивання порожнинної системи нирки, дефект ниркової паренхіми зшивається декількома кетгутовими швами або швами на основі мікрофіламенту з обов'язковим ретельним співставленням країв (рис. 5c). Якщо дефект достатньо великий, співставлення країв паренхіми та їх ушивання часто призводять до прорізування швів крізь паренхіму та до підсилення кровотечі. У цих випадках дефект заповнюється гемостатичною губкою або фасціальним клаптем. У навколонирковий простір встановлюється дренаж.

Полюсна резекція нирки виконується у випадках локалізації пухлини в одному з полюсів нирки. Слід пам'ятати, що розріз паренхіми проводиться з відступом від видимого краю пухлини на декілька міліметрів.

Принципи ушивання порожнинної системи нирки, а також методики забезпечення гемостазу такі ж, як і при клиновидній резекції (рис. 6). Після ушивання порожнинної системи та наступного співставлення і ушивання країв паренхіми нирки можливе накладання декількох П-подібних швів для забезпечення надійності гемостазу та відновлення цілісності структури нирки.

Фронтальна резекція нирки була запропонована Ю.Г. Аляєвим 2001 р. та проводиться при невеликих пухлинах, розташованих в вентральній або дорзальній частині полюса нирки. Завдяки застосуванню цієї методики забезпечується збереження більшої частини функціональної паренхіми ураженої пухлиною нирки.

Якщо відбувається інтраопераційне розкриття порожнинної системи нирки, її цілісність відновлюється співставленням країв та їх ушиванням (рис. 7b). На рисунку 7c чорним кольором виділено ділянку резектованого полюса нирки разом із пухлиною в ньому. Якщо дефект паренхіми незначний, його ушивають звичайним співставленням країв. При значних розмірах дефекту застосовується гемостатична губка, що фіксується зверху останнього ряду швів.

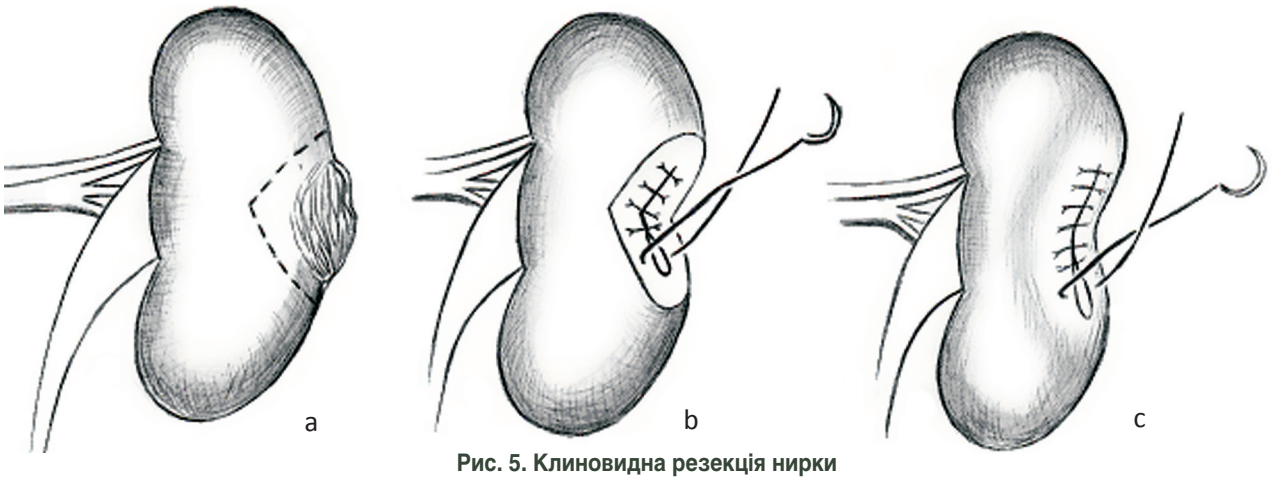


Рис. 5. Клиновидна резекція нирки

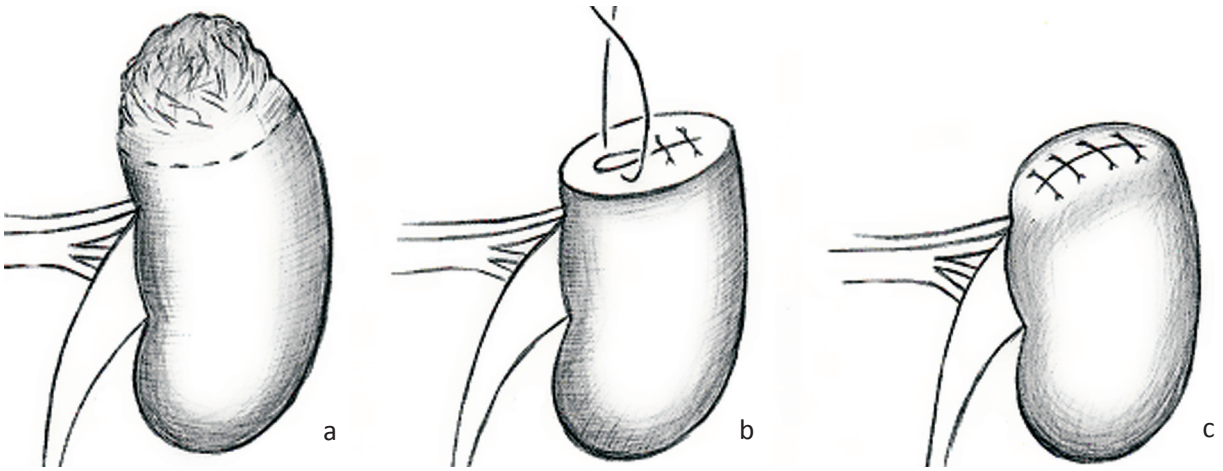


Рис 6. Полюсна резекція нирки

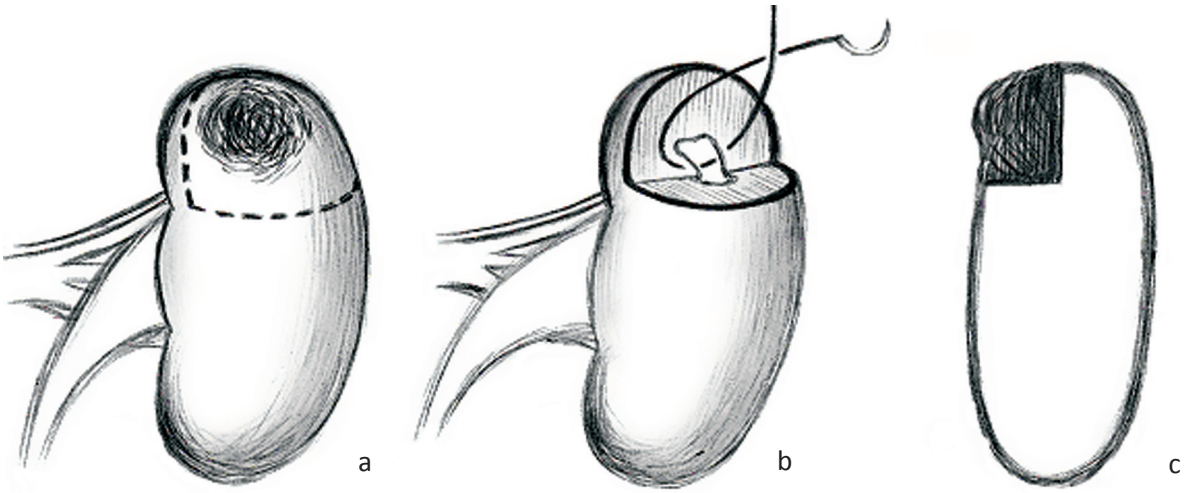


Рис. 7. Фронтальна резекція нирки (за Аляєвим Ю.Г.)

Гемінефректомія – резекція половини нирки. Ця операція іноді виконується при пухлинах значного розміру, розташованих в одному з полюсів нирки, за можливості зберегти анатомічну цілісність сечовивідних шляхів та функціональну здатність частини нирки, що не уражена пухлиною. У разі SRM іноді доцільно застосовувати гемінефректомію за несприятливої для більш ощадливої операції локалізації новоутворення.

Екстракорпоральна резекція нирки – резекція видаленої нирки з наступною її аутотрансплантацією, що також застосовується у деяких клініках для лікування SRM. Аутотрансплантація резектованої нирки здійснюється у здухвинну ямку (Novick A.C., 1992). Щоправда, попри вказані переваги, цей вид хірургічного лікування технічно набагато складніший, ніж класичні методики *in situ*, вимагає володіння хірургом технікою трансплантації нирки, потребує значно ширшого доступу або й декількох доступів, а сама операція триває набагато довше.

Показники виживаності після резекції нирки. За даними Ю.Г. Аляєва та співавт., у 2001 р. 5-річна виживаність після резекції нирки становила 96,2%; за даними J.J. Patard et al., у 2004 р. – 97,8%. S. Pahernik et al. (2006) після аналізу історій хвороб 715 пацієнтів, яким були проведені резекції нирок з приводу локалізованого НКР (середній розмір 3,0 см), констатували, що 5-річна виживаність становила 98,5%, 10-річна – 96,7%, місцевий рецидив виявлено лише у 3,3% пацієнтів.

J.C. Bernhard et al. у 2010 р. після узагальнення результатів власних спостережень за 809 пацієнтами та даних інших дослідників, сформулювали три незалежні прогностичні фактори рецидивування раку нирки після її резекції з приводу локалізованого НКР:

1 – розміри пухлини > 4 см;

2 – синхронна або асинхронна білатеральність пухлини;

3 – наявність позитивного хірургічного краю.

Автори підсумували, що за наявності одного або більше з вказаних факторів ризику пацієнти в післяопераційному періоді вимагають особливо уважного та тривалого динамічного спостереження.

Техніка виконання енуклеації (енуклеорезекції)

У разі коли пухлина нирки представлена невеликим вузлом, оточеним капсулою, можливе проведення її енуклеації. Після циркулярного розрізу паренхіми навколо пухлини тупим шляхом виконують вилущення новоутворення разом із капсулою з оточуючої паренхіми нирки. Ішемія всієї нирки зазвичай не проводиться, тимчасовий гемостаз ділянки енуклеації забезпечується

мануальним стисканням паренхіми. Дефект паренхіми ушивається окремими швами, іноді із застосуванням гемостатичної губки. Показаннями до проведення енуклеації пухлини нирки є малі розміри новоутворення, наявність пухлинної капсули, неможливість проведення резекції нирки з різних причин, наявність декількох пухлин в одній нирці, необхідність максимального збереження ниркової паренхіми у пацієнтів з ХНН.

Умовою успішного проведення енуклеації вважається наявність вираженої інтактної пухлинної псевдокапсули. M. Carini et al. (2006) після аналізу 20-річного досвіду енуклеацій пухлин нирок pT1a відзначили відсутність локального рецидивування в місцях енуклеацій, проте у трьох пацієнтів з-поміж 232 хворих після енуклеації спостерігалося виникнення пухлини в інших ділянках прооперованої нирки, що було зумовлено первинною мультифокальністю пухлини, а не недостатнім обсягом енуклеації. Ще у десяти осіб прогресія захворювання була також спричинена наявністю віддалених метастазів. У жодного із досліджуваних пацієнтів не виявлено локального рецидиву в місці енуклеації (enucleation bed). **Енуклеацію не слід проводити за наявності найменших ознак проростання пухлини крізь її капсулу в паренхіму нирки.**

Yoshihico Hirao у 2002 р. запропонована оригінальна методика енуклеації пухлини нирки, поєднаної з мікрохвильовою коагуляцією паренхіми. Після люмботомії нирка виділяється в заочеревинному просторі. Після цього *in situ* проводиться ультразвукове обстеження нирки з метою визначення взаємовідношення пухлини та порожнинної системи нирки, а також виявлення можливих мультифокальних новоутворень. Якщо під час дослідження встановлено, що існує безпосередній контакт між капсулою пухлини та порожнинною системою нирки, виконується резекція нирки. За наявності достатнього прошарку здорової паренхіми між порожнинною системою і капсулою пухлини та за відсутності мультифокальності виконується енуклеація новоутворення, ішемія нирки не проводиться. Уздовж умовної лінії, що оточує видимий край пухлини, з відступом 7-10 мм від краю пухлини виконується коагуляція мікрохвильовим коагулятором здорової паренхіми нирки поступальними рухами в глибину паренхіми нирки. Рекомендована коагуляція по окружності пухлини з інтервалами 8-10 мм між місцями коагуляції та з глибиною проникнення коагуляційної голки в паренхіму 15-20 мм (місця коагуляції зображено на рисунку 8 у вигляді крапок [•]). Саме така глибина проникнення в більшості випадків гарантує відсутність пенетрації порожнинної системи нирки коагуляційною голкою.

Після проведення кругової коагуляції по всьому контуру пухлина вилущується, а гемостаз забезпечується додатковою коагуляцією ділянок кровотеч; судини діаметром 2 мм і більше прошиваються. По завершенню енуклеації пухлини автори

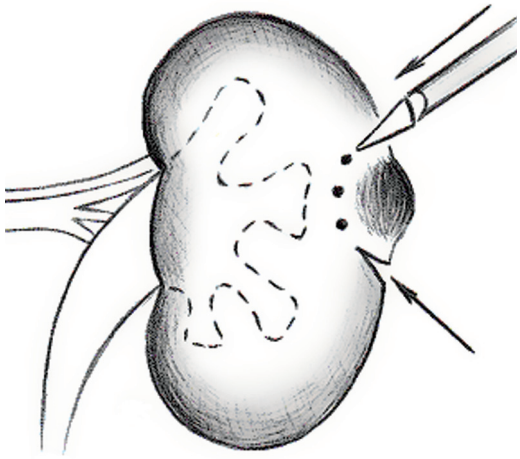


Рис. 8. Енуклеація пухлини нирки, поєднана з мікрохвильовою коагуляцією ниркової паренхіми за методикою Yoshihico Hirao (2002)

рекомендують вводити пацієнту довенно розчин індигокарміну для виявлення ділянок можливого просочування сечі із випадково розкритої порожнинної системи нирки.

Із застосуванням описаної методики Yoshihico Hirao et al. було проведено 61 оперативне втручання у 59 пацієнтів. Розміри пухлин коливались від 10 до 50 мм. Середня тривалість операції становила 160 ± 43 хв. Мінімальні кровотечі з паренхіми та виявлені за допомогою індигокармінової проби просочування сечі ліквідовували шляхом прошивання. Місце енуклеації покривали клейким фібрином, у випадках значних дефектів ниркової паренхіми вони заповнювались навколонирковою жировою клітковиною. У жодному із 61 випадку післяопераційні кровотечі з місця енуклеації не були зафіксовані, необхідності до конверсії у нефректомію або інші оперативні втручання не виникало, 5-річна загальна виживаність становила 87%.

За даними A. Lapini (2005), із 107 пацієнтів лише у двох (1,9%) спостерігалося рецидивування пухлини після її енуклеації: в одного пацієнта мав місце лише локальний рецидив, ще в одного – рецидив, поєднаний з віддаленим метастазуванням.

За даними M. Carini (2006), 5- та 10-річна канцерспецифічна виживаність серед 232 хворих після енуклеацій пухлин нирки pT1a із середнім розміром 2,8 см становила 96,7 та 94,7% відповідно, а 5- та 10-річна виживаність без прогресії (progression-free survival) – 96 та 94% відповідно. Загалом прогресія захворювання спостерігалась у 13 (5,6 %) осіб, причому у трьох із них розвинулися лише локальні рецидиви, зумовлені мультифокальністю пухлини. У жодному із випадків рецидивування пухлина не походила з місця енуклеації.

Після аналізу онкологічних результатів 332 енуклеацій та 143 радикальних нефректомій з приводу раку нирки T1N0M0 A. Minervini et al. у 2012 р. зазначали, що лише у трьох пацієнтів у групі енуклеації спостерігався локальний рецидив захворювання в оперованій нирці, причому поза

хірургічним краєм. У групі нефректомії 5- та 10-річна виживаність без прогресії відповідно становила 91,3 та 88,7%, а в групі енуклеації – 95,3 та 92,8%. У групі нефректомії 5- та 10-річна CSS дорівнювала відповідно 92,1 та 89,4%, а в групі енуклеації 5-річна CSS – 94,4%. У цілому прогресія захворювання спостерігалась у 26 (5,4%) хворих. Із них п'ять пацієнтів були живими на момент доповіді, а 21 (4,4%) – помер з причини прогресії метастатичних уражень; 56 (11,8%) осіб померло внаслідок інших захворювань.

Отже, онкологічні показники у досліджуваних групах були подібними, щоправда, для виконання енуклеації слід проводити ретельну селекцію пацієнтів, у яких можливе безпечне та повне видалення пухлини.

Резекція нирки та енуклеація новоутворення при SRM демонструють високі показники виживаності: 5-річна CSS після резекції становить 91,6%, а після енуклеації – 88,6% (Morgan W.R. et al., 1990).

Проте слід зазначити, що енуклеація поки що не рекомендована EAU для широкого застосування в лікуванні SRM. Суттєвим її недоліком вважається сумнівна радикальність через імовірність проростання пухлиною капсули та, як наслідок, неповне видалення пухлини.

Висновки

1. SRM демонструють високий ступінь злоякісності, що у пухлин з відсутністю динаміки росту становить 83%, а у пухлин, які ростуть – 89%. Відсутність динаміки росту не є ознакою доброякісності SRM, а більшість виявлених SRM слід сприймати як потенційно злоякісні.

2. Методом вибору у лікуванні SRM у пацієнтів із задовільним загальносоматичним статусом та значною очікуваною тривалістю життя є органозберігаюче втручання на нирці за технічної можливості його проведення.

3. Хірургічне лікування необхідно проводити без попередніх прицільних біопсій, оскільки їх об'єктивність є недостатньою.

4. Активне спостереження слід застосовувати у пацієнтів із SRM і тяжкою супутньою патологією та/або низькою очікуваною тривалістю життя. Методами вибору у лікуванні цієї когорти хворих є кріоабляція або РЧА пухлин.

Література

1. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Резекция почки при раке. – М.: Медицина, 2001. – 224с.
2. Баныра О.Б., Шуляк А.В. Блокада ангиогенеза в лечении рака почки: механизмы, особенности и перспективы // Экспериментальная и клиническая урология.– 2011.– Т.1 – С. 59 – 68.
3. Возіанов О.Ф., Романенко А.М., Клименко І.О. Онкоурологія сьогодні: досягнення, проблеми, перспективи // Онкологія. – 2006. – Т. 8. – № 2. – С. 153–157.
4. Клиническая онкоурология / Под ред. проф. Б.П. Матвеева. – М.: Издательский дом «АБВ-пресс», 2011. – 934 с.
5. Переверзев А.С. Хирургия опухолей почек и верхних мочевых путей. – Х., 1997. – С. 245-305.
6. Строй О.О., Банира О.Б., Дійчук Ю.П. та співавт. Малі ниркові новоутвори: сучасний погляд на проблему // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2011. – № 4. – С. 84-90.
7. Antonelli A., Arrighi N., Corti S. et al. Role of ischemia during elective partial nephrectomy on renal function after long term follow-up: Analysis on 354 patients cohort // Eur Urol, 2012; 11; e251.
8. Bernhard J.C., Pantuck A.J., Wallerand H. et al. Predictive Factors for Ipsilateral Recurrence After Nephron-sparing Surgery in Renal Cell Carcinoma. // Eur Urol, 2010.
9. Breen D.J., Abbas A., Shepherd B. et al. Percutaneous cryoablation of renal tumours: outcome analysis of 139 tumours in 118 patients // Eur Urol Suppl 2012; 11; e1111.
10. Crispen P.L., Viterbo R., Boorjian S.A., Greenberg R.E., Chen D.Y., Uzzo R.G.. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance // Cancer. – 2009. – Vol.115(13). – P. 2844-2852.
11. Derweesh I.H., Novick A.C. Mechanisms of renal ischaemic injury and their clinical impact // BJU Int, 2005; 95: 948-50.
12. Evans M.D., Cooke M.S. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids // Bioessays, 2004 May; 26(5): 533-42.
13. Ficarra V., Novara G., Secco S. et al. Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (PADUA) Classification of Renal Tumours in Patients who are Candidates for Nephron-Sparing Surgery // Eur Urol, 2009; 56: 786-793.
14. Jewett M.A.S., Mattar K., Basiuk J., et al. Active Surveillance of Small Renal Masses: progression Patterns of Early Stage Kidney Cancer // European Urology. – 2011. – Vol.60. – P. 39 – 44.
15. Joniau S., Vandercruysse F., Meert T. et al. 7-year experience with radiofrequency ablation for small renal masses: Oncologic and functional outcomes. Eur Urol Suppl 2012;11;e1121.
16. Hirao Y., Fujimoto K., Yoshii M. et al. Non-ischemic Nephron-sparing Surgery for Small Renal Cell Carcinoma: Complete Tumor Enucleation Using a Microwave Tissue Coagulator. Jpn. // J. Clin. Oncol, 2002) 32 (3): 95-102. doi: 10.1093/jjco/hyf023.
17. Kunkle D.A., Crispen P.L., Chen D.Y. et al.. Enhancing renal masses with zero net growth during active surveillance // J Urol. – 2007– Vol.177(3). – P. 849-853; discussion. – P.853-844.
18. Kutikov A., Uzzo R.G. The R.E.N.A.L. nephrometry score : a comprehencive standartized system for quantitating renal tumor size, localization and depth // J Urol, 2009 Sept.; 182(3): 844-53.
19. Lapini A., Serni S., Minervini A. et al.. Progression and long-term survival after simple enucleation for the elective treatment of renal cell carcinoma: experience in 107 patients // J Urol 2005; 174(1): 57-60; discussion 60.
20. Lennon S.V., Martin S.J., Cotter T.G. Dose-dependent induction of apoptosis in human tumour cell lines by widely diverging stimuli // Cell Prolif., 1991; 24 (2): 203-14.
21. Leveridge M.J., Finelli A., Kachura J.R. et al. Outcomes of Small Renal Mass Needle Core Biopsy, Nondiagnostic Percutaneous Biopsy, and the Role of Repeat Biopsy // European Urology, 2011; 60(3): e19-e28.
22. Mattar K., Basiuk J., Finelli A. et al. Active surveillance of small renal masses: a prospective multi-centre canadian trial // European Urology Supplements. – 2009. – Vol.7(3). – P.309.
23. Minervini A., Serni S., Vittori G. et al. Simple enucleation versus radical nephrectomy in the treatment of pT1a and pT1b renal cell carcinoma // Eur Urol Suppl, 2012; 11; e248.
24. Muramaki M., Miyake H., Furukawa J. et al. Prognostic factors influencing post-operative development of chronic kidney disease after partial nephrectomy in patients with small renal tumors // Eur Urol Suppl, 2012; 11; e254
25. Naito S., Yamamoto N., Takayama T. et al. Prognosis of Japanese Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients in the Cytokine Era: A Cooperative Group Report of 1463 Patients // Eur Urol. – 2010. – V. 57. – P. 317 – 326.
26. Novick A.C., Streem S.B. Surgery of the kidney. In Campbell's Urology, 6th edition. Edited by Patrick C., Walsh P.C. et al. USA: W.B.Saunders company, 1992, v3, P.2413-500.
27. Novick A.C., Streem S.B. Surgery of the kidney. In Walsh P.C., Retic A.B., Vaughan E.D., Wein A.J. (eds) Campbell's Urology, 7th edition: 3008, Saunders, Phil., 1998.
28. O'Malley R.L., Berger A.D., Kanofsky J.A. et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses // BJU Int, 2007 Feb; 99(2): 395-8.
29. Pahernik S., Roos F., Hampel C. et al. Nephron-sparing surgery in renal cell carcinoma with normal contralateral kidney: 25 years of experience // J Urol 2006; 175 (6): 2027-31.
30. Patard J.J., Shvarts O., Lam J.S. et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience // J Urol, 2004 Jun; 171(6Pt1): 2181-5.
31. Patel N.S., Cranston D.W., Ahktar Z. et al. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncologic efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy // Eur Urol Suppl, 2012; 11; e1118.
32. Porpiglia F., Renard J., Billia M. et al. Is Renal Warm Ischemia over 30 Minutes during Laparoscopic Partial Nephrectomy Possible? One-Year Results of a Prospective Study // Eur Urol, 2007; Vol. 52, issue 4: 939-1280
33. Porpiglia F. Pure clamp-less LPN: the way to get zero ischemia EUT Congress News. – 27th Annual Congress of the European Association of Urology, Third Edition, 2012 a.: 11.
34. Porpiglia F., Fiori C., Bertolo R. et al. Renal damage after laparoscopic partial nephrectomy in patients with normal contralateral kidney: Results after four year scintigraphic follow-up // Eur Urol Suppl, 2012 b; 11; e252.
35. Rini B., Small E. Biology and Clinical Development of Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – V. 23. – № 5. – P. 1028 – 1043.
36. Rocca Rosetti S. Impact of acute ischemia on human kidney. In: Margerger M, Dreikorn K, editors. Renal preservation. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983, p. 21-37.
37. Russo P., Jang T.L., Pettus J.A., et al.. Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989 to 2004 // Cancer. – 2008. – Vol.113. – P. 84-96.
38. Saito H., Matsuda T., Tanabe K. Surgical and oncological outcomes of laparoscopic partial nephrectomy: A Japanese multi-institutional study of 1,375 patients // Eur Urol Suppl, 2012; 11; e139.
39. Schirmer H, Taft J, Scott W. Renal metabolism after occlusion of the renal artery and after occlusion of the renal artery and vein. // J Urol., 1966; 96: 136-139.
40. Stakhovskyi O., Chung H., Fernandes K.A., et al. The role for needle biopsy in treatment decision making for T1a renal tumors: The Toronto experience // Eur Urol Suppl, 2012; 11; e929.
41. Ukimura O., Nakamoto M., Abreu A.L.C. et al. 3D reconstruction of renovascular-tumor anatomy to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy // Eur Urol Suppl, 2012; 11; e250.
42. Uzzo R.G., Novick A.C. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes // J Urol., 2001; 166(1): 6-18.
43. Van Poppel H., Joniau S. How important are surgical margins in nephron-sparing surgery // Eur Urol Suppl, 2007; 6: 533-539.
44. Volpe A., Panzarella T., Rendon R.A. et al.. The natural history of incidentally detected small renal masses // Cancer. – 2004. – Vol.100(4). – P. 738-745.
45. Volpe A., Mattar K., Finelli A. et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience // J Urol. – 2008. – Vol.180(6). – P. 2333-2337.

Роль антиспермальних антитіл у патогенезі імунозалежного чоловічого неплідця

А.М. Гаврилюк, к.б.н., доцент кафедри клінічної імунології та алергології
В.В. Чоп'як, д.мед.н., професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології
А.Й. Наконечний, д.мед.н., професор кафедри дитячої хірургії та травматології
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
М. Курпіш, професор, завідувач відділу імунобіології репродукції та стовбурових клітин
М. Камєнічна, старший науковий співробітник
Інститут генетики людини Польської академії наук, м. Познань, Польща

Родинне неплідця стає дедалі гострішою проблемою сьогодення. Значну частку в його структурі займає так званий чоловічий фактор. У свою чергу, чоловіче неплідця дедалі частіше розвивається за імунозалежним механізмом і грунтується в основному на різного роду порушеннях набутого імунітету. Загальновідомо, що основними продуктами реалізації гуморальної ланки набутого імунітету щодо спермальних антигенів є антиспермальні антитіла (АСА). Проте оцінка ризику імунозалежного неплідця тільки за фактом наявності АСА є поверхневою. АСА – не лише кінцевий продукт імунопатологічної реакції, але й тригер запуску інших імунологічних, не менш небезпечних для фертильності механізмів. Саме ці дані та їх аналіз представлені у цій статті.

Згідно з різними точками зору на патогенез чоловічого імунозалежного неплідця, виділяють наступні гіпотетичні механізми його формування:

- пошкодження гематогістологічного бар'єра кров-яєчко;
- порушення механізмів активної толерантності до сперматозоїдів;
- функціональна недостатність природженого імунітету у чоловіка;
- особливості продукції, структури та функцій АСА;
- природа антигенних спермальних епітопів.

Перелічені причини можуть стати основою для автоімунної реакції, яка буде розвиватися проти інтегральних антигенів сперматозоїдів або їхніх поверхневих антигенів [22, 36].

Пошкодження гематогістологічного бар'єра кров-яєчко

Анатомічний бар'єр кров-яєчко відділяє систему диференціювання гамет від кровоносної системи, яка містить імунокомпетентні клітини. Зауважимо, що особлива загроза ініціації імунної відповіді проти сперматозоїдів виникає при пошкодженні бар'єра кров-яєчко внаслідок травми, вивиху яєчка, підвищеної рухомості яєчка, крипторхізму, змінених умов кровообігу (наприклад при варикозно розширених венах калитки), вродженої агенезії сім'явивідних протоків [40].

Анатомічний бар'єр не є повністю щільним, бо не «відгороджує» наступні рівні чоловічої статевої системи, наприклад придаток, у якому фізіологічно присутні лімфоцити [15].

Порушення механізмів активної толерантності до сперматозоїдів

У період статевого дозрівання хлопчика (11-13 років) на його статевих клітинах з'являються диференційовані антигени. Після цього перед організмом постає проблема забезпечення охорони гамет від відповіді з боку власного імунітету. Цей феномен називається імунологічною толерантністю. Її в свою чергу забезпечують два серйозних фактори – пасивний та активний. Секвестрація, або анатомічне відгородження від імунного нагляду за допомогою слизових оболонок сперматогенних канальців – це пасивний фактор. Активним фактором вважається особливий тип імунорегуляції в чоловічому організмі (клітини Сертолі та сім'яна рідина). В активній імунорегуляції домінуючу роль відіграють клітини Сертолі. Взаємодіючи зі статевими клітинами, що перебувають в стадії диференціації, вони виконують щодо них живильну роль та є важливим елементом сперматогенного гомеостазу. Тільки 20% сперматогоній залишає адлюмінальну частину гематотестикулярного бар'єра, а решта клітин підлягає апоптозу та резорбції. Клітини Сертолі виділяють імуносупресивні фактори, які мають здатність гальмувати проліферацію лімфоцитів та індукують апоптоз в активованих лімфоцитах завдяки присутності на своїх мембранах лігандів для білка Apo-1/Fas (CD95). Сім'яна рідина, що створює мікросередовище для диференційованих гамет, є розчином,

який містить цілу гаму активних біологічних факторів з імуномодулюючими та імуносупресивними щодо запуску імунної відповіді функціями. Потрібно також підкреслити значення місцевого імуносупресивного впливу стероїдних гормонів, синтезованих в гонадах, особливо тестостерону. Важливою є також функція клітин Лейдіга. Щільно прилипаючи до моноядерних лейкоцитів, які проникли до тканини, клітини Лейдіга гальмують презентацію антигену і, відповідно, запуск імунної відповіді. Ця багатофакторна система активної імунологічної регуляції свідчить в тому числі і про те, що вже згадуваний анатомічний бар'єр не здатен повністю захистити антигени чоловічої статевої системи від можливої імунної агресії [4, 15].

Функціональна недостатність природженого імунітету у чоловіків

У 90-х роках минулого століття в клінічній імунології розпочався справжній ренесанс вивчення природженого (неспецифічного) імунітету. Учені повернулися до дослідження запального процесу, але вже на вищому рівні, спираючись на сучасні знання. В імуноандрології більшу увагу почали звертати на лейкоцитоспермію. Таким чином, було з'ясовано, що, по-перше, вона може свідчити про наявність бактерій, вірусів та інших патогенів, а по-друге, присутність лейкоцитів може бути пов'язана зі слабкою рухливістю та дисфункцією сперматозоїдів [5, 6]. Доведено, що підвищений рівень нейтрофільної еластази в спермі (PMN-elastase) негативно впливає на плідність чоловіка [9]. У ході досліджень виникло запитання: чому сім'яна рідина від здорових (нормоспермічних), а не від азооспермічних чоловіків проявляє імуносупресивні властивості [34]? У лейкоцитах, що містяться в еякуляті пацієнтів з так званим неплідям імунного генезу, визначали цитокіни з групи хемокінів. Зокрема, досліджували наявність у спермі фактора інгібіції міграції лейкоцитів. Так, було виявлено статистично достовірну кореляцію між показником інгібіції міграції лейкоцитів та неплідям, особливо у пацієнтів з АСА. Результати показали, що як клітинний (cell-mediated immunity), так і гуморальний імунітет (антитіла) є активованим у пацієнтів з астенозооспермією та неплідям [12, 13].

У центрі уваги спеціалістів опинилося вивчення важливих регуляторних молекул – цитокінів. При цьому в імуноандрології сформувався новий дослідницький напрямок визначення рівня цитокінів як у сироватці крові, так і в інших біологічних рідинах. Наприклад, рівень цитокіну інтерлейкін (IL) 2 в сім'яній рідині виявився підвищеним у групі неплідних чоловіків, але цей показник не корелював з більшістю параметрів спермограми, навіть із кількістю лейкоцитів в еякуляті. Проте і досі вважається, що рівень IL-2 можна використовувати як потенційний маркер чоловічого неплідя [27].

Інтерферон гамма (IFN-γ), який продукують активовані Т-лімфоцити та натуральні кілери, чинить токсичну дію на функції сперматозоїдів та відіграє важливу роль у патогенезі чоловічого неплідя. Однак до цього часу також не виявлено кореляції рівня цього цитокіну з параметрами спермограми та кількістю лейкоцитів в еякуляті [28].

Дослідники спробували зрозуміти, чи існує зв'язок між імуносупресивною активністю цитокінів у сім'яній рідині та присутністю в ній АСА. Як модель використовували Т-лімфоцити, які інкубували *in vitro* із сім'яною рідиною. У результаті не було виявлено кореляції між наявністю імунної відповіді проти сперматозоїдів та лімфоцитосупресивною активністю сім'яної рідини. Таким чином, припустили, що інгібіція Т-лімфоцитів сім'яною плазмою є багатофакторною [18].

Сперматозоїди від плідних чоловіків і пацієнтів з оліго-терато-астенозооспермією чи неплідям здатні продукувати IL-1. Доведено, що сперматозоїди від обох досліджуваних груп продукують IL-1 в однаковій кількості (досліджували супернатанти та лізати), однак сім'яна рідина від плідних чоловіків має вищу активність щодо інгібіції проліферації лімфоцитів в інкубації *in vitro* в порівнянні із сім'яною рідиною чоловіків із вищезгаданими порушеннями. Це доводить, що IL-1 не лише гальмує проліферацію лімфоцитів, але й здійснює мультифакторний вплив на місцевий імунний статус статевої системи чоловіка

Цитокіни і фактори в сім'яній рідині, що гальмують активність мітогенів *in vitro*, є важливими у фізіології та патофізіології порушень функцій сперматозоїдів і впливають на їхню здатність запліднювати [17].

На основі досліджень продукції цитокінів у сім'яній рідині отримано наступні висновки:

- IL-4 фактично не продукується;
- рівні розчинного рецептора до IL-2 в сім'яній рідині були подібними у плідних і неплідних чоловіків;
- рівень IL-6 в сім'яній рідині у неплідних пацієнтів був підвищеним.

Цікаво, що рівень IL-6 позитивно корелював з кількістю лейкоцитів у спермі і негативно – з кількістю сперматозоїдів в еякуляті [29]. Не виявлено також зв'язку між рівнем IL-8 і змінами в параметрах спермограми [20].

Результати численних досліджень щодо вивчення ролі цитокінів у регуляції стероїдо- та сперматогенезу в яєчках за різних умов (фізіологічних і патофізіологічних) свідчили, що вони діють в основному як ростові фактори та фактори диференціації клітин. Плановані клінічні дослідження повинні допомогти в промоції цитокінів як ліків майбутнього для терапії чоловічого неплідя [16].

Продукція АСА є найпершим наслідком запального процесу в організмі чоловіка, що перебуває під впливом цитокінової регуляції. Підвищені рівні цитокінів IFN-γ, фактора некрозу пухлини

α (TNF-α), IL-12, IL-6 вказують, що запальний процес має гострий характер, проте їх концентрації залишаються високими і при хронічному (системному) запаленні. Доведено, що поява TNF-α, IL-12, IL-6 асоціюється із запальним станом у чоловічій статевій системі, оксидативним стресом та апоптозом. Цитокін IFN-γ негативно позначається на якості сперматозоїдів [22]. Згідно з літературними даними, практично всі аспекти впливу негативних факторів на чоловічу статеву систему поєднані з патологією регуляторних систем, порушеннями про- та антиоксидантного статусу сім'яної рідини та сперматозоїдів, гормонального, метаболічного та цитокінового профілю еякуляту, а також функціональної активності молекулярних маркерів фертильності [35]. Стаціонарний стан репродуктивної вісі детермінований також балансом систем кіспептин/гонадотропін-інгібуючий гормон, який підлягає множинним змінам під впливом ендогенних та екзогенних факторів, серед яких на першому місці знаходяться шкідливі чинники навколишнього середовища – стреси, хімічні забруднення тощо [1].

Ряд авторів проводили класичну оцінку запального стану в статевій системі чоловіка за допомогою дослідження системи комплементу. Виявилося, що АСА, зв'язані зі сперматозоїдами, активують комплемент (за класичним шляхом), що спричиняє ефект знищення сперматозоїдів мембраноатакуючим комплексом (МАК 5b-9). У сироватці крові неплідних чоловіків визначали фіксовані на сперматозоїдах АСА класу IgG, компоненти комплементу C3d та C5b-9 і дійшли висновку, що рівень перелічених показників пов'язаний із цитотоксичною активністю антитіл, залежних від комплементу [10]. Патогенез викликаного АСА неплідця у жінок частково грунтується на посередництві системи комплементу в активації нейтрофілів, внаслідок чого «на території» жіночої статевої системи пошкоджуються сперматозоїди [11]. Окрім того, вивчали зв'язок між імунологічними параметрами сім'яної рідини та чоловічим неплідям і довели, що рівні таких факторів природженого імунітету, як лізоцим, C3c, α_1-антитрипсин і β_2-мікроглобулін, були статистично достовірно підвищеними у 14% неплідних чоловіків [37].

Особливості продукції, структури та функцій антиспермальних антитіл

Утворення АСА є ілюстрацією до кінця не розгаданого імунологічного феномена. У деяких осіб чоловічої статі з незрозумілих причин запускається імунна відповідь проти власних сперматозоїдів. Вона рідко є специфічною тільки до антигенів сперматозоїдів, водночас доказів її поліорганної специфічності недостатньо. Часто АСА виникають без конкретної причини. Доведено, що вони можуть синтезуватися на різних рівнях імунної відповіді як місцево, так і системно. Синтезовані системно антитіла із сироватки крові можуть потрапляти до сім'яної рідини і фіксуватися на поверхні сперматозоїда, що утруднює контакт з яйцеклітиною. Але активна відповідь за гуморальним типом може відбуватися місцево, у сім'яній рідині, й антитіла типу IgA не проникають у кровообіг. Зрозуміло, що виявлення АСА повинно стосуватися як фіксованих антитіл на поверхні сперматозоїда, так і вільних антитіл у сироватці крові та сім'яній рідині [40].

У ході досліджень виникла низка принципових запитань: чи АСА є унікальними, чи утворюються проти так званих спільних для різних клітин антигенних детермінант? До яких саме антигенних епітопів вони продукуються? З якими зв'язуються?

Відповідно до реактивності щодо антигенних епітопів виділяють наступні види АСА:

- циркулюючі природні, або натуральні антиспермальні автоантитіла;
- АСА періоду статевого дозрівання у хлопців;
- АСА у жінок;
- АСА у дорослих чоловіків;
- АСА, реагуючі з вуглеводними групами з різним ступенем молекулярної ідентичності (явище молекулярної мімікрії) [22].

Циркулюючі природні, або натуральні антиспермальні автоантитіла

У 1995-1996 рр. вийшли у світ дві праці R. Paradisi et al. [27, 28]. Ці дослідники застосували метод імуноблотингу типу Western і двонаправлений електрофорез сироваток, багатих на антитіла, як від плідних, так і від неплідних чоловіків і виявили білкові фракції, які позитивно реагували зі сперматозоїдами від плідних чоловіків. Такі антитіла назвали натуральними. Згідно з базовим визначенням, натуральні антитіла з'являються в осіб, сенсибілізованих раніше до конкретного антигену. Вони належать до класу IgM, значно рідше – до класу IgG чи IgA і синтезуються однією із субпопуляцій В-лімфоцитів. Здебільшого вони реагують з бактеріями. Ймовірно, природні, або натуральні, антитіла відіграють певну роль у зв'язуванні, процесінгу та презентації антигенів за участю В-лімфоцитів, системи комплементу, рецептора Fc та задіяні у процесах імунорегуляції на рівні антиідіотипічної імунної відповіді. Зрозуміло, що так звані публічні антигенні епітопи можуть маскувати специфічну відповідь АСА у період статевого дозрівання, поки на сперматозоїдах не виявляться специфічні антигени. Щоб якось відрізняти натуральні та патологічні АСА, було запропоновано поділити їх на три групи:

1. Виключно натуральні, присутні у плідних осіб.

2. Патологічні, виявляють тільки у неплідних чоловіків (утворені внаслідок патологічної реакції).

3. Антитіла зі спільними властивостями – можуть реагувати зі сперматозоїдами, а також розпізнавати антигени, представлені і на інших клітинах, наприклад на лімфоцитах чи еритроцитах (на них теж є антиген, подібний до CD52).

CD52 – це глікопротеїн, присутній на клітинах чоловічої статевої системи. Він може стимулювати агрегацію сперматозоїдів і спричиняти залежну від комплементу їх іммобілізацію. Доведено, що рівень натуральних антитіл змінюється в онтогенезі і не залежить від авто- та ізоімунних реакцій проти сперматозоїдів у дорослих осіб. Найвищим рівень натуральних антитіл відмічається в період статевого дозрівання, досягає піку після 40 років, а в старшому віці знижується [22].

Антиспермальні антитіла періоду статевого дозрівання у хлопців

Найчастіше АСА виробляються у період перед статевим дозріванням у хлопців, які мають аномалії розвитку яєчок і були проліковані хірургічним методом (наприклад орхідопексія при крипторхізмі). Існують також літературні дані щодо наявності натуральних АСА в сироватці крові здорових хлопців перед статевим дозріванням. Щоб виявити, чи ці антитіла в майбутньому погіршать якість сперми, потрібно провести певні дослідження. У клінічній практиці використовують п'ять тестів для визначення АСА: ІВТ-тест, безпосередній та посередній, MAR-тест, імуноферментний тест, проточну цитометрію, імуноблотінг типу Western [8]. ІВТ-тест відомий як тест із використанням полімерних кульок, навантажених антитілами до АСА. Цей метод виявився найбільш відповідним для визначення АСА, циркулюючих в біологічних рідинах (сироватці, сім'яній рідині, шийковому слизі) і фіксованих на поверхні сперматозоїда [39]. Пропонується також перед застосуванням ІВТ-тесту пацієнтам з підозрою на імунозалежне неплідля проводити реакції з вкритими антиглобуліновими антитілами латексними кульками (MAR-тест) як вступний скринінговий тест [33].

Антиспермальні антитіла у жінок

У 80-х роках минулого століття у жінок із загального пулу АСА вперше виділено так звані антиспермальні антитіла, скеровані проти одного партнера. Однак було доведено, що утворення АСА найчастіше є наслідком імунної відповіді проти антигенних детермінант сперматозоїдів, спільних для різних чоловіків, що також може спровокувати тривале неплідля. У результаті виконаних досліджень виявилося, що механізм жіночої імунозалежної відповіді на антигени сперматозоїдів принципово відрізняється від автоімунної відповіді у чоловіків. АСА проти сперматозоїдів утворюються переважно в шийковому слизі, хоча можуть виявлятися і в сироватці. У жінок АСА можуть продукуватися не тільки проти спільних антигенних вуглеводних структур на сперматозоїдах, а й проти індивідуальних білкових ізоформ. Також вони можуть реагувати з іншими антигенами в організмі жінки згідно з теорією молекулярної подібності. У жінок спермальні антигени вуглеводного складу на противагу глікопротеїновим не викликають імунної відповіді. Досліджено обидва види вуглеводних груп, з'єднаних з білками через N- та O-кінці, характерні для mrt-CD52 (mrt – male reproductive tract, чоловічий репродуктивний тракт). Їх гліколізовані молекули CD52 повинні захищати сперматозоїди від автоаглютинації та адгеренції до прилягаючих тканин. Оскільки часто жіноча статева система інфікована патогенними мікроорганізмами, такий захист від автоаглютинації можна пояснити як еволюційно сформований механізм, який забезпечує непошкоджений транспорт сперматозоїдів. Однак невідомо, в який спосіб mrt-CD52 індукує продукцію АСА в жіночій статевій системі. Вуглеводні структури з N-кінцевими зв'язками у жінок слабо розпізнаються імунною системою. Комплекси сперматозоїд-іммобілізуюче антитіло утворюються відносно рідко. Зате ця група факторів може зміцнити місцеву імунну відповідь у жінок. АСА у жінок належать до змішаної групи натуральних і патологічних антитіл. Також у жінок можуть виявлятися АСА, перехресно реагуючі з антигенами щитоподібної залози та інших органів. Вони можуть бути причиною неуспіху процедури екстракорпорального запліднення або призводити до виникнення синдрому полікістозу яєчників і синдрому передчасного згасання яєчників у жінок [22].

Антиспермальні антитіла у дорослих чоловіків

У чоловіків АСА найчастіше виявляють на поверхні сперматозоїдів (зв'язані антитіла), а також у сім'яній рідині та сироватці периферичної крові (вільні антитіла). АСА послаблюють здатність сперматозоїдів до запліднення на різних етапах цього процесу. Вони негативно впливають на виживання та рухливість сперматозоїдів, їх пенетрацію через шийковий слиз, взаємодію сперматозоїд-яйцеклітина та ранні етапи розвитку зародка. Під терміном «антиспермальне антитіло» мається на увазі, що це є не один білок, а різні, що належать до IgA, IgG, IgM. Ці класи імуноглобулінів відрізняються між собою за молекулярною масою і кількістю ділянок для зв'язування антигену. Деякі з них взаємодіють із системою комплементу. У прогнозуванні неплідля мають значення клас імуноглобуліну, його реактивність щодо різних антигенів, авідність, кінетика та рівень. Важливим є також походження імуноглобуліну (системне/місцеве). Синтезовані місцево АСА мають більш суттєве значення в порівнянні з виявленими у сироватці, за винятком антитіл, які проникають до маткових труб або фолікулярної рідини та безпосередньо впливають на процес запліднення і розвиток зародка. Вважається, що термін «антиспермальне антитіло» більш коректно вживати стосовно тих антитіл, які реагують на ключові в процесі запліднення антигени. Сьогодні найкраще вивчені такі спермальні антигени, як PH-20 (антиген, що знаходиться позаду голівки сперматозоїда), SP-10 (спермальний білковий антиген), HAS-63 (людський спермальний антиген), FA-1 (антиген запліднення 1), FA-2

(антиген запліднення 2), CS-1(сигнальний розділюючий антиген), SAGA-1 (спермаглютинуючий антиген 1) [19].

Найбільш відомими причинами синтезу АСА у чоловіків є:

- відміна імунологічної толерантності щодо сперматозоїдів (зменшення кількості чи зниження активності Т-регуляторно-супресорних лімфоцитів у чоловічій статевій системі або відсутність у сім'яній рідині розчинних факторів, що активують ці клітини);
- зміни в антигенному складі сперми, що призводять до інгібіції супресії імунної відповіді;
- розрив гематотестикулярного бар'єру внаслідок фізичної (біопсія яєчка, операція з приводу пахвинної кили, пухлини) чи хімічної травми, що зумовлює масивне вивільнення автоантигенів в циркуляторне русло;
- оральна чи анальна експозиція спермальних антигенів до слизових оболонок;
- вазектомія (протизаплідна маніпуляція, що полягає у перев'язуванні сім'явивідних проток);
- агенезія (відсутність сім'явивідних проток від народження);
- перенесені інфекції сечостатевої системи, пов'язані із синтезом АСА або з факторами ризику розвитку автоімунної реакції;
- анатомічні вади яєчок (крипторхізм або вивих яєчка);
- муковісцидоз у чоловіка (неправильна структура придатка зі сліпо закінченою сім'явиносною протокою призводить до обструктивної азооспермії);
- синдром Клайнфельтера, який характеризується неправильним набором статевих хромосом 47XXY. У чоловіків із цим синдромом формуються малі яєчка та розвивається гіалінізація сім'явиносних проток. Таким чином, вони завжди неплідні внаслідок азооспермії, оскільки в дитинстві прекурсорні клітини дегенерують;
- варикоцеле (пошкодження сім'яутворюючих канальців) [19].

Антиспермальні антитіла, реагуючі з вуглеводними групами з різним ступенем молекулярної ідентичності (явище молекулярної мімікрії)

Tung ще 1975 р. довів, що АСА, синтезовані в організмі людини, перехресно реагують з бактеріями. Дослідженнями із застосуванням моноклональних антитіл підтверджено, що така реакція може відбуватися з грампозитивними стафілококами та стрептококами, коринебактеріями та грамнегативними бактеріями. Завдяки цьому підтвердилася гіпотеза, що інфекції як у чоловіків, так і у жінок можуть індукувати продукцію АСА. Виявилося, що застосовування неспецифічних бактеріальних вакцин (лізатів бактеріальних стінок) у хлопців перед статевим дозріванням для запобігання інфекцій верхніх дихальних шляхів може відігравати певну роль в індукції у них неплідця у дорослому віці [21].

У літературі є дані про перехресні реакції (як у чоловіків, так і у жінок) між АСА та мікроорганізмами *Listeria monocytogenes, Chlamydia trachomatis, Litomosoides sigmodontis, Helicobacter pylori, Salmonella typhi, Staphylococcus aureus, Straptococcus viridans, Escherichia coli* [24]. З'явилася гіпотеза, що у жінок існує тенденція швидше до реакції проти «спільних», наприклад з мікроорганізмами, антигенних епітопів, а у чоловіків легше розвивається реакція проти спермально специфічних антигенних епітопів. У цьому є певна логіка, бо сперматозоїди – це клітини, що властиві тільки чоловікам. Гуморальний тип відповіді у чоловіків (проти сперматозоїдів) розвивається швидко, також у них з'являється більша кількість антитіл з вищою специфічністю до спермальних антигенів (так зване афінітивне дозрівання). Підсумовуючи сказане, можна зробити висновки, що, по-перше, продукція АСА проти вуглеводних епітопів сперматозоїдів у більшості випадків індукується так званими натуральними антитілами; по-друге, специфічність АСА, ймовірно, залежить від статі; по-третє, для періоду статевого дозрівання хлопчиків характерним є синтез АСА. Однак ці висновки вимагають подальших досліджень.

Ідентифікація антигенів сперматозоїдів викликала зацікавлення імунологів у зв'язку з їх участю в акросомальній реакції [30, 32]. Для підтвердження автоімунного генезу неплідця провели експериментальні дослідження на тваринах і показали, що імунізація зависсю автологічних клітин, ізольованих з яєчок, у експериментальних тварин викликала автоімунне запалення яєчок та початок імунопатологічної реакції, що в результаті закінчилося їх двохстороннім пошкодженням [31].

Здатність міцно зв'язуватися з антигенами на сперматозоїдах використали при упровадженні в клінічну практику імунологів та андрологів моноклональних антитіл, специфічних до окремих антигенних епітопів. У результаті досліджень, які проводилися ще від 1989 р., доведено, що 30 різних моноклональних антитіл (їх отримували, застосовуючи для імунізації гліколізовані компоненти мембран сперматозоїдів) проявляли перехресну реактивність і до антигенів еякуляту, і до антигенів на соматичних клітинах людини (лімфоцитах, еритроцитах). Ідентифікація антигенних епітопів, спільних для бактерій, еритроцитів та сперматозоїдів, стала інтригуючою проблемою. Здавалося, що кандидатом на перехресну реакцію може бути кожен білок чи ліпід, який додатково містить спільні вуглеводні групи. Ці групи мають бути подібними до решти вуглеводів, які містяться в мембрані сперматозоїдів [21].

Природа антигенних спермальних епітопів

Новітні дослідження в імуноандрології зосередилися навколо гетерогенності антигенних детермінант сперматозоїдів людини. Ще у 60-80-х роках минулого століття вважалося, що в імунологічному сенсі антигени яєчок та сперматозоїдів відрізняються від антигенів придатків. Такий поділ грунтувався на морфологічних та функціональних відмінностях між різними органами чоловічої статевої системи. У той час науковці звертали увагу тільки на антигенність і функції яєчка та сперматозоїдів. Перші роботи в цій галузі стосувалися антигенності тільки клітинної частини еякуляту, і сперматозоїди протягом тривалого часу були головним об'єктом імунологічних досліджень. Значення придатків у продукції еякуляту досліджували окремо. З часом з'ясувалося, що еякулят є біологічною рідиною з дуже багатим складом. Він складається як зі сперматозоїдів, так і з сім'яної рідини, яка у свою чергу є сумішшю виділень додаткових статевих залоз. У ті роки дуже популярним лабораторним методом була реакція преципітації в агаровому гелі. Простата (дорсолатеральна частина), коагулююча та ампулярна залози домінують серед додаткових статевих залоз і являють собою центральний комплекс, що містить найбільше антигенів (Barnes et al., 1969). Антигенна подібність між придатком яєчка та центральним комплексом додаткових залоз була доведена в наступних дослідженнях (Barnes et al., 1972). Їх висновки свідчать, що тканинноспецифічні антигени тісно пов'язані із секреторним апаратом репродуктивних тканин, а саме з клітинами залозистого епітелію та субстанціями, які знаходяться у просвіті залоз, включно з фрагментами злущених клітин [6].

Сьогодні основними антигенними структурами на сперматозоїдах вважають кінцеві спільні вуглеводні угрупування (галактоза, N-ацетилгалактозамін, термінальний ацетилглюкозамін, α-L-фукоза, α-D-маноза). У зв'язку з цим визріло два проблемних питання щодо гіпотетичної зміни антигенних епітопів на сперматозоїдах у процесі їх дозрівання. По-перше, в який спосіб ця зміна пов'язана з відносно слабкою імуногенністю сперматозоїдів, а по-друге, чи є вона причиною відносно низької специфічності АСА на ранньому етапі розвитку імунної відповіді [22].

Різні точки зору на патогенез чоловічого неплідця

Ще наприкінці 90-х років минулого століття назбиралося стільки різноманітної інформації про АСА та їх вплив на фертильність, що між різними школами виникла майже конфліктна ситуація. З одного боку, були виявлені АСА, фіксовані на мембрані сперматозоїда, що асоціювалися з агрегацією на мембрані сперматозоїда комплексів антиген-антитіло. Ці комплекси були здатні активувати метаболічні процеси в сперматозоїді (наприклад стимулювати продукцію вільних кисневих радикалів), порушувати акросомальну реакцію та пошкоджувати цілу клітину. З іншого боку, виникла нова концепція антиспермального імунітету, яка грунтувалася на змінах у самих сперматозоїдах внаслідок їх зв'язування з антитілами [26]. Після цього з'явилася потреба в дослідженні протеому сперматозоїда для виявлення антигенів, які викликають утворення антитіл. Останні впливають на запліднюючу функцію сперматозоїдів, критичну для самого процесу запліднення [7]. Адже вже було доведено, що АСА можуть бути скеровані проти різних антигенів, приєднуватися до різних топографічних місць на сперматозоїді і порушувати фертильність різними способами (наприклад знижувати рухливість сперматозоїдів і гальмувати їх пенетрацію через шийковий слиз).

Новий погляд на імунозалежне неплідця полягав у тому, що антигени сперматозоїдів залишилися найважливішим патогномонічним фактором у розвитку неплідця. Антитіла, скеровані проти асоційованих із процесом запліднення антигенів, є більш небезпечними для фертильності за інші, не пов'язані із самим заплідненням антитіла. Тоді ж дослідники різних терапевтичних стратегій визнали, що ні гормональна терапія, ні внутрішньоматкова інсемінація, ні навіть екстракорпоральне запліднення не дають справжнього ефекту [23]. Вони почали розробляти нові підходи лікування такого неплідця: імуносупресивну терапію (глюкокортикостероїди та циклоспорин); допоміжні репродуктивні технології – внутрішньоматкову інсемінацію, трансфер гамет до маткової труби; інтрацитоплазматичне введення сперматозоїда; лабораторні методи позбавлення від АСА (відмивання сперматозоїдів; їх магнетичне розділення; застосування імунокульок зі зв'язаними на поверхні антитілами, які сорбують сперматозоїди); терапію ферментами з протеолітичною активністю [25]. Нещодавно було запропоновано призначати комбіноване лікування трансплантацією чоловікам плаценти та гемопоетичних прогеніторних клітин, яке зумовлює позитивний вплив на міжланкові взаємозв'язки імунонейроендокринної системи, забезпечує більшу прохідність через гематотестикулярний бар'єр біологічно активним речовинам. Цим лікуванням досягається імуномодулюючий вплив на чоловічу статеву систему, що проявляється у зниженні активності запального процесу і відповідно в послабленні автоагресії [2].

Сьогодні імуноандрологія, яка вивчає чоловічий фактор неплідця, стала інтегральною наукою. Дослідження антигенів і антитіл виконуються за допомогою складних біохімічних методів, зокрема двонаправленого електрофорезу. На запитання, як буде себе поводити те чи інше антитіло, можна відповісти після проведення глибоких досліджень імуногенетичного грунту виникнення таких їх змін, які впливають на структуру і функцію окремих антигенів. Дослідження

HLA-антигенів, асоційованих із впливом на фертильність, розпочалися ще в минулому столітті (Komlos et al., 1977) і досі залишаються контраверсійними. Однак у популяції неплідних чоловіків виявлено групу з HLA-C*01,02,03, які хоча і належать до HLA-антигенів з високим поліморфізмом, не виявляються у здорових плідних чоловіків [39].

Лабораторно-діагностичний алгоритм обстеження чоловіка з порушеннями репродуктивної функції (аспермія, астенозооспермія, олігозооспермія, некроспермія)

Розпочинати обстеження такого пацієнта необхідно з ретельного збору анамнезу хвороби та режиму статевого життя. Якщо перший контакт з ним відбувається у медичному закладі з обмеженими діагностичними можливостями, потрібно провести чоловікові або неплідній парі доступні на даний момент дослідження. До них належать так звані вступні тести для визначення наявності АСА. Ці методи є легкими у виконанні і дають можливість безпосередньо спостерігати за поведінкою сперматозоїда в шийковому слизі, проте інтерпретація їх результатів залишається тяжкою і неоднозначною. До таких тестів належать: контактний тест сперматозоїдів із шийковим слизом; тест пенетрації сперматозоїдами шийкового слизу; посткоїтальний тест; «ракетоподібний» імуноелектрофорез. Особливо багато дискусій викликає інтерпретація результатів посткоїтального тесту. На його кінцевий результат впливають не лише імунологічні чинники, але й біохімічний склад шийкового слизу та гормональні фактори. Тим не менше проведення таких тестів є необхідним для визначення потреби у подальших, більш глибоких дослідженнях.

На другому рівні обстеження пропонуємо провести такі дослідження:

1. Спермограму (крім кількості сперматозоїдів в 1 мл та у всьому об'ємі еякуляту, обов'язково слід враховувати відсоток дегенеративних форм, наявність лейкоцитів у еякуляті та спермаглютинації, звернути увагу на pH сім'яної рідини).
2. Визначення рівня гормонів: загального тестостерону, пролактину, фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів, естрадіолу.
3. Дослідження каріотипу.
4. Цитогенетичний аналіз (генітальний муковісцидоз та мікроделеції Y-хромосоми).
5. УЗД трансабдомінально або ректально – огляд простати, сім'яних пухирців, яєчок; доплерографія при варикоцеле та гідроцеле.
6. Бакпосів сім'яної рідини на виявлення *Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Candida albicans,* аеробних та анаеробних бактерій, а також виявлення у зішкребі з уретри методом ПЛР антигенів генітального герпесу типу 2, хламідій, уреаплазми, мікоплазми; визначення у крові антитіл до ВІЛ, вірусів гепатитів В і С.
7. Дослідження ДНК у сперматозоїдах.
8. Визначення АСА, фіксованих на сперматозоїдах (прямий ІВТ-тест) і циркулюючих у сім'яній рідині та сироватці крові (посередній ІВТ-тест). Цей метод дає можливість визначити ізотип імуноглобуліну та топографічне місце зв'язування антитіл зі сперматозоїдом.
9. Обстеження факторів природженого імунітету (особливо у чоловіків із затяжними інфекційними процесами).
10. Фенотипування лімфоцитів у чоловіка, визначення їх цитокінпродукуючої здатності.

Підбір методів, їх стандартизація, інтерпретація результатів та діагностична цінність були і залишаються предметом дискусії. Сьогодні тривають пошуки нових, точніших методів обстеження, які найбільше будуть підходити клініцистам. Завершуючи наш огляд, хочемо наголосити, що прийшов той час, коли лікарі-практики повинні більше уваги приділяти лабораторному обстеженню пацієнта. Наш медичний простір заполонили нові різноманітні фармацевтичні препарати. Чимало з них мають здатність впливати на імунітет. Особливо відповідально потрібно ставитися до застосування саме таких препаратів, оскільки вони можуть принести як велику користь, так і, на жаль, не меншу шкоду, якщо їх призначати без попереднього обстеження. Маємо надію, що спільна кропітка робота лікарів-андрологів, сексопатологів та урологів у консилярній співпраці з клінічними імунологами принесе добрі плоди і безперечну користь нашим пацієнтам.

Література

1. Галимов Ш.Н., Галимова Э.Ф. Молекулярные механизмы нарушения мужской репродуктивной функции при экстремальных и средовых воздействиях // Андрологія та сексуальна медицина. – 2011. – № 1-2. – С. 48.
2. Мірошников Я.О. Клінічна ефективність комбінованої трансплантації XY-плаценти та прогеніторних гемопоетичних клітин при чоловічому безплідді // Андрологія та сексуальна медицина. – 2011. – № 1-2. – С. 111-113.
3. Чернышов В.П. Иммуноандрология. – К.: Здоров'я, 1983. – 190 с.
4. Чоп'як В.В., Потьомкіна Г.О., Гаврилюк А.М. Лекції з клінічної імунології для практичних лікарів (частина 1). – Л.: Вид-во ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2010. – 226 с.
5. Anderson D.J. Cell-mediated immunity and inflammatory processes in male infertility // Arch Immunol Ther Exp (Warsz). – 1990. – № 38 (1-2). – P. 79-86.
6. Bhushan S., Schuppe H.C., Tchatalbachev S., Fijak M. et al. Testicular innate immune defense against bacteria // Mol Cell Endocrinol. – 2009. – № 306 (1-2). – P. 37-44.
7. Bohring C., Krause W. Immune infertility: towards a better understanding of sperm (auto)-immunity. The value of proteomic analysis // Hum Reprod. – 2003. – 18 (5). – P. 915-924.
8. Busacca M., Fusi F., Brigante C., Doldi N. et al. Evaluation of antisperm antibodies in infertile couples with immunobead test: prevalence and prognostic value // Acta Eur Fertil. – 1989. – № 20(2). – P. 77-82.
9. Corradi G., Jaszovszky I. Effect of pyospermia on fertility // Orv Hetil. – 1994. – № 135(11). – P. 573-576.
10. D'Cruz O.J., Haas G.G., Wang B.L., DeBault L.E. Activation of human complement by IgG antisperm antibody and the demonstration of C3 and C5b-9-mediated immune injury to

human sperm // J Immunol. – 1991. – № 146(2). – P. 611-620.
11. D'Cruz O.J., Haas G.G. Beta 2-integrin (CD11b/CD18) is the primary adhesive glycoprotein complex involved in neutrophil-mediated immune injury to human sperm // Biol Reprod. – 1995. – № 53(5). – P. 1118-1130.
12. Dimitrov D.G., Seriak R., Nouza K., Kinsky R. A quantitative objective method for the evaluation of anti-sperm cell-mediated immunity in humans // J Immunol Methods. – 1992. – № 154(2). – P. 147-153.
13. Dimitrov D.G., Urbanek V., Zvirina J., Madar J. et al. Correlation of asthenozoospermia with increased antisperm cell-mediated immunity in men from infertile couples // J Reprod Immunol. – 1994. – № 79(1). – P. 3-12.
14. Donat H., Kastner T., Weise W., Kapitza W., Kropf S. Identification and characterization of immune cells in the ejaculate of infertile and fertile men // Zentralbl Gynakol. – 2002. – № 124(8-9). – P. 423-428.
15. Golab J., Jakobisiak M., Lasek W. Immunologia. – Warszawa: Wydawnictwo naukowe PWN, 2002. – 567 p.
16. Hales D.B., Diemer T., Hales K.H. Role of cytokines in testicular function // Endocrine. – 1999. – № 10(3). – P. 201-217.
17. Huleihel M., Levy A., Lunenfeld E., Horowitz S. et al. Distinct expression of cytokines and mitogenic inhibitory factors in semen of fertile and infertile man // Am J Reprod Immunol. – 1997. – № 37(4). – P. 304-309.
18. Imade G.E., Baker H.W., de Kretser D.M., Hedger M.P. Immunosuppressive activities in the seminal plasma of infertile men: relationship to sperm antibodies and autoimmunity // Hum Reprod. – 1997. – № 12(2). – P. 256-262.
19. Kamieniczna M., Kurpisz M. Immunobiologia nasienia // Andrologia. – Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2010. – rozdzial 9. – S. 99-119.
20. Koumantakis E., Matalliotakis I., Kyriakou D., Fragouli Y., Relakis K. Increased levels of interleukin-8 in human seminal plasma // Andrologia. – 1998. – № 30(6). – P. 339-343.
21. Kurpisz M., Alexander N.J. Carbohydrate moieties on sperm surface: physiological relevance // Fertil Steril. – 1995. – № 63(1). – P. 158-165.
22. Kurpisz M., Kamieniczna M. Immune Chemistry of ASA // Immune infertility. – Springer, 2010. – P. 79-90.
23. Lombardo F., Gandini L., Dondero F., Lenzi A. Antisperm immunity in natural and assisted reproduction // Hum Reprod Update. – 2001. – № 7(5). – P. 450-456.
24. Munoz M.G., Witkin S.S. Autoimmunity to spermatozoa, asymptomatic Chlamydia trachomatis genital tract infection and gamma delta T-lymphocytes in seminal fluid from the male partners of couples with unexplained infertility // Hum Reprod. – 1995. – № 10(5). – P. 1070-1074.
25. Naz R.K. Modalities for treatment of antisperm antibody mediated infertility: novel perspectives // Am J Reprod Immunol. – 2004. – № 51(5). – P. 390-397.
26. Nikolaeva M.A., Krutskikh A.Y., Korotkova I.V., Golubeva E.L. et al. Antisperm antibodies and sterility: insoluble problem or perspective trend of research? // Bull Exp Biol Med. – 2001. – № 131(1). – P. 24-28.
27. Paradisi R., Capelli M., Mandini M., Bellavia E. et al. Interleukin-2 in seminal plasma of fertile and infertile men // Arch Androl. – 1995. – № 35(1). – P. 35-41.
28. Paradisi R., Capelli M., Mandini M., Btllavia E., Flamigni C. Increased levels of interferon-gamma in seminal plasma of infertile men // Andrologia. – 1996. – № 28(3). – P. 157-161.
29. Paradisi R., Mancini R., Bellavia E., Beltrandi E. et al. T-helper 2 type cytokine and soluble interleukin-2 receptor levels in seminal plasma of infertole men // Am J Reprod Immunol. – 1997. – № 38(2). – P. 94-99.
30. Primakoff P., Lathrop W., Bronson R. Identification of human sperm surface glycoproteins recognized by autoantisera from immune infertile men, women, and vasectomized men // Biol Reprod. – 1990. – № 42(5-6). – P. 929-942.
31. Sakamoto Y., Matsumoto T., Mizunoe Y., Haraoka M. et al. Testicular injury induces cell-mediated autoimmune response to testis // J Urol. – 1995. – № 153(4). – P. 1316-1320.
32. Saling P.M. Sperm antigens in fertilization // Immunol Allergy Clin North Am. – 1990. – № 10(1). – P. 149-64.
33. Sedor J., Hirsch I.H. Office based screening of sperm autoimmunity // J Urol. – 1994. – № 152(6Pt1). – P. 2017-2019.
34. Shohat B., Maayan R., Singer R., Sagiv M. Immunosuppressive activity and polyamine levels of seminal plasma in azoospermic, oligospermic, and normospermic men // Arch Androl. – 1990. – № 24(1). – P. 41-50.
35. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective // Hum Reprod Update. – 2008. – № 14(3). – P. 243-258.
36. Turek P.J., Lipshultz L.I. Immunologic infertility // Urol Clin North Am. – 1994. – № 21(3). – P. 447-468.
37. Uikova-Gallova Z., Krauz V., Mohamed A.M., Rokyta Z. Immunity to spermatozoa and male fertility // Andrologia. – 1999. – № 31 (9). – P. 318-319.
38. Varla-Leftherioti M. KIR receptors in infertile couples – data from the 15th International Histocompability Workshop // J Reprod Immunol. – 2011. – № 90. – P. 137-138. (Abstracts of the 9th Congress of the European Society for Reproductive Immunology).
39. Witkin S.S., Chaudhry A. Relationship between circulating antisperm antibodies in women and autoantibodies on the ejaculated sperm of their partners // Am J Obstet Gynecol. – 1989. – № 161(4). – P. 900-903.
40. Witkin S.S., Vogel-Roccuzo R., David S.S., Berkeley A. et al. Heterogenity of antigenic determinants on human spermatozoa: relevance to antisperm antibody testing in infertile couples // Am J Obstet Gynecol. – 1988. – № 159(5). – P. 1228-1231.

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Научно-практическая конференция сексологов, андрологов и урологов Украины
«Фармакотерапия в сексологии, андрологии и урологии»
состоится 20-21 сентября 2012 г. в г. Киеве.

Заявки на доклады и материалы для публикации принимаются до 1 июня 2012 г. по электронной почте: sexology@sexology.kiev.ua (профессору Горпинченко Игорю Ивановичу).

Ассоциация сексологов и андрологов Украины
Евро-Азиатская ассоциация сексологов

Вторинна специфічна профілактика каменеутворення

Пропонуємо вашій увазі огляд сучасних рекомендацій (2012) з ведення пацієнтів з уролітіазом, розроблених спеціалістами Європейської асоціації урологів.

Сечокам'яна хвороба (СКХ) характеризується утворенням конкрементів у сечовивідних шляхах під впливом ендогенних або екзогенних факторів та генетичних порушень. До екзогенних факторів належать особливості харчування, екологічно-кліматичні чинники, вживання великої кількості ліків, інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), а до ендогенних – ендокринні патології, аномалії сечовивідної системи, хронічна ниркова недостатність, порушення обміну речовин.

Головною передумовою виникнення конкрементів є перенасичення сечі каменеутворюючими субстанціями. За складом виділяють наступні види каменів:

- кальцій-оксалатні;
- кальцій-фосфатні;
- сечокислі;
- уратні;
- цистинові;
- ксантинові;
- 2,8-дигідроксиаденінові;
- медикаментозно-індуковані.

За наявності факторів ризику розвитку СКХ необхідно вживати профілактичні заходи, що подані в таблиці 1.

Основна увага приділяється нормалізації харчування та корекції способу життя. За наявності високого ризику каменеутворення слід проводити спеціальну профілактику рецидивів, що, як правило, включає медикаментозну терапію, вибір якої залежить від аналізу складу каменів.

Споживання рідини

Зворотний зв'язок між споживанням великої кількості рідини й утворенням каменів в нирках було неодноразово продемонстровано в різних дослідженнях. Ефект фруктових соків в основному визначається наявністю цитрату або бікарбонату. Якщо у споживаному напої містяться іони водню, то pH сечі знижується, а якщо калій – підвищується. При цьому рекомендований добовий об'єм сечі становить ≥ 2 л.

Дієта

Під час підбору дієти необхідно керуватися тим, щоб вона була збалансованою і включала всі групи продуктів харчування.

Слід споживати більше *фруктів і овочів*, адже рослинні волокна дуже корисні для організму. Лужний вміст вегетаріанської дієти підвищує pH сечі.

Необхідно обмежити вживання продуктів, багатих на оксалати, для того щоб запобігти оксалатному навантаженню, особливо у пацієнтів з високим рівнем їх екскреції.

Хоча *вітамін С* є попередником оксалату, його роль у розвитку кальцій-оксалатних каменів залишається спірною. У зв'язку із цим слід уникати надмірного його споживання.

Вміст *тваринного білка* у раціоні повинен становити не більше 0,8-1,0 г/кг маси тіла. Надмірне його вживання викликає ряд ефектів, які спричиняють формування каменів, у т.ч. гіпоцитратурію, зниження рівня pH сечі, гіпероксалурію та гіперурикозурію.

Не слід обмежувати споживання *кальцію*, якщо на це немає вагомих підстав. Мінімальна добова

Таблиця 1. Загальні заходи щодо профілактики розвитку СКХ

Профілактичний захід	Рекомендації
Прийом рідини	Кількість рідини – 2,5-3,0 л/доб Вживання рідини протягом усього дня Нейтральний pH напоїв Діурез – 2,0-2,5 л/доб Питома вага сечі < 1010
Нормалізація харчування	Збалансована дієта* Високий вміст рослинних волокон Нормальний вміст кальцію – 1-1,2 г/доб** Обмежений вміст NaCl – 4-5 г/доб та тваринного білка – 0,8-1,0 г/кг/доб
Корекція способу життя	Підтримання належної ваги (індекс маси тіла – 18-25) Заходи щодо обмеження впливу стресу Адекватна фізична активність Поповнення надмірної втрати рідини

* Слід уникати надмірного споживання вітамінних добавок.

** Виняток становлять пацієнти з абсорбтивною гіперкальціурією, у яких екскреція кальцію із сечею становить > 8 ммоль/доб.

потреба в ньому становить 800 мг/доб, а рекомендується вживати 1000 мг/доб. Використання добавок кальцію не показане, за винятком наявності кишкової гіпероксалурії, коли його слід приймати додатково під час їди для зв'язування оксалатів у кишечнику.

Кількість *натрію*, що надходить з їжею за добу, не повинна перевищувати 3-5 г. Високий рівень його споживання негативно позначається на складі сечі:

- збільшується екскреція кальцію при зниженні канальцевої реабсорбції;
- рівень цитратів сечі знижується через втрату бікарбонату;
- підвищується ризик утворення уратних каменів.

Утворенню кальцієвих конкрементів можна запобігти, обмеживши вживання натрію та білків тваринного походження. Позитивна кореляція між споживанням натрію і ризиком першого каменеутворення була підтверджена лише у жінок.

Пацієнтам з гіперурикозурією, у яких утворюються конкременти з оксалату кальцію та сечової кислоти, необхідно зменшити вживання їжі, багатої на урати. Їх вміст не повинен перевищувати 500 мг/доб.

Спосіб життя

Недостатня фізична активність та надмірне харчування, які призводять до ожиріння, можуть підвищувати ризик утворення каменів.

Медикаментозна профілактика рецидивів СКХ

Призначати ліки необхідно пацієнтам з високим ризиком рецидиву каменеутворення, у яких використання превентивних заходів було неефективним. Ідеально підібраний препарат повинен запобігти утворенню каменів, не викликати побічних ефектів і бути зручним у використанні. Кожен із цих аспектів має важливе значення для досягнення хорошої комплаєнтності хворих. Нижче виділено найважливіші характеристики найбільш часто використовуваних препаратів.

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики

Гідрохлоротіазид, бендрофлюметіазид, трихлортіазид і нетіазидоподібний індапамід використовуються для запобігання рецидивам СКХ у пацієнтів із кальцієвими каменями. Терапія тіазидними діуретиками спрямована на зменшення екскреції кальцію у хворих на гіперкальціурію, проте зниження рівня кальцію також спостерігається і в пацієнтів із нормокальціурією. Вважається, що гіпокальціурична дія тіазидів опосередковано викликана підвищенням реабсорбції кальцію в проксимальному і дистальному канальцях нефрону.

Результати одного з досліджень показали, що тіазиди є ефективними щодо запобігання повторному утворенню кальцієвих каменів.

Разом із тим тіазидне лікування має ряд побічних ефектів. Демаскування нормокальціємічного гіперпаратиреозу, розвиток цукрового діабету та подагри, а також еректильної дисфункції можуть знижувати загальний рівень комплаєнтності до 50-70%.

Запобігти зниженню концентрації калію при застосуванні тіазидів можна за допомогою одночасного прийому цитрату калію.

Цитратні суміші*

Зазвичай, використовуються наступні лужні агенти: цитрат натрію і калію, цитрат калію, цитрат натрію, цитрат магнію і калію, бікарбонат калію та бікарбонат натрію. Цитратні суміші застосовують для:

- корекції гіпоцитратурії;
- олужнення сечі;
- гальмування росту й агрегації кристалів з оксалату кальцію;
- інгібування агломерації фосфату кальцію.

Існують дані стосовно того, що цитратні суміші є ефективними щодо запобігання повторному утворенню кальцієвмісних каменів.

Сполуки магнію

Оксид магнію, гідроксид магнію, цитрат калію і магнію та магнію аспартат підвищують екскрецію магнію із сечею. Біохімічно підвищення рівня магнію в сечі знижує іонну активність оксалату кальцію і перешкоджає росту кристалів фосфату кальцію. Магній відіграє важливу роль у різних фазах перетворення кристалів фосфату кальцію. Вважається, що висока концентрація магнію в сечі знижує ризик утворення каменів, проте поки недостатньо доказів, щоб рекомендувати його як монотерапію для профілактики кальцієвих конкрементів.

Алопуринол

Алопуринол є інгібітором ксантиноксидази. Відколи було встановлено зв'язок між гіперурикозурією і утворенням каменів з оксалату кальцію, він використовується для запобігання повторному утворенню таких конкрементів.

Незважаючи на те, що алопуринол переноситься, як правило, добре, відмічаються серйозні побічні ефекти при його застосуванні високими дозами.

Переваги прийому даного препарату наступні:

- зниження ефекту висолювання;
- зменшення впливу сечової кислоти та кристалів уратів на преципітацію оксалату кальцію;
- утворення комплексу між колоїдними уратами і макромолекулярними інгібіторами;
- зниження екскреції оксалатів.

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, у якому вивчали утворення каменів з оксалату кальцію, було виявлено, що 75% пацієнтів, які приймали алопуринол, не мали повторного каменеутворення порівняно з 45% в групі плацебо.

* На фармацевтичному ринку України серед лікарських засобів, що містять цитрати, зареєстрований препарат Блемарен.

Піридоксин

Теоретично піридоксин (вітамін B_6) може сприятливо впливати на рівень ендогенних оксалатів. Ймовірно, це зумовлено підвищенням переамінування гліоксилату в результаті дії коферменту піридоксаль фосфату.

Однак у зв'язку з низькою поширеністю і тяжким перебігом первинних гіпероксалурій рандомізованих досліджень щодо ефективності піридоксину немає.

Разом із тим було підтверджено, що деякі пацієнти з гіпероксалурією I типу мали позитивний ефект від прийому високих доз піридоксину. Саме через відсутність інших ефективних методів лікування з метою зменшення екскреції оксалату у пацієнтів з первинною гіпероксалурією I типу варто спробувати застосування піридоксину.

L-метіонін

Прийом L-метіоніну дозою 600-1500 мг/доб забезпечує підкислення сечі завдяки донації протонів. Однак стабільного ефекту досягти дуже важко.

Тіопронін

Тіопронін може формувати цистеїнові комплекси шляхом поділу дисульфіду та зв'язування цистину. Унаслідок цього насичення сечі цистином зменшується, а його розчинність значно підвищується. Незважаючи на відсутність рандомізованих контрольованих досліджень, результати лікування свідчать, що тіопронін зменшує утворення цистинових каменів. У зв'язку з високою частотою виникнення побічних ефектів тіопронін (та інші цистеїнзв'язуючі препарати) рекомендується пацієнтам, які не в змозі контролювати утворення каменів, вживаючи велику кількість рідини, дотримуючись дієти і застосовуючи методи олужнення сечі. Побічні ефекти, пов'язані з прийомом даного препарату, включають: нудоту, висип, втому, лихоманку і протеїнурію. У таблиці 2 наведено рекомендації щодо лікування пацієнтів із різними відхиленнями в аналізах сечі.

Діагностика та специфічне лікування окремих видів каменів

Кальцій-оксалатні камені

Діагностика кальцій-оксалатних конкрементів передбачає визначення:

- у крові: рівня креатиніну, натрію, калію, хлоридів, іонізованого кальцію та кальцію, зв'язаного з білками, сечової кислоти і паратиреоїдного гормона (ПТГ) у разі підвищення вмісту кальцію;
- в сечі: об'єму, питомої ваги, профілю pH сечі, вмісту кальцію, оксалатів, сечової кислоти, цитратів і магнію.

При підвищеному рівні іонізованого кальцію (або кальцію, зв'язаного з білками) в сироватці крові необхідно визначити рівень ПТГ для підтвердження або виключення гіперпаратиреозу.

«Кислотний арешт» (pH сечі постійно < 6) може спричиняти кристалізацію сечової кислоти та оксалату кальцію. Крім того, сприяючим чинником може виступати підвищене виведення сечової кислоти (> 4 ммоль/доб у дорослих і > 12 мг/кг/доб у дітей).

Якщо pH сечі в добовому профілі постійно становить > 5,8, це вказує на ацидоз ниркових канальців (АНК) за умови, що ІСШ було виключено. За допомогою навантажувального тесту з хлоридом амонію можна підтвердити ацидоз і визначити його підтип.

Екскреція оксалатів > 0,5 ммоль/доб у дорослих свідчить про гіпероксалурію. Виділяють наступні її типи:

Таблиця 2. Рекомендації щодо медикаментозного лікування пацієнтів із факторами ризику розвитку СКХ

Фактори ризику	Передбачуване лікування	Рівень доказовості	Ступінь рекомендації
Гіперкальціурія	Тіазид + цитрат кальцію	1a	A
Гіпероксалурія	Обмеження оксалатів	2b	A
Гіпоцитратурія	Цитрат натрію	1b	A
Кишкова гіпероксалурія	Цитрат натрію Кальцієві добавки Абсорбція оксалатів	3-4 2 3	C B B
Високий рівень екскреції натрію з сечею	Обмежене вживання солі	1b	A
Невеликий об'єм сечі	Збільшення споживання рідини	1b	A
Рівень сечовини, який вказує на споживання надмірної кількості тваринних білків	Уникнення надмірного вживання тваринних білків	1b	A
Ацидоз дистальних ниркових канальців	Цитрат натрію	2b	B
Первинна гіпероксалурія	Піридоксин	3	B
Аномалій не виявлено	Збільшення прийому рідини	2b	B

- первинна (виділення оксалатів в основному > 1 ммоль/доб) – з'являється в трьох генетично визначених формах;
- вторинна (екскреція оксалатів > 0,5 ммоль/доб, як правило < 1 ммоль/доб) – відбувається за рахунок кишкової гіперабсорбції оксалатів або при надмірному їх надходженні з їжею;
- м'яка (виведення оксалатів становить 0,45-0,85 ммоль/доб) – часто зустрічається при ідіопатичному утворенні оксалатних каменів.

При гіпероксалурії необхідно споживати їжу з низьким вмістом оксалатів, а при гіперурикозурії – пуринів. У таблиці 3 подано схему медикаментозного лікування пацієнтів із каменями з оксалату кальцію.

Кальцій-фосфатні камені

Фосфат кальцію представлений головним чином двома різними мінералами: апатитом і брушитом. Кристалізація апатиту відбувається при pH > 6,8 і може бути пов'язана з ІСШ. Брушит кристалізується при оптимальному рівні pH (6,5-6,8), при високій концентрації кальцію (> 8 ммоль/доб) та фосфатів (> 35 ммоль/доб) в сечі. Його поява не пов'язана з ІСШ.

Причинами утворення кальцій-фосфатних каменів можуть бути гіперпаратиреоїдизм, АНК та ІСШ, кожна з яких вимагає призначення різної терапії.

Діагностика такого виду конкрементів передбачає визначення вмісту креатиніну, натрію, калію, хлоридів, іонізованого кальцію (або загального кальцію і альбуміну) і ПТГ (у разі підвищення рівня кальцію) в крові. Аналіз сечі включає дослідження об'єму сечі, її профілю pH, питомої ваги, рівня кальцію, фосфатів і цитратів.

Для профілактики рекомендується споживання великої кількості рідини і дотримання дієти.

Гіперпаратиреоїдизм і АНК є поширеними причинами утворення фосфатних каменів. У той час як для більшості пацієнтів з первинним гіперпаратиреоїдизмом необхідне хірургічне втручання, АНК може бути усунений медикаментозно. Якщо вищезгадані захворювання були виключені, фармакотерапія з використанням тіазидів може ефективно знизити рівень кальцію в сечі. У випадку, коли pH сечі постійно залишається на рівні > 6,2, слід застосовувати підкислення сечі за допомогою L-метіоніну. При фосфатних каменях, пов'язаних з ІСШ, важливо дотримуватись рекомендацій щодо лікування конкрементів при даному захворюванні (табл. 4).

Далі ми більш детально розглянемо захворювання, що пов'язані з утворенням саме кальцієвих каменів.

Таблиця 3. Медикаментозне лікування хворих із кальцій-оксалатними каменями

Фактори ризику	Показання	Призначення
Гіперкальціурія	Екскреція кальцію: 5-8 ммоль/доб	**Цитратні суміші**: 9-12 г/доб / бікарбонат натрію: 1,5 г 3 рази на день
	> 8 ммоль/доб	Гідрохлортіазид: початкова доза 25 мг/доб, максимальна – 50 мг/доб
Гіпоцитратурія	Виведення цитратів < 2,5 ммоль/доб	**Цитратні суміші:** 9-12 г/доб
Гіпероксалурія	Екскреція оксалатів > 0,5 ммоль/доб	Кальцій: ≥ 500 мг/доб *NB! Необхідно остерігатись надмірного виведення кальцію* Магній: 200-400 мг/доб *NB! Не слід призначати магній пацієнтам з нирковою недостатністю*
Гіперурикозурія	Виділення сечової кислоти > 4,0 ммоль/л	**Цитратні суміші**: 9-12 г/доб / бікарбонат натрію: 1,5 г 3 рази на день + алопуринол: 100 мг/доб
	Гіперурикозурія та гіперурикемія > 380 мкмоль	**Цитратні суміші**: 9-12 г/доб + алопуринол: 100-300 мг/доб (залежно від стану нирок)
Гіпомагніурія	Екскреція магнію < 3,0 ммоль/л	Магній: 200-400 мг/доб *NB! Не слід призначати магній пацієнтам з нирковою недостатністю*

Таблиця 4. Медикаментозне лікування пацієнтів із кальцій-фосфатними каменями

Фактори ризику	Показання	Призначення
Гіперкальціурія	Екскреція кальцію > 8 ммоль/доб	Гідрохлортіазид: 25 мг/доб з подальшим підвищенням дози до 50 мг/доб
Неадекватний рівень pH сечі	pH постійно > 6,2	L-метіонін: 200-500 мг 3 рази на день з метою зниження pH сечі до рівня 5,8-6,2
ІСШ	Ерадикація збудника	Антибіотики

Гіперпаратиреоз

Клінічні прояви гіперпаратиреозу зазвичай включають втрату кісткової маси, виразкову хворобу шлунка і СКХ. Високий рівень ПТГ значно підвищує обмін кальцію, що в свою чергу призводить до гіперкальціємії та гіперкальціурії. За підозри на гіперпаратиреоз необхідно виконати УЗД паращитоподібних залоз, щоб підтвердити діагноз. Первинний гіперпаратиреоз можна вилікувати лише хірургічним шляхом.

Первинна гіпероксалурія

Пацієнтів із первинною гіпероксалурією слід направляти до спеціалізованих центрів, оскільки успішне лікування вимагає участі досвідченої міждисциплінарної команди лікарів. Основна мета терапії – зниження рівня ендогенного оксалату, що є підвищеним у пацієнтів з даним захворюванням.

Приблизно у третини хворих на первинну гіпероксалурію I типу терапія піридоксином нормалізує або істотно знижує екскрецію оксалатів. Адекватне розведення сечі досягається шляхом регулювання споживання рідини до 3,5-4,0 л/доб у дорослих (у дітей 1,5 л/м^2 поверхні тіла). Терапевтичні методи запобігання кристалізації оксалату кальцію включають гіпердіурез, застосування цитратних сумішей і магнію. Однак в термінальній стадії ниркової недостатності пацієнти з первинною гіпероксалурією потребують одночасної трансплантації печінки і нирки.

Лікування даного захворювання передбачає прийом:

- цитратних сумішей: 9-12 г/доб для дорослих, 0,1-0,15 мг-екв/кг/доб для дітей;
- піридоксину (при первинній гіпероксалурії I типу): 5-20 мг/кг/доб залежно від екскреції оксалату і переносимості препарату пацієнтом;
- магнію: 200-400 мг/доб (уникати застосування у разі ниркової недостатності).

Кишкова гіпероксалурія

Кишкова гіпероксалурія – це особливо небезпечний стан у хворих на кишкову мальабсорбцію жирів. Дана аномалія пов'язана з високим ризиком утворення каменів і виникає після резекції частини кишечника, накладання єюноілеального анастомозу, при хворобі Крона та недостатності підшлункової залози. Зменшене надходження жирних кислот поєднується з втратою кальцію. На додаток до гіпероксалурії у цих пацієнтів зазвичай відмічається гіпоцитратурія через втрату лугів. При цьому рівень pH сечі, кальцію та об'єм сечі, як правило, низькі. Усі ці порушення призводять до підвищення рівня оксалату кальцію в сечі, виникнення кристалурії та каменеутворення.

Спеціальні профілактичні заходи включають:

- обмеження споживання продуктів, багатих на оксалати;
- зменшення вживання жирів;
- прийом кальцієвих добавок під час їди для утворення оксалату кальцію в кишечнику;
- вживання достатньої кількості рідини для компенсації втрати води, викликаної діареєю;
- використання цитратних сумішей для підвищення pH та рівня цитратів сечі.

Ацидоз ниркових канальців

АНК зумовлений порушенням секреції водневих іонів дистальними канальцями або реабсорбції бікарбонатів проксимальними канальцями нефрона.

Формування каменів у нирках зазвичай має місце у пацієнтів із дистальним типом АНК.

Основним у лікуванні даної патології є відновлення кислотно-лужної рівноваги. Незважаючи на лужний pH сечі при АНК, її олужнення з використанням цитратних сумішей або бікарбонату натрію усуває внутрішньоклітинний ацидоз, що зумовлює утворення каменів (табл. 5). Лужне навантаження знижує канальцеву реабсорбцію цитратів, що в свою чергу нормалізує виділення цитратів і одночасно зменшує обмін кальцію. Результат лікування можна контролювати за допомогою аналізу газового складу венозної крові. Якщо надмірне (> 8 ммоль/доб) виділення кальцію із сечею зберігається після відновлення кислотно-лужного балансу, тоді за допомогою застосування тіазидів можна знизити екскрецію кальцію.

Нефрокальциноз

Нефрокальциноз – це відкладання нерозчинних солей кальцію у корковій або мозковій речовині нирок, що відбувається окремо чи в поєднанні з утворенням каменів у нирках. Основними патологічними станами, що призводять до розвитку даного захворювання, є: гіперпаратиреоїдизм, первинна гіпероксалурія, АНК, порушення метаболізму вітаміну D, ідіопатична гіперкальціурія і гіпоцитратурія, генетичні порушення, зокрема синдром Бартера. Оскільки нефрокальциноз – це поліетіологічне захворювання, сьогодні не існує єдиного стандарту його лікування. У зв'язку з цим

Таблиця 5. Лікування хворих на АНК

Фактори ризику	Показання	Призначення
Гіперкальціурія	Екскреція кальцію > 8 ммоль/доб	Гідрохлортіазид: • дорослі: 25 мг/доб з подальшим підвищенням дози до 50 мг/доб • діти: 0,5-1 мг/кг/доб
Неадекватний рівень pH сечі	Внутрішньоклітинний ацидоз у нефроні	**Цитратні суміші**: 9-12 г/доб / бікарбонат натрію: 1,5 г 3 рази на день

необхідно зосередити увагу на терапії основних метаболічних або генетичних порушень, що спричиняють його розвиток, зводячи до мінімуму біохімічні фактори ризику.

Діагностика даного захворювання передбачає проведення таких досліджень:

- аналізу крові – визначення концентрації ПТГ (в разі підвищення рівня кальцію), вітаміну D і метаболітів вітаміну А, натрію, калію, магнію, хлору та аналіз газового складу крові;
- аналізу сечі – визначення профілю pH сечі (мінімум 4 рази на день), добового об'єму та питомої ваги сечі, вмісту кальцію, сечової кислоти, магнію і цитрату.

Сечокислі та уратні камені

Гіперурикозурія виникає в результаті надлишкового ендогенного утворення сечової кислоти (дефекти ферментів), синдрому лізису пухлини, підвищення катаболізму, при мієлопроліферативних захворюваннях та подагрі. Утворення кристалів з урату амонію спричинене ІСШ, мальабсорбцією та недоїданням.

Діагностика даної хвороби передбачає проведення дослідження крові з визначенням рівня креатиніну і сечової кислоти; сечі – при якому визначається її об'єм, профіль pH, питома вага та вміст сечової кислоти.

Камені із сечової кислоти і уратів амонію утворюються за абсолютно різних біохімічних умов: кристалізація сечової кислоти відбувається при pH сечі < 6, а уратів амонію – при pH > 6,5, високій концентрації сечової кислоти і за наявності катіонів.

Схема лікування пацієнтів із сечокислими та уратними каменями представлена в таблиці 6. Базисною терапією на сьогоднішній день залишається прийом цитратних сумішей.

Загальні профілактичні заходи включають вживання рідини і дотримання дієти. Гіперурикозурія коригується зниженням вмісту пуринів у щоденному раціоні.

Камені, що виникають при ІСШ

Під час проведення діагностики визначають рівень креатиніну, профіль pH сечі та проводять культуральне дослідження сечі. При інфекціях камені містять струвіти, апатити чи урати амонію. У посіві сечі зазвичай виявляють бактерії, які продукують уреазу (табл. 7).

Пацієнтам із цим видом каменів рекомендується вживати велику кількість рідини і дотримуватися дієти. До лікувальних заходів належать повне хірургічне видалення каменя, короткий або тривалий курс лікування антибіотиками, підкислення сечі з використанням метіоніну або хлориду амонію та інгібування уреази (табл. 8). При інфекціях з тяжким перебігом слід використовувати ацетогідроксамову кислоту (літостат).

Цистинові камені

Діагностика даного виду каменів включає визначення концентрації креатиніну в крові,

Таблиця 6. Медикаментозна терапія пацієнтів із сечокислими та уратними каменями

Фактори ризику	Показання	Призначення
Невідповідний рівень pH сечі	pH сечі постійно < 6,0 – при каменях із сечової кислоти	**Цитратні суміші:** 9-12 г/доб / бікарбонат натрію: 1,5 г 3 рази на день *NB! Доза залежить від цільового рівня pH сечі (при профілактиці він становить 6,2-6,8; при хемолітолізі – 7,0-7,2)*
	pH сечі постійно > 6,5 – при каменях з урату амонію	За необхідності антибіотикотерапія. L-метіонін 200-500 мг 3 рази на добу. Цільовий рівень pH 5,8-6,2.
Гіперурикозурія	Екскреція сечової кислоти > 4,0 ммоль/доб	Алопуринол 100 мг/доб
	Гіперурикозурія і гіперурикемія > 380 мкмоль/л	Алопуринол 100-300 мг/доб, залежно від функції нирок

Таблиця 7. Основні види бактерій, що продукують уреазу

Облігатні бактерії (> 98%)
• *Proteus spp.* • *Providencia rettgeri* • *Morganella morganii* • *Corynebacterium urealyticum* • *Ureaplasma urealyticum*
Факультативні бактерії
• *Enterobacter gergoviae* • *Klebsiella spp.* • *Providencia stuartii* • *Serratia marcescens* • *Staphylococcus spp.*

Таблиця 8. Рекомендації щодо лікування пацієнтів з каменями при ІСШ

Терапевтичні заходи	Рівень доказовості	Ступінь рекомендацій
Хірургічне видалення каменя	-	-
Короткий курс антибіотикотерапії	3	B
Тривалий курс антибіотикотерапії	3	B
Підкислення сечі: хлорид амонію 1 г 2-3 рази на день	3	B
Метіонін: 200-500 мг 1-3 рази на день	3	B
Інгібування уреази	1b	A

об'єму, питомої ваги, pH-профілю сечі та вмісту в ній цистину. Слід зауважити, що цистин погано розчиняється в сечі та спонтанно кристалізується при фізіологічному діапазоні її pH. Його розчинність залежить від pH сечі: при pH 6,0 її межа становить 1,33 ммоль/л. Рутинне визначення рівня цистину не підходить для терапевтичного моніторингу.

Профілактичні заходи включають споживання рідини та дотримання відповідної дієти. Незважаючи на те, що теоретично дієта з низьким вмістом метіоніну може зменшити екскрецію цистину, пацієнти відмовляються від неї. Крім того, обмежити споживання натрію легше і воно більш ефективне щодо зниження концентрації цистину в сечі. Хворим, як правило, не рекомендується вживати > 2 г/доб натрію.

Високий діурез має принципове значення: об'єм сечі повинен становити > 3 л/доб. Так, пацієнтам необхідно протягом дня споживати велику кількість рідини, рівномірно розподіляючи порції.

Основними терапевтичними заходами щодо запобігання кристалізації цистину є підтримання pH сечі > 7,5 з метою поліпшення його розчинності та забезпечення належної гідратації з мінімальним діурезом – 3,5 л/доб для дорослих, 1,5 л/м^2 поверхні тіла для дітей (табл. 9, 10).

Концентрацію вільного цистину можна знизити, застосовуючи відновлювальні речовини, що сприяють розщепленню його дисульфідних зв'язків.

Сьогодні тіопронін є препаратом вибору для зниження вмісту цистину. Однак часто доводиться припиняти лікування через виникнення побічних ефектів (наприклад нефротичниго синдрому) або погану комплаєнтність, особливо при тривалому прийомі. Зважаючи на це, препарат рекомендується застосовувати при рівні цистину в сечі > 3,0 ммоль/доб або при тяжкому перебігу захворювання.

Таблиця 9. Медикаментозна терапія хворих із цистиновими каменями

Фактори ризику	Показання	Призначення
Цистинурія	Екскреція цистину > 3,0-3,5 ммоль/доб	Тіопронін: 250 мг/доб на початковому етапі, максимальна добова доза – 2 г *NB! Можливе виникнення тахіфілаксії*
Неадекватний рівень pH сечі	Покращання розчинності цистину Оптимальний рівень pH сечі 7,5-8,5	**Цитратні суміші** / бікарбонат натрію: доза залежить від pH сечі

Таблиця 10. Рекомендації щодо лікування пацієнтів із цистиновими каменями

Терапевтичні заходи	Рівень доказовості	Ступінь рекомендації
Розведення сечі Вживання великої кількості рідини, так щоб добовий об'єм сечі становив > 3 л Споживання рідини повинно становити > 150 мл/год	3	B
Олужнення сечі При екскреції цистину < 3 ммоль/доб слід приймати цитрат калію дозою 3-10 ммоль 2 або 3 рази на день до досягнення pH > 7,5	3	B
Зв'язування цистину При екскреції цистину > 3 ммоль/доб або коли інших заходів недостатньо рекомендується приймати: • тіопронін: 250-2000 мг/доб; • каптоприл: 75-150 мг (препарат другого ряду в разі, коли застосування тіопроніну неможливе або безуспішне)	3	B

esparma®

БЛЕМАРЕН

ВИ БЕЗТУРБОТНІ — ВІН ПРАЦЮЄ...

Ефективна профілактика

первинного та повторного каменеутворення

Розчинення «піску» та каменів:

- сечокислих
- змішаних уратно-оксалатних
- змішаних конкрементів, що містять кальцій

Підготовка до ДЛТ і подальшого лікування

ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ ЦИТРАТНОЇ ТЕРАПІЇ

www.esparma.com.ua

Таблиця 11. Дослідження пацієнтів з каменями невідомого складу

Обстеження	Дії
Дослідження історії хвороби	Вивчення анамнезу уролітіазу, харчових звичок, прийому ліків
Діагностичні методи візуалізації	Проведення УЗД в разі підозри на конкремент та спіральної комп'ютерної томографії (визначення одиниць Хаунсфілда, що дає відомості про можливий склад каменю)
Аналіз крові	Визначення рівня креатиніну, кальцію (іонізованого або зв'язаного з білком), сечової кислоти
Аналіз сечі	Дослідження профілю pH сечі (вимірювання після кожного сечовипускання мінімум 4 рази на день) Визначення кількості лейкоцитів, еритроцитів, білка, pH та питомої ваги сечі Виконання бактеріального посіву сечі Мікроскопія осаду сечі (ранкова порція сечі)

Аскорбінову кислоту необхідно використовувати, коли екскреція цистину становить < 3,0 ммоль/доб. Однак вона має обмежену дію щодо зниження рівня цистину в сечі (приблизно на 20%). У зв'язку з цим застосування аскорбінової кислоти як стандарту лікування залишається спірним.

Інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту каптоприл залишається препаратом другого ряду. Його використовують, коли застосування тіопроніну неможливе або було невдалим, проте його дія до кінця не вивчена.

Камені з 2,8-дигідроксиаденіну

Генетично детерміновані дефекти аденінфосфорибозилтрансферази призводять до високої екскреції з сечею малорозчинного 2,8-дигідроксиаденіну, внаслідок чого з нього формуються конкременти. Їх діагностика та профілактика аналогічні для каменів із сечової кислоти. Рекомендується застосовування алопуринолу високими дозами, але під регулярним моніторингом.

Ксантинові камені

Пацієнти, у яких утворюються ксантинові камені, зазвичай мають знижений рівень сечової кислоти в сироватці крові.

Підвищене споживання рідини забезпечує оптимальний рівень питомої ваги сечі < 1010. Дієта з виключенням пуринів знижує ризик спонтанної кристалізації ксантину в сечі. Однак не існує доступного медикаментозного лікування даного захворювання.

Медикаментозно-індуковані камені

Виникають при застосуванні певних лікарських препаратів. Виділяють два типи таких конкрементів:

- камені, сформовані при кристалізації сполук ліків (алопуринол/оксипуринол, амоксицилін/ампіцилін, цефтриаксон, ципрофлоксацин, ефедрин, індинавір, магнію трисилікат, сульфаніламіди, триамтерен);
- камені, що утворюються в результаті погіршання складу сечі, зумовленого застосуванням деяких речовин (ацетазоламіду, алопуринолу, алюмінію і магнію гідроксиду, аскорбінової кислоти, кальцію, фуросеміду, проносних засобів, метоксифлурану, вітаміну D).

Камені невідомого складу

Діагностична візуалізація починається з проведення УЗД обох нирок для встановлення наявності каменів. У дорослих необхідно виконати УЗД не лише нирок, а й сечоводів і сечового міхура та спіральну комп'ютерну томографію, щоб розрізнити кальцієвмісні та некальцієві камені.

Результати аналізу крові можуть свідчити про тяжкі метаболічні та органічні розлади, такі як ниркова недостатність, гіперпаратиреоїдизм, гіперкаліємія і гіперурикемія. У дітей додатково проводять обстеження на гіпероксалемію. Посів сечі необхідно виконувати, якщо є ознаки інфекції.

Постійний pH сечі > 6 в добовому профілі може спричиняти кристалізацію сечової кислоти, а pH сечі > 5,8 вказує на АНК, якщо ІСШ виключено.

За допомогою мікроскопії сечового осаду можна виявити рідкісні види каменю, такі як 2,8-дигідроксиаденінові, цистинові та ксантинові.

Проведення діагностичних заходів (табл. 11) дає змогу визначити найбільш імовірний тип каменю і рекомендувати пацієнту конкретну схему лікування.

Таким чином, сьогодні спостерігається подальший ріст захворюваності на СКХ. Корекція водного режиму та способу життя певною мірою сприяє покращанню стану хворих. Однак основою патогенетичного лікування продовжує залишатися застосування цитратних сумішей.

Підготував Олександр Шмерхльов

Туберкульоз нирки

С.П. Пасєчніков, д.мед.н., професор, завідувач кафедри урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, завідувач відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України»
М.В. Мітченко, к.мед.н.; С.В. Нашеда, відділ запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України»

Туберкульоз – одна з найбільш актуальних медико-соціальних проблем не тільки в Україні, але й в усьому світі [2]. Від 4 до 4,5 млн вперше виявлених хворих виділяють мікобактерію туберкульозу (МБТ). Щодня внаслідок цього захворювання помирає близько 5 тис. осіб, а за рік ця цифра сягає 2 млн [10].

Епідеміологічна ситуація з туберкульозу залежить від рівня економічного розвитку країни і добробуту населення. Значною проблемою є хіміорезистентний туберкульоз. В Україні частота первинної хіміорезистентності у різних регіонах становить 20-30%, а вторинної – 65-75% [10].

Разом із тим серед усіх хворих на туберкульоз питома вага позалегеневих форм цього захворювання у високорозвинених державах становить від 1/4 (Австралія, Швейцарія, Німеччина) до 1/3 (США) і навіть 1/2 (Канада, Франція) [8]. В Україні частка осіб, вражених позалегеневими формами туберкульозу, сягає 9,6%. З 2000 по 2010 р. цей показник підвищився у 2 рази [10]. Низький відсоток виявлення захворювання спричинений значним скороченням фінансування галузі охорони здоров'я і зменшенням кількості медичних кадрів на фоні епідемії туберкульозу. Держава, на жаль, не приділяє достатньої уваги даній проблемі.

Етіопатогенез

Останнім часом спектр збудників нефротуберкульозу розширився, і не виключено, що ця тенденція зберігатиметься й надалі. Крім основних їх видів, необхідно враховувати етіологічне значення й атипових мікобактерій, таких як *Mycobacterium avium*, *M. chelonae, M. fortuitum, M. kansasii, M. simiae.*

Ще одним негативним фактором є здатність мікобактерії набувати фенотипічної та генотипічної стійкості. Фенотипічна стійкість – це резистентність мікобактерій до впливу різних фізико-хімічних факторів. Генотипічна – виникає під дією певних чинників на їх спадковість (наприклад стійкість до антибактеріальних препаратів) [8].

Сучасна концепція патогенезу туберкульозу нирки полягає в підході до цього питання не як до самостійного захворювання органа, а як до місцевого прояву генералізованого процесу, який вражає весь організм, з урахуванням особливостей, характерних для позалегеневого туберкульозу [1].

Проникнення мікобактерій в організм людини є обов'язковою умовою для розвитку захворювання, однак не завжди призводить до одночасного виникнення туберкульозного процесу. У більшості людей первинне інфікування проходить безсимптомно і за умови адекватної імунної відповіді завершується без серйозних наслідків. Первинний туберкульоз, у т.ч. міліарне ураження нирок при гематогенно-дисемінованому туберкульозі, виникає тільки за наявності низки сприятливих умов. До них належать масивне інфікування вірулентними мікобактеріями і недостатність імунокомпетентної системи, що забезпечує резистентність макроорганізму до туберкульозної інфекції [2].

Особливо тяжкі форми первинного туберкульозу у дітей і туберкулінонегативних дорослих розвиваються під дією несприятливих факторів зовнішнього середовища (неповноцінне харчування, незадовільні умови проживання, важка фізична праця), що знижують захисні функції організму. В опублікованих останніми роками наукових працях описано генералізовані форми первинного туберкульозу у хворих після трансплантації нирки із застосуванням масивної імуносупресивної терапії.

Більшість випадків нефротуберкульозу у дорослих є вторинними по відношенню до існуючих в організмі туберкульозних вогнищ, що клінічно не проявились або є латентними. Можливі два основні шляхи розвитку вторинного туберкульозу: ендогенна реактивація туберкульозної інфекції на фоні зниженої імунної відповіді організму і (набагато рідше) масивне екзогенне інфікування. При будь-якому із вказаних варіантів виникає гематогенна дисемінація мікобактерій з наступним ураженням органів і систем.

Сьогодні більшість клініцистів визнають гематогенний шлях поширення інфекції основним при ураженні нирок. Проте якби він був єдиним, то слід було б очікувати розвитку двостороннього нефротуберкульозу в усіх людей, які перенесли туберкульозну бактеріємію. Однак клінічна практика та експериментальні дані свідчать про інше [4].

Отже, в патогенезі нефротуберкульозу слід розглядати:

- шляхи інфікування нирки мікобактеріями туберкульозу;

- механізми формування і розвитку первинних вогнищ специфічного запалення, умови і шляхи його розповсюдження;
- послідовність і механізми утворення різних форм туберкульозних уражень;
- стадії розвитку туберкульозного процесу в нирці;
- формування імунітету, роль його окремих факторів;
- загальну і місцеву реакцію організму на туберкульозну інфекцію при позалегеневих ураженнях;
- механізми відновлювальних процесів, а також виникнення ускладнень туберкульозу нирки.

Виділяють наступні чотири фактори, від співвідношення яких залежить перебіг захворювання [4].

1. Резистентність макроорганізму.
2. Вірулентність збудника.
3. Мінімальна інфікуюча концентрація.
4. Умови депонування збудника.

По відношенню до останнього фактора встановлено, що швидкість виділення мікобактерій із ураженого органа повинна бути досить низькою, щоб забезпечити достатню їх концентрацію за рахунок розмноження. За умови нормального кровопостачання на внутрішню зону мозкового шару нирки припадає лише 5% кровотоку [4]. Ця особливість сприяє розвитку інфекційного процесу не лише за рахунок депонування мікобактерій, але й внаслідок недостатнього надходження в цю зону протитуберкульозних антитіл. Саме цим пояснюється той факт, що репаративні реакції в умовах звичайного протитуберкульозного імунітету найбільш сприятливо розвиваються в корковому шарі нирок, у той час як у ділянці верхівок пірамід специфічний запальний процес прогресує. Питання про значення порушень венозного відтоку в патогенезі туберкульозного ураження нирки залишається відкритим.

Накопичення мікобактерій у свою чергу є лише однією з причин послідовних реакцій, що призводять до розвитку однобічних деструктивних форм специфічного запального процесу. До інших сприяючих цьому факторів відносять порушення кровопостачання, венозного відтоку з нирки, уродинаміки, а також наявність сечокам'яної хвороби, хронічного пієлонефриту та інших захворювань нирок [4].

Класифікація туберкульозу нирок [11]:

I ступінь – туберкульоз паренхіми нирки (без видимих рентгенологічних змін);

II ступінь – туберкульоз ниркового сосочка (рентгенпозитивний);

III ступінь – кавернозний туберкульоз (одна каверна);

IV ступінь – полікавернозний туберкульоз нирки;

V ступінь – туберкульозний піонефроз.

Виділяють наступні фази туберкульозного процесу: інфільтрації, розпаду, розсмоктування, рубцювання, звапнення.

Критерії підтвердження діагнозу: МБТ(+), МБТ(–) – підтверджений та не підтверджений бактеріологічно; МБТ(0) – дослідження не проводилось; ГІСТ(+), ГІСТ(–) , ГІСТ(0) – підтверджений гістологічно, не підтверджений гістологічно, гістологічне дослідження не проводилося.

Деякі автори рекомендують враховувати наступні фактори:

- функціональний стан нирки: функція не порушена, знижена, відсутня;
- ускладнення (конкременти, пухлини, пієлонефрит, амілоїдоз, хронічна ниркова недостатність, рубцеві деформації, стриктури);
- локалізацію (одна, дві нирки, єдина нирка; верхній, середній, нижній сегменти, тотальне ураження нирки; одна, декілька чашечок).

Клінічна картина

Незважаючи на схожість основних клінічних проявів нефротуберкульозу з іншими урологічними захворюваннями, механізми їх виникнення відрізняються та значною мірою залежать від розповсюдження специфічного запального процесу в органах сечостатевої системи, стадії захворювання і тяжкості ускладнень.

Характерних для туберкульозу нирок клінічних симптомів не існує. На початкових стадіях захворювання, з появою в паренхімі перших туберкульозних горбиків, клінічні симптоми або зовсім відсутні, або мають неспецифічні прояви – слабкість, нездужання, швидку втомлюваність, зменшення маси тіла, втрату апетиту, інколи – наявність субфебрильної температури тіла, ниючого болю в поперековій ділянці. Також на ранніх стадіях нефротуберкульозу хворі найчастіше відмічають помірно виражену дизурію. Остання, як правило, не пов'язана зі специфічним запальним ураженням сечового міхура, а є наслідком дії токсинів МБТ на нейрорецепторний апарат.

Тотальна нетривала макрогематурія на початкових стадіях нефротуберкульозу виникає несподівано, без будь-яких причин. Патогенез гематурії в таких випадках пов'язують з ерозією стінок судин при ураженні ниркового сосочка. Больовий синдром для ранніх стадій захворювання нехарактерний.

При загостренні процесу, прориві туберкульозної каверни в ниркову миску відмічається озноб, температурна крива набуває гектичного характеру, виникають біль в поперековій ділянці, дизурія. При обтурації сечовода казеозними масами спостерігається ниркова колька.

Тупий біль у поперековій ділянці на боці ураження виникає при утворенні каверн в мозковому шарі нирки. При цьому інтервал та інтенсивність болю залежать від розміру каверни і сполучення її з чашково-мисковою системою. Ізольовані, заповнені гнійним детритом, напружені каверни можуть бути причиною постійного болю в поперековій ділянці. Прорив каверни в миску може супроводжуватись несподіваною макрогематурією і

дизурією. Водночас хворі відмічають зниження інтенсивності болю на боці ураження.

При кавернах, що мають норицеподібне з'єднання з порожнинною системою нирки, больові відчуття в поперековій ділянці є періодичними, а дизурія – постійною, виходячи в клінічній картині на перше місце.

Порушення уродинаміки внаслідок стенозу сечовивідних шляхів супроводжується значними змінами клініки нефротуберкульозу. Хворі часто відмічають постійну важкість в поперековій ділянці, періодичні напади ниркової кольки з підвищенням температури тіла, посилення болю у ділянці нирки під час або одразу після сечовипускання. При розповсюджених формах нефротуберкульозу, ускладнених двобічним порушенням уродинаміки, на перше місце виступають клінічні прояви хронічної ниркової недостатності.

Діагностика

Проблема діагностики туберкульозу сечостатевої системи, особливо на початкових стадіях захворювання, дотепер зберігає свою актуальність. Завдання лікаря полягає не тільки у виявленні туберкульозної етіології захворювання, а й у визначенні ступеня анатомічних і функціональних змін в ураженому органі, стадії та активності туберкульозного процесу. У комплексному обстеженні хворих на нефротуберкульоз має місце практично весь діагностичний арсенал сучасної уронефрології.

Проте не всі методи обстеження мають однакове клінічне значення. Одні з них дають змогу запідозрити специфічний запальний процес в органах сечовидільної системи, інші – встановити діагноз чи визначити активність і розповсюдженість туберкульозного процесу. Крім того, під час динамічного спостереження за станом хворих, які отримують лікування з приводу нефротуберкульозу, ступінь інформативності діагностичних тестів змінюється. Методи обстеження, що були необхідними для постановки діагнозу, відходять на друге місце, а клінічне значення неспецифічних показників активності запального процесу зростає. У зв'язку з цим на різних етапах лікування слід комплексно і цілеспрямовано використовувати загальноклінічні, спеціальні мікробіологічні, рентгенологічні, сонографічні, комп'ютерно-томографічні, функціональні, біохімічні та морфологічні методи обстеження [11].

До найбільш характерних проявів сечового синдрому при нефротуберкульозі належать лейкоцитурія, еритроцитурія, помірна протеїнурія.

Лейкоцитурія при туберкульозі нирки – одна з найбільш частих патологічних змін в сечі. Її інтенсивність може бути різною: від незначної (виявлення поодиноких лейкоцитів) до вираженої (лейкоцити покривають все поле зору). Однак загальний аналіз сечі в деяких випадках дає хибний результат. Це пов'язано з тим, що при обмеженому деструктивному ураженні однієї з нирок кількість виявлених лейкоцитів зменшується за рахунок розведення ниркової сечі міхуровою. У таких випадках рекомендується роздільний забір сечі з ниркових мисок. Лейкоцитурія в загальному аналізі сечі при туберкульозі паренхіми нирки виявляється в 70% випадків, при туберкульозному папіліті – у 67,6%, кавернозному туберкульозі – у 94% [4].

Еритроцитурію, за даними різних авторів [4, 13], діагностують у 32-80% хворих. Її джерелом при туберкульозі сечовидільної системи може бути як нирка, так і сечовий міхур. При цьому частота даного симптому не залежить від розповсюдженості туберкульозного процесу.

Протеїнурія, особливо в поєднанні з лейкоцитурією, належить не тільки до ранніх, але й до найбільш постійних змін при туберкульозі нирки. З метою уточнення її генезу в клінічній практиці використовують фармакопротеїнуричну пробу (при туберкульозному ураженні нирок виявляють клубочковий і канальцевий компоненти екскреції білка, при пієлонефритах – лише канальцевий).

За класичним уявленням реакція сечі при туберкульозі нирок кисла у 75% випадків, однак у 25% хворих вона є лужною [8]. Це пояснюється наявністю в сечі неспецифічної бактеріальної флори, особливо кишкової групи.

Виявлення МБТ є найбільш достовірним і раннім симптомом туберкульозу сечостатевої системи, тому для діагностики цього захворювання важливим є пошук в сечі збудника (шляхом мікроскопії осаду та культурального дослідження на специфічних середовищах). Сьогодні доведено, що МБТ в сечі виявляється тільки при специфічному ураженні сечостатевої системи.

Слід пам'ятати, що мікробіологічне дослідження сечі при нефротуберкульозі відіграє важливу роль як для підтвердження діагнозу, так і для вибору оптимального режиму лікування. У даний час вважають, що виявлена МБТ є не тільки раннім, але й найбільш достовірним проявом туберкульозу нирки та основною підставою для встановлення діагнозу навіть за відсутності рентгенологічних і лабораторних даних.

При бактеріологічному дослідженні на МБТ рекомендують проводити не менше 5 аналізів (обов'язково ранкової сечі). Позитивний результат отримують у 60-70% хворих [4]. Частота виявлення МБТ залежить від ступеня розповсюдженості специфічного процесу. Наявність мікобактерій у сечі є беззаперечним доказом нефротуберкульозу, але слід пам'ятати і про можливість потрапляння збудника в сечу у чоловіків при захворюванні простати. Важливе значення має дослідження сечі, отриманої при роздільній катетеризації сечоводів, що дозволяє більш точно визначити бік ураження.

Найбільш результативним бактеріоскопічним методом виявлення МБТ є люмінесцентна мікроскопія.

Для експрес-діагностики сечостатевого туберкульозу можна використовувати метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Він дає змогу за декілька годин ідентифікувати фрагменти ДНК мікобактерії. Точність методу коливається від 60 до 71% [4]. Низький відсоток виявлення ДНК МБТ в сечі за наявності специфічного процесу пояснюється цілковитою ізоляцією каверни або повним уродинамічним блоком. Тому негативний результат не виключає наявності туберкульозу, а позитивний є вагомим аргументом (але не єдиним діагностичним критерієм) на користь даного захворювання. Також за допомогою ПЛР не можна встановити локалізацію вогнища інфекції.

Туберкулінодіагностика є одним із основних методів підтвердження або виключення специфічної етіології процесу при захворюванні органів сечостатевої системи. Вона базується на явищі специфічної сенсибілізації, коли у відповідь на введення туберкуліну спостерігається запально-алергічна реакція уповільненого типу. Крім місцевої реакції на підшкірне введення туберкуліну, можуть виникати загальна і так звані «реакції уколу» (місцева алергічна реакція шкіри на компоненти туберкуліну).

Провокаційні туберкулінові проби використовують для діагностики вперше запідозреного туберкульозного ураження органів сечостатевої системи, а також для оцінки ефективності проведеного специфічного лікування та визначення активності процесу [3].

Окрім реакції Манту, для диференційної діагностики нефротуберкульозу виконують пробу Коха. При цьому доза туберкуліну вводиться під шкіру плеча. Оцінку результату проводять через 24; 48; 72 і 96 год. Наростання лейкоцитурії і/або еритроцитурії, посилення болю в поперековій ділянці і дизурії вказують на позитивну вогнищеву реакцію. До та після введення туберкуліну хворому вимірюють температуру тіла кожні три години. Підвищення температури понад 37,5 °С, слабкість, головний біль, біль в суглобах свідчать про позитивну загальну реакцію.

Значна роль у діагностиці туберкульозу нирок належить рентгенологічним методам діагностики. Променеве обстеження виконується обов'язково і дає змогу виявити розміри і топографію ураження, його форму і стадію процесу. У даний час використовують всі існуючі види обстежень, однак складні рентгенодіагностичні методи слід застосовувати лише при недостатній інформативності менш інвазивних. При цьому не існує завчасно складеної схеми рентгенологічних обстежень пацієнтів з підозрою на наявність у них туберкульозу нирки [7].

Рентгенологічне обстеження хворих на туберкульоз сечостатевої системи допомагає лікарю вирішити наступні завдання:

- виявлення функціональних порушень сечостатевої системи і оцінка стану уродинаміки верхніх сечовивідних шляхів;
- визначення ступеня ураження і розповсюдження специфічного процесу в нирках і сечовивідних шляхах;
- виявлення ранніх інфільтративних змін ниркової паренхіми;
- встановлення обсягу деструктивних змін в нирках (деформації, виключення чашечки, наявність різних за розмірами порожнин – каверн, що можуть бути ізольованими або сполучатись із порожнинною системою нирки).

Оглядова рентгенограма дає змогу виявити кальцинати в проекції нирок і нижніх відділів сечостатевого тракту.

Екскреторна урографія має значні переваги в дослідженні патології нирок і сечовивідних шляхів. Ураження нирок може проявлятись на рентгенограмах у вигляді деструкції сосочка, повної оклюзії шийки чашечки (виключена чашечка), деформації більшості чашечок або розповсюдженої деструкції ниркової паренхіми.

Ретроградну пієлографію сьогодні виконують рідше, проте важливо виділити три показання для її проведення. Першим є наявність стриктури сечовода, коли необхідно встановити її довжину, ступінь обструкції та порушення уродинаміки. У другому випадку ретроградна пієлографія виконується для отримання сечі з кожної нирки окремо і визначення боку ураження. Третім показанням є ниркова недостатність, при якій зниження концентраційної функції органа не дає можливості виконати екскреторну урографію.

Перкутанна антеградна пієлографія стає важливою альтернативою при розширенні чашково-мискової системи нирок. Її проведення більш зручне для візуалізації нефункціонуючої нирки або для уточнення стану верхніх сечових шляхів вище місця обструкції. Даний метод також використовують для аспірації вмісту ниркової миски і каверн з подальшим його дослідженням. Також при цьому можливе пряме введення лікарських препаратів у порожнину нирки.

Рівень інформативності комп'ютерної томографії (КТ) порівняно з екскреторною урографією невисокий. КТ може допомогти в складних випадках при проведенні диференційної діагностики з іншими захворюваннями.

Радіоізотопні методи дослідження (реносцинтіграфія, динамічна і статична сцинтіграфія нирок) дають змогу отримати дані щодо функціонального стану нирок, корисні для оцінки ефективності лікування.

Цінність ультразвукового дослідження при сечостатевому туберкульозі незначна. Його використовують у період проведення хіміотерапії для моніторингу перебігу захворювання шляхом вивчення структурних змін і порушень уродинаміки.

Лікування

Лікування хворих на туберкульоз нирки є комплексним і довготривалим. У тих випадках, коли

повне одужання малоймовірне, воно повинно бути направлене на покращення якості життя пацієнта, збереження часткової працездатності та ерадикацію збудника [6].

При туберкульозі нирки показане комплексне лікування, що включає:

- етіотропну терапію протитуберкульозними лікарськими засобами, активними відносно МБТ (специфічна терапія);
- патогенетичне лікування;
- місцеву терапію;
- лікування супутніх захворювань, а також запобігання і усунення побічних реакцій, викликаних специфічною терапією;
- оперативне лікування.

Впровадження в клінічну практику сучасних протитуберкульозних препаратів протягом останніх 50 років дало змогу досягти значних успіхів у лікуванні хворих на туберкульоз нирки. У доантибактеріальний період єдиним методом була нефректомія. Сьогодні при виявленні захворювання на ранніх стадіях досягнути видужання вдається у більшості випадків завдяки консервативному лікуванню [9].

Метою проведення хіміотерапії хворих на туберкульоз є:

- клінічне одужання з мінімальними функціональними втратами і залишковими змінами;
- профілактика рецидиву захворювання;
- пригнічення розмноження мікобактерій і запобігання їх розповсюдженню в організмі;
- усунення збудника в організмі хворих з метою запобігання зараженню оточуючих.

Загальні принципи лікування хворих на туберкульоз сечостатевої системи за допомогою антибактеріальних препаратів відповідають принципам хіміотерапії при інших локалізаціях специфічного процесу і полягають у комбінованому, безперервному і довготривалому прийомі антибіотиків, виборі препаратів з урахуванням чутливості до них МБТ, їх переносимості пацієнтом, а також взаємодії з іншими лікувальними засобами комплексної терапії.

Усі дослідження відносно консервативного лікування туберкульозу сечостатевої системи за останні 15 років базуються на концепції двофазної хіміотерапії. Ця система лікування є домінуючою. Згідно з результатами клініко-експериментальних досліджень, ефективність хіміотерапії залежить передусім від можливості попередження селекції резистентних мутантів МБТ у вогнищі специфічної деструкції. Вірогідність відбору стійких штамів збудника найвища на початку лікування, коли величина популяції мікобактерій в 1 $см^3$ тканини може сягати 10^8 мікробних тіл. З огляду на це початок хіміотерапії повинен бути достатньо інтенсивним. Надалі можливий перехід на інтермітуючий прийом антибактеріальних препаратів і навіть на монотерапію [4].

Необхідність проведення інтенсивної хіміотерапії на початкових етапах лікування хворих на нефротуберкульоз у даний час є загальноприйнятою. Головним її завданням є пригнічення життєдіяльності збудника у вогнищі специфічної деструкції і забезпечення оптимальних умов для репаративних процесів.

Успіх антибактеріальної терапії значною мірою залежить від початкової резистентності МБТ, імунологічного статусу макроорганізму, переносимості протитуберкульозних препаратів. Хіміотерапевтична цінність тієї чи іншої комбінації туберкулостатиків зумовлена здатністю її компонентів потрапляти і оптимально взаємодіяти у вогнищі специфічної деструкції в концентраціях, достатніх для пригнічення життєдіяльності МБТ. Це залежить не лише від дози і шляху введення протитуберкульозних препаратів, а й від часу їхньої дії в активній формі.

Міжнародна протитуберкульозна спілка рекомендує в лікуванні туберкульозу використовувати схеми із застосуванням чотирьох препаратів для максимального медикаментозного навантаження на МБТ. Однак при даному підході частіше виникають ускладнення: ниркова і печінкова недостатність, непереносимість протитуберкульозних препаратів, токсико-алергічні реакції [5].

Позитивним у використанні чотирьох препаратів є:

- більш висока частота нормалізації аналізів сечі і перехід культивованих мікобактерій в некультивовані;
- більш виражені морфологічні ознаки інволюції туберкульозного запалення.

Показаннями для застосування чотирьох препаратів на ініціюючому етапі у вперше виявлених хворих є початкові форми туберкульозу нирок при нормальних показниках азотовидільної функції і відсутність симптомів ниркової недостатності.

В осіб похилого віку спостерігається знижена швидкість метаболічних процесів, що обмежує використання даного режиму. Печінкова і ниркова недостатність, обтяжений алергологічний анамнез також є протипоказаннями до використання чотирьох препаратів [5].

У даний час найбільш ефективними є наступні схеми лікування [12].

А. Інтенсивна (початкова) фаза терапії (не менше 3 міс):

- ізоніазид + рифампіцин + піразинамід + етамбутол;
- ізоніазид + рифампіцин + піразинамід + стрептоміцин.

Б. Фаза продовження (не менше 4 міс):

- ізоніазид + рифампіцин;
- ізоніазид + інозіазид;
- ізоніазид + тіоацетазон.

Дозування, тривалість прийому та шляхи введення препаратів для кожного хворого підбирають індивідуально. При цьому враховують його вагу, вік, наявність супутньої патології, переносимість препаратів, ступінь активності інфекційного процесу та результати антибіотикограми.

Однак, на жаль, не завжди вдається досягти позитивного результату шляхом консервативного лікування навіть на ранніх етапах захворювання. До основних причин неефективності антимікобактеріальної терапії належать [12]:

- призначення неадекватних схем терапії;
- нерегулярний прийом препаратів;
- передчасне припинення лікування;
- токсичність і непереносимість препаратів;
- початкова резистентність мікобактерій до антибіотиків.

До хірургічного лікування у даний час вдаються тільки в тих випадках, коли можливості протитуберкульозної терапії повністю вичерпані. Консервативне лікування на початкових етапах захворювання практично завжди приводить до одужання хворого, однак у запущених випадках воно є малоперспективним і лише зумовлює перехід відкритої форми в закриту. Навіть за умови досягнення бактерицидного ефекту у вогнищі специфічної деструкції масивні казеозно-некротичні зміни ниркової паренхіми не підлягають зворотному розвитку. При полікавернозному туберкульозі або піонефрозі жоден з режимів хіміотерапії не може забезпечити повного одужання.

Зруйнована туберкульозним процесом нирка нерідко є джерелом хронічної інтоксикації з розвитком симптоматичної артеріальної гіпертензії та маніфестацією клінічних проявів захворювання. У зв'язку з цим більшість клініцистів у подібних випадках є прихильниками хірургічної тактики на фоні хіміотерапії.

Одним із методів хірургічного лікування є нефректомія. На сучасному етапі її виконують рідше, але, на жаль, вона залишається найбільш розповсюдженою операцією при туберкульозі нирки. При оцінці показань до нефректомії в кожному окремому випадку потрібно враховувати наступні фактори:

- функціональний і морфологічний стан нирки, вираженої туберкульозом;
- стадію і характер перебігу туберкульозного процесу в організмі;
- функціональний стан контралатеральної нирки і сечового міхура;
- вік хворого, наявність супутніх захворювань, чутливість до протитуберкульозних препаратів.

Показання до нефректомії при туберкульозі нирки поділяють на вітальні, абсолютні та відносні. До вітальних належать:

- розрив туберкульозної нирки;
- полікавернозний туберкульоз нирки, ускладнений гострим неспецифічним пієлонефритом;
- поєднання туберкульозу та пухлини нирки.

Абсолютні показання включають:

- туберкульозний піонефроз;
- полікавернозний туберкульоз із різким порушенням функції нирки;
- полікавернозний туберкульоз із частковим збереженням функції нирки при ерозивних формах туберкульозу сечового міхура, без тенденції до загоювання в процесі консервативного лікування;
- туберкульоз нирки, що є причиною симптоматичної гіпертензії;
- туберкульоз нирки, який є джерелом рецидивуючого процесу, що не підлягає консервативному та органозберігаючому хірургічному лікуванню.

Відносними показаннями до нефректомії є:

- фіброзно-кавернозний туберкульоз нирки зі зниженням функції нирки більш ніж на 50% у фазі стійкої стабілізації процесу;
- полікавернозний туберкульоз із вторинним каменеутворенням без клінічних проявів.

Із органозберігаючих операцій сьогодні виконують резекцію нирки, кавернектомію, кавернотомію.

Незалежно від виду оперативного втручання слід обов'язково проводити передопераційну та післяопераційну хіміотерапію, яка є одним із головних факторів ефективності оперативних втручань у фтизіоурологічних хворих.

Література

1. Беллендир Э.Н. Патогенез, иммунология и патологическая анатомия внелегочных локализаций туберкулеза // Внелегочный туберкулез: Руководство для врачей / Под ред. А.В. Васильева. – СПб., 2000. – С. 36-48.

2. Возианов А.Ф. Атлас-руководство по урологии в 3-х томах / А.Ф. Возианов, А.В. Люлько. – Днепропетровск: Днепр – VAL, 2001. – Т. 2. – С. 581-628.

3. Грунд В.Д. Провокационная туберкулино-фармако-индигокарминовая проба в диагностике туберкулеза почек и определении его активности / В.Д. Грунд, Л.А. Шапиро, Л.И. Витер и др. // Проблемы туберкулеза. – 1989. – № 9. – С. 60-63.

4. Камышан И.С. Руководство по туберкулезу урогенитальных органов / И. С. Камышан. – К., 2003. – 494 с.

5. Камышан И.С. Лечение туберкулеза почек / И.С. Камышан, А.И. Мемс // Урология. – 2005. – № 1. – С. 9-12.

6. Лопаткин Н.А. Рациональная фармакология в урологии / Н.А. Лопаткин, Т.С. Перепанова. – М.: Литтерра, 2006. – С. 347-373.

7. Ткачук В.Н., Волович Л.Я. Рентгенологическая диагностика туберкулеза мочевой системы. – Киев: Здоров'я, 1979. – 160 с.

8. Ткачук В.Н. Туберкулез мочеполовой системы / В.Н. Ткачук, Р.К. Ягафарова, С.Х. Аль-Шукри. – СПб.: СпецЛит, 2004. – 318 с.

9. Ткачук В.Н. Туберкулез почки // Нефрология: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2000. – С. 300-321.

10. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник за 2000-2010 роки / МОЗ України, Державний заклад, Центр медичної статистики МОЗ України, Всеукраїнський центр контролю за туберкульозом ; гол. ред. І.М. Ємець. – К., [б.в.], 2011. – 103 с.

11. Урологія: діючі протоколи надання медичної допомоги / Н.М. Андонєва, О.В. Борисов, О.Ф. Возіанов, С.О. Возіанов та ін.; за ред. С.П. Пасєчнікова. – К., 2011. – 626 с.

12. Лікування туберкульозу / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, І.Г. Ільницький, В.Г. М'ясніков. – К.: Логос, 1996. – С. 4-5.

13. Шабад А.Л. Туберкулез почки / А.Л. Шабад. – Т., 1978. – 205с.

Курение или здоровье – выбор за мужчиной

Бросить курить или хотя бы на один день отказаться от сигарет – с этой инициативой в 1988 г. выступила ВОЗ. С тех пор 31 мая весь мир отмечает Всемирный день борьбы с курением, или Всемирный день без табака (World No Tobacco Day).

По данным ВОЗ, ежегодно от инфаркта миокарда, инсульта, рака, заболеваний легких и других болезней, ассоциированных с курением, умирает более 5 млн человек. В эту цифру не включены еще 600 тыс. человек (четверть из них составляют дети), причиной смерти которых стало пассивное курение.

Процесс курения представляет собой сухую перегонку табака в легкие при высокой температуре (температура тлеющей сигареты достигает 300 °С). Табачный дым содержит более 4 тыс. химических соединений, и его состав может существенно отличаться в зависимости от происхождения табака и способа курения. В нем выявлено более 60 токсичных соединений, в т.ч. полициклические ароматические углеводороды, нитрозосоединения и ароматические амины [1]. Также в табачном дыме обнаружены метан, аргон, аммиак, азот, ацетон, цианистый водород, сероводород, формальдегид, бензол, метиловый спирт, свободные радикалы, соли тяжелых металлов, радиоактивные элементы в высокой концентрации (полоний-210, калий-40, торий-228, радий-228, радий-226). Кроме того, в нем содержатся токсические отравляющие вещества:

- этилфенол (понижает артериальное давление, двигательную активность);
- пирен (вызывает спазм дыхательных путей и судороги, снижает уровень гемоглобина);
- нитробензол (в высоких концентрациях приводит к мгновенной потере сознания и смерти, в низких – вызывает сонливость, мышечные подергивания, тошноту, необратимые структурные изменения кровеносных сосудов);
- 2,4-диметилфенол (угнетает высшую нервную деятельность, действует как наркотик);
- антрацен (вдыхание паров или пыли обусловливает отек век, раздражение слизистых оболочек носа и горла, уменьшение массы тела);
- нитрометан (ослабляет внимание, учащает пульс, в высоких концентрациях вызывает состояние наркотического опьянения).

Необходимо помнить, что даже фильтры сигарет самых престижных и дорогих марок пропускают более 80% токсичных соединений.

Окись углерода, которая содержится в табачном дыме, связываясь с гемоглобином, приводит к повышению содержания карбоксигемоглобина более чем в 15 раз. При этом снижается уровень оксигемоглобина, а также способность крови снабжать ткани кислородом (на 5-10%). Гипоксия тканей стимулирует эритропоэз в костном мозге, однако обеспечение тканей и клеток кислородом не улучшается. Вместе с тем увеличение числа эритроцитов со временем приводит к сгущению крови и замедлению кровотока в мелких сосудах, что повышает риск развития инсульта и инфаркта. Из-за ухудшения кровообращения у курильщиков могут зябнуть конечности либо очень быстро развивается хроническая венозная недостаточность.

Смолы – это еще одна составляющая табачного дыма. Они образованы из смеси тысячи различных химических веществ, которые объединяются в процессе горения табака и образуют липкую черную массу. При курении частицы смол активно внедряются в стенки легких.

Одним из основных вредных компонентов табачного дыма является **никотин**. Поступление в организм этого вещества в незначительных дозах вызывает чувство удовольствия, повышает эмоциональный фон, снимает тревогу, способствует концентрации внимания, ускоряет метаболические процессы, снижает аппетит.

В то же время отрицательной чертой действия никотина является быстрое развитие никотиновой зависимости, с одной стороны, и формирование толерантности к нему – с другой. Начав с нескольких сигарет в день, курильщик вынужден постоянно увеличивать число выкуриваемых сигарет, для того чтобы получить тот же самый желаемый результат от воздействия никотина. Пропорционально этому повышается концентрация токсических веществ, попадающих в организм с табачным дымом. До определенного момента организм курильщика приспосабливается к воздействию токсических агентов. Однако постепенно происходят изменения в химическом составе внутренней среды организма, и возникают первые симптомы хронического отравления – учащенное сердцебиение, одышка, кашель, необъяснимые болевые ощущения в груди, сухость и неприятный привкус во рту, повышенная утомляемость, изменение цвета кожи, потеря ее эластичности, резь в глазах, периодические расстройства желудочно-кишечного тракта, похолодание конечностей. При выкуривании в день 20-25 сигарет за 30 лет человек пропускает через свои легкие 150-160 кг табака и не умирает только потому, что получает его в невысоких дозах на протяжении длительного периода времени.

В последнее время появляется все больше доказательств того, что курение оказывает негативное влияние на костную ткань. При этом патологические изменения в структуре костей более выражены у мужчин-курильщиков, однако подобные эффекты были также обнаружены у женщин в постменопаузе [1].

Отчасти воздействие курения на метаболизм костной ткани связано с опосредованным негативным влиянием на уровень половых гормонов (в частности снижение уровня эстрогенов). Кроме того, не исключено прямое токсическое действие на костную ткань. Уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у курильщиков ниже, чем у некурящих. Привычка выкуривать пачку сигарет в день может стоить человеку в среднем одного зуба каждые 5 лет, поскольку курение провоцирует возникновение пародонтита, что приводит к потере зубов.

На сегодняшний день имеются убедительные доказательства того, что курение повышает риск возникновения сахарного диабета [1] и является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Выкуривание даже одной сигареты вызывает учащение сердечного ритма и спазм сосудов, в результате чего повышается артериальное давление, нарушается кровоснабжение миокарда. Курение также может провоцировать развитие язвенной болезни желудка и осложняет течение многих заболеваний.

Курильщики со стажем чаще всего страдают от облитерирующего эндартериита – патологии, сопровождающейся необратимым сужением сосудов ног и нарушением питания тканей. У зависимых от этой вредной привычки лиц часто возникают воспаления нервных стволов — невриты, полиневриты, радикулиты и т.д.

Поступая в легкие, никотин через кровь в течение 8 с попадает в головной мозг. Это вещество воздействует на все отделы нервной системы, в т.ч. на центр удовольствия в головном мозге. Компоненты табачного дыма, в частности никотин, активно влияют на все нервные функции, но особенно чувствительны к ним ЦНС и прежде всего клетки головного мозга. Курильщику следует помнить, что под воздействием никотина происходит сужение мозговых сосудов, а следовательно, уменьшается приток крови к нервной ткани. В связи с этим часто возникает головная боль. Компоненты табачного дыма обусловливают снижение скорости ответных реакций и работоспособности, повышают утомляемость, ослабляют внимание и память, вызывают бессонницу, раздражительность и неврастению. Так, если обычный объем работы человек выполняет за 8 ч, то после выкуривания пачки сигарет для этого ему потребуется уже на 2 ч больше.

Ученые обнаружили крайне неблагоприятное воздействие никотина на синаптическую передачу нервных импульсов. В этой связи великий немецкий поэт Гете писал: «От курения тупеешь. Оно не совместимо с творческой работой».

При курении на электроэнцефалограмме появляются изменения, свидетельствующие об ослаблении биоэлектрической активности клеток головного мозга, степень которой пропорциональна количеству выкуриваемых сигарет.

Однако нарушения нервной деятельности, обусловленные курением, могут быть куда более тяжелыми. Согласно статистическим данным, роль этой вредной привычки в возникновении ряда нервных расстройств неоспорима. Причем мужчин в этом случае не назовешь сильным полом – именно они страдают от последствий курения сильнее всего. Мужчины, которые курят в настоящее время или курили ранее, подвержены риску развития когнитивных расстройств в процессе перехода в старшую возрастную категорию [2].

В 2010 г. во всем мире было зарегистрировано 36 млн случаев деменции, и по прогнозам к 2020 г. этот показатель удвоится. Согласно мнению исследователей, курение является фактором риска развития деменции. Результаты десятилетнего когортного исследования с участием более 7 тыс. человек (средний возраст составил 56 лет) показали, что у мужчин, которые продолжали курить, в течение следующего десятилетия отмечалось значительно более активное снижение познавательных процессов в сравнении с теми, кто никогда не курил. У лиц, недавно отказавшихся от этой вредной привычки, также выявлено некоторый когнитивный спад. У бывших курильщиков частота когнитивных расстройств была сходной с таковой у никогда не куривших пациентов [2].

Курение негативно сказывается на работе многих желез внутренней секреции (щитовидной, паращитовидных, гипофиза, надпочечников) и иммунной системы (угнетается выработка Т-лимфоцитов). Тиоцианат, один из основных компонентов табачного дыма, обусловливает увеличение экскреции йода и подавляет синтез гормонов щитовидной железы [1]. Необходимо отметить тот интересный факт, что результаты нескольких эпидемиологических исследований показали небольшую обратную связь между развитием рака щитовидной железы и курением (Kreiger, Parkes, 2000; Россинг и соавт., 2000). Так, данные объединенного анализа 14 исследований случай-контроль, проведенных в США, Европе и Азии, свидетельствуют, что курение связано с умеренным снижением риска рака щитовидной железы. Эта взаимосвязь была более выражена у настоящих курильщиков, чем у бывших. Отмечена также значительная тенденция к снижению риска рака щитовидной железы с увеличением стажа и повышением частоты курения [1]. Однако на фоне остальных крайне неблагоприятных эффектов курения этот факт выглядит забавным казусом и не более.

Главная мишень для никотина – верхние дыхательные пути и легкие, хотя, несомненно, раздражение тканей начинается уже в ротовой полости. Тепло табачного дыма разрушает эмаль зубов, вызывает воспаление слюнных желез (при этом усиливается слюноотделение), слизистых оболочек полости рта, гортани, трахеи, бронхов, бронхиол и альвеол. Это объясняет тот факт, что у заядлого курильщика чаще и быстрее развиваются бронхит и пневмония, которые трудно поддаются лечению и имеют хроническое течение. Поскольку табак содержит много канцерогенных веществ, вызывающих злокачественные заболевания, у курильщиков наблюдается высокий риск развития рака ротовой полости, гортани, легких.

О вреде курения знают все. Однако, к сожалению, абстрактная для курильщика информация о раке легких или перспективе возникновения сердечно-сосудистых заболеваний крайне редко может заставить отказаться от вредной привычки. А ведь она влияет не только на продолжительность жизни, но и на ее качество. Помимо прочих заболеваний, курение может обусловливать развитие эректильной дисфункции (ЭД) у мужчин и аноргазмии у женщин. Механизм воздействия никотина и других компонентов табачного дыма на представителей обоих полов в целом сходен. Длительное курение приводит к сужению кровеносных сосудов, а также к образованию атеросклеротических бляшек, в связи с чем ухудшается кровообращение в половых органах. Угарный газ, образуемый в процессе курения, вызывает гипоксию половых желез.

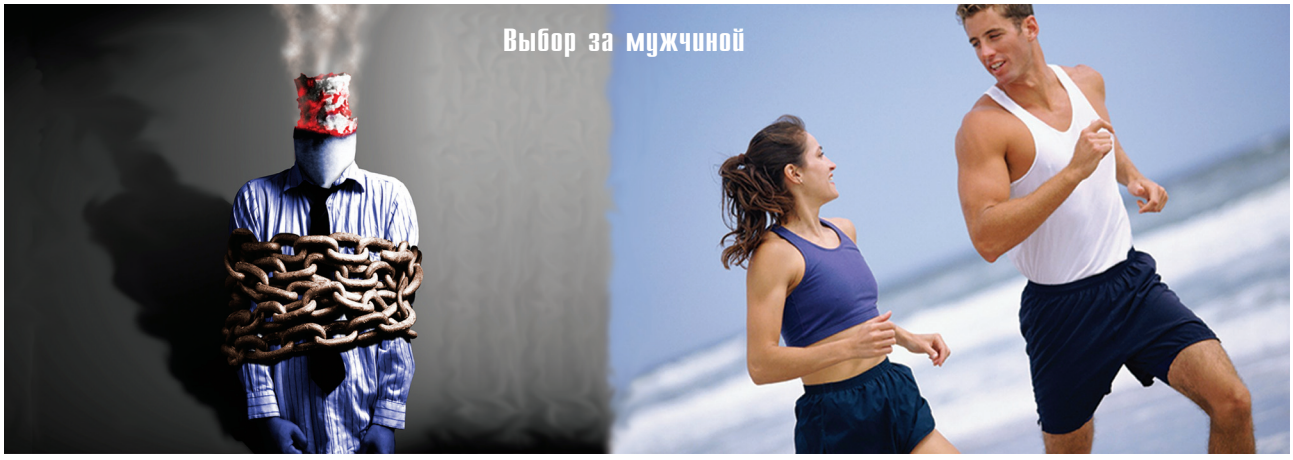
В связи с этим актуальными являются вопросы сексуального здоровья и фертильности у мужчин-курильщиков. Результаты недавно проведенных исследований показали, что курение негативно влияет на качество спермы. Никотин снижает подвижность сперматозоидов и их способность к оплодотворению. Согласно данным метаанализа почти 20 исследований, количество сперматозоидов у курильщиков уменьшается на 13-17%. Кроме того, у них отмечается значительное снижение подвижности сперматозоидов, изменение их морфометрических параметров и уменьшение количества морфологически нормальных сперматозоидов [1].

Касательно того, как курение влияет на сексуальное здоровье, статистика неутешительна – курящие мужчины на 50% чаще страдают импотенцией. Курение является одним из главных факторов риска развития импотенции и аденомы предстательной железы. При этом опасность для мужского здоровья представляет не только сосудосуживающий эффект табачного дыма. Никотин значительно сокращает выработку тестостерона и других андрогенов, что приводит к снижению сексуального влечения. Кроме того, он угнетает центры эрекции и эякуляции в поясничном отделе спинного мозга. Именно поэтому многие курильщики со временем сталкиваются с такой проблемой, как преждевременное семяизвержение. Этим вопросам посвящен ряд недавно проведенных исследований.

ЭД является актуальной проблемой общественного здравоохранения, от которой страдают миллионы мужчин во всем мире. Эта патология имеет сильное негативное влияние на межличностные отношения и качество жизни. Влияние курения на сексуальную жизнь – часто используемая тема в кампаниях по борьбе с курением. Взаимосвязь между курением и ЭД уже оценивали во многих исследованиях, однако все они имели определенные недостатки, поэтому сделать однозначные выводы о роли пагубной привычки в этиологии ЭД до сих пор не представляется возможным. Одной из проблем является то, что причинно-следственная связь между началом курения и заболеваемостью ЭД не может быть установлена в рандомизированных контролируемых экспериментах из этических соображений. И все же на некоторые результаты следует обратить внимание. Так, исследованиями было доказано, что вероятность возникновения ЭД ассоциируется с большим стажем курения [3, 4]. Кроме того, имеются сведения о высокой распространенности ЭД как среди настоящих, так и среди бывших курильщиков [4]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что только курение 30 и более сигарет в день вызывает ЭД [3]. Следует отметить тот факт, что была доказана роль пассивного курения относительно повышения частоты возникновения этого расстройства [5]. Кроме того, получены достоверные данные о том, что среди курильщиков зарегистрировано значительно больше случаев импотенции, чем среди мужчин в общей популяции (40 против 28%) [6, 7].

Также имеются сведения о двунаправленной связи между ЭД и курением [8]. С одной стороны, курильщики имеют более высокий риск развития ЭД, а с другой – пациенты с ЭД, особенно молодого возраста, начинают курить чаще, нежели мужчины, не имеющие проблем с эрекцией. Это объясняется психосоциальными установками и демонстрирует влияние данной патологии на качество жизни людей. В свете того, что взаимосвязь между курением и возникновением ЭД была неоднократно доказана, хочется понять – что же все-таки заставляет мужчин начать курить?

Интересное исследование было проведено с целью выявления взаимосвязи между курением, уровнем физической активности, избыточным весом и ЭД. Из 22 086 мужчин с различным статусом курения,



принимавших участие в исследовании, 3905 сообщили о наличии ЭД. Это подтверждает тот факт, что курение является фактором риска развития данной патологии как у курильщиков (относительный риск [ОР] 1,4; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,3-1,6), так и у тех, кто бросил курить (ОР 1,1; 95% ДИ: 1,1-1,2). Избыточный вес или ожирение также является фактором риска развития ЭД, и этот риск возрастает с повышением индекса массы тела (ИМТ) (ОР 1,2; 95% ДИ: 1,1-1,3 при ИМТ 25-26,9; ОР 1,7; 95% ДИ: 1,5-2 при ИМТ > 30). Физическая активность снижает риск развития ЭД (95% ДИ: 0,7-0,8). За 14-летний период наблюдения было отмечено, что ЭД чаще всего возникает у мужчин, которые являются курильщиками, имеют избыточный вес или страдают от ожирения и ведут малоподвижный образ жизни [9].

Следует также помнить, что огромный вред курящий наносит не только себе, но и окружающим, которых называют пассивными курильщиками. Последние, вдыхая табачный дым, подвергаются воздействию тех же компонентов табака, что и курящие, зачастую с такими же последствиями для здоровья. Пассивные курильщики также страдают головной болью и воспалительными заболеваниями дыхательного тракта.

Однако ужаснее всего то, что от курения страдают дети. У них из-за пассивного курения взрослых возникают синдром внезапной смерти, частые респираторные инфекции, отиты, бронхиальная астма. Мало того, страдают даже те дети, которым только предстоит родиться. Так, в австралийском популяционном исследовании случай-контроль (2003-2006) была доказана связь между курением родителей и риском развития острого лимфобластного лейкоза у детей. Было выявлено, что материнское курение не связано с риском развития данного заболевания. Если же в период зачатия ребенка отец выкуривает ≥ 15 сигарет в день, риск достигает 1,35 (95% ДИ: 0,98-1,86). Связь между отцовским курением и риском лейкоза не зависит от иммунофенотипических или цитогенетических подтипов. И это еще одна причина, по которой мужчине настоятельно рекомендуется отказаться от вредной привычки, особенно в момент создания семьи и при планировании зачатия ребенка [10].

Не только дети страдают от курения отцов. Так, известно, что у женщин-курильщиц менопауза в среднем наступает на 14 мес раньше, а если курят еще и их мужья – на 19 мес. Кроме того, жены курильщиков в 2 раза больше рискуют заболеть раком легких. К сожалению, на этом не заканчивается влияние мужского курения на состояние здоровья окружающих их женщин. Так, у женщин, чьи отцы курили в то время, когда они еще были в утробе матери, менструации прекращались примерно на 13 мес раньше, чем у дочерей некурящих [11].

В 2006 г. Украина ратифицировала Рамочную конвенцию ВОЗ по борьбе против табака (РКБТ ВОЗ). В этом документе говорится о необходимости проявлять бдительность в отношении любых попыток табачной промышленности подорвать или свести на нет усилия по борьбе с курением.

По данным пресс-службы МЗ Украины (http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20120531_2.html), в последнее время транснациональные табачные компании, которые действуют в нашей стране, изо всех сил пытались остановить или замедлить внедрение эффективных мер уменьшения употребления табака, определенных РКБТ ВОЗ. Однако несмотря на их сопротивление, некоторые меры все же будут приняты уже в ближайшее время. Так, с сентября нынешнего года с мест торговли должна исчезнуть реклама табачных изделий, а в октябре на сигаретных пачках можно будет увидеть наглядные изображения последствий курения.

Кроме того, 25 мая 2012 г. Верховная Рада Украины приняла во втором чтении законопроект «О внесении изменений в некоторые законы Украины относительно совершенствования отдельных положений об ограничении мест курения табачных изделий». Транснациональные табачные компании обратились лично к каждому депутату с просьбой не поддерживать законопроект, однако их усилия оказались тщетными. Документ был принят единогласно: 368 парламентариев проголосовали «за». Согласно этому законопроекту, с декабря 2012 г. свободными от табачного дыма станут заведения ресторанного хозяйства, объекты культурного назначения, помещения органов государственной власти и местного самоуправления и т.д. Следует отметить, что курение в учреждениях здравоохранения было запрещено на законодательном уровне еще несколько лет назад.

Реализация мер, определенных РКБТ ВОЗ, уже дает результаты: в нашей стране постепенно снижается распространенность табакокурения, а также заболеваемость и смертность, ассоциированные с ним. МЗ Украины преисполнено решимости и впредь противостоять действиям табачной промышленности, направленным на подрыв усилий по борьбе с курением.

К сожалению, бросить курить нелегко, поскольку никотин вызывает сильную зависимость. Однако человек может взять себя в руки и освободиться от этой пагубной привычки. В принципе, можно и необходимо бросать курить в любом возрасте и как можно раньше! У тех, кто отказывается от вредного пристрастия в возрасте 30-35 лет, продолжительность жизни равна таковой у никогда не куривших людей. Все знают о существовании эффективных методов лечения и о средствах, заменяющих никотин. Однако самым важным в отказе от курения является осознание двух моментов – **курить нельзя и можно не курить**. Также следует понимать, что именно происходит с организмом в то время, когда человек курит. Нужно отдавать себе отчет в том, что каждая затяжка – это добровольно принятая доза яда, с которым организм не может бороться. Надлежит осознавать, что курение – это не право подымить сигаретой, а преступление против собственного здоровья и здоровья окружающих.

Список литературы в количестве 11 источников находится в редакции журнала

Подготовила Ольга Жигунова

Женский мозг — мужской мозг

Серж Гингер (Serge Ginger), профессор, президент Международной федерации организаций по гештальтной подготовке (FORGE), вице-президент Французской федерации психотерапии, член правления Европейской ассоциации психотерапии (EAP)

Предлагаем вашему вниманию лекцию физиолога-клинициста, специализирующегося в области нейрологии в течение 20 лет, основателя гештальтной Парижской школы, известного ученого Сержа Гингера. Редакция благодарит автора за предоставленные материалы.

Слушание с помощью двух полушарий

Ученые считают, что 20% мужчин имеют женский мозг, а 10% женщин — мужской, конечно, с множеством индивидуальных различий. Например, у женщины острота слуха в 2,3 раза выше, чем у мужчины. Женщины слышат, что я кричу (и думают, что я зол), тогда как у мужчин создается ощущение, что я говорю в доверительной манере, даже с неким оттенком участия.

Женщина слышит говорящего с помощью обоих полушарий (левого и правого), тогда как мужчина — преимущественно с помощью левого полушария, с участием вербального, логического мышления и, следовательно, критически. У женщин — более тесные связи между двумя полушариями мозга (через corpus callosum), что позволяет решать одновременно несколько задач, и моя речь им кажется эмоционально окрашенной, субъективно осознанной через их желания и тревоги, пропущенные сквозь этические или социальные ценности (например феминизм). Они слышат, что я говорю, но еще больше чувствуют, как я это делаю, ощущая тембр моего голоса, ритм моего дыхания, мои предполагаемые чувства. Конечно, это доминирование слуха и субъективного слушания — всего лишь деталь, но она интересна тем, что мы можем наблюдать ее здесь и сейчас.

Два различных «вида»

Откровенно говоря, мы принадлежим к двум различным «видам». В настоящее время завершена расшифровка генома человека. Доказано, что человек и обезьяна имеют почти одинаковую генетическую наследственность — общую на 98,4%. Это значит, что различия между мужчиной и обезьяной (самцом человекоподобных обезьян) составляют всего лишь 1,6%, в то время как между мужчиной и женщиной эта разница – 5%. Таким образом, физиологически мужчина ближе к самцу обезьяны, чем к женщине. А женщина, как вы уже поняли, ближе к самке обезьяны.

Безусловно, такие провоцирующие подсчеты пренебрегают качественным аспектом: например, гены, способствующие развитию языка, искусства, философии и других наук, подчеркивают большой разрыв между родами у всех видов животных, в т.ч. у человека. Такая родовая идентичность отлична от половой идентичности.

Обычно лекции, которые я читаю студентам, составляют 40 тыс. страниц научных работ на английском и французском языках по этой тематике – около 150 специализированных книг и такое же количество статей. Сегодня я лимитирован объемом статьи и приведу перечень лишь части основных различий между мужчиной и женщиной.

Правое полушарие — мужское

Исследователи разных стран сходятся во мнении, что левое полушарие мозга более развито у женщин, а правое, так называемое эмоциональное, – у мужчин. Это противоречит тому, что думают обыватели, а иногда даже психотерапевты.

Итак, женщина более вовлечена в вербальное участие и коммуникацию, тогда как мужчина больше подготовлен к действию и конкуренции.

Уже в детском саду во время занятий девочки разговаривают по 15 мин, а мальчики — только по 4 мин (в четыре раза меньше). Мальчики шумят и дерутся в 10 раз чаще, чем девочки (в среднем 5 мин против 30 с). В 9-летнем возрасте девочки опережают мальчиков в развитии на 18 мес. Взрослые женщины тратят в среднем 20 мин на каждый телефонный разговор, мужчины — 6 мин, и только для того, чтобы передать необходимую или срочную информацию. Женщине необходимо поделиться своими мыслями, чувствами, эмоциями, тогда как мужчина сдерживает и контролирует эмоции, пытаясь найти решение. Муж прерывает жену, чтобы предложить решение, а у жены создается ощущение, что он ее не слушает. Фактически же мужчины более эмоциональны, чем женщины, но они меньше выражают свои эмоции, и этим не следует пренебрегать в супружеской жизни, а также во время сеансов психотерапии. Для женщины более важно время, за это отвечает левое полушарие. Мужчине важнее пространство, и тут играет важную роль правое полушарие. Преимущество мужчины при испытаниях в объемном пространственном вращении огромно, начиная с детства (Kimura, 2000).

Женщина находит дорогу по конкретным маркерам, превосходя мужчину в запоминании или определении конкретных объектов.

Мужчина оперирует абстрактными понятиями: он способен импровизировать, «срезать путь», чтобы добраться до своего автомобиля или отеля.

Органы чувств

Считается, что женщина более чувствительна, но не эмоциональна. У нее очень хорошо развит слух, вот почему важное значение имеют для нее нежные слова, тембр голоса, музыка и т.п. Более развита у нее тактильная чувствительность: на коже женщины находится в 10 раз больше, чем у мужчины, рецепторов, чувствительных к прикосновению. Кроме того, окситоцин и пролактин (гормоны привязанности и ласки) усиливают ее потребность в прикосновении и нежности. Восприятие запахов у женщин ярко выражено и усиливается в десятки раз в середине менструального цикла. Ее вомероназальный орган (vomero nazal organ) — воистину шестое чувство, которое позволяет различать феромоны, выражающие разного рода эмоции: сексуальное желание, страх, гнев, грусть. Может, это и называется интуицией?

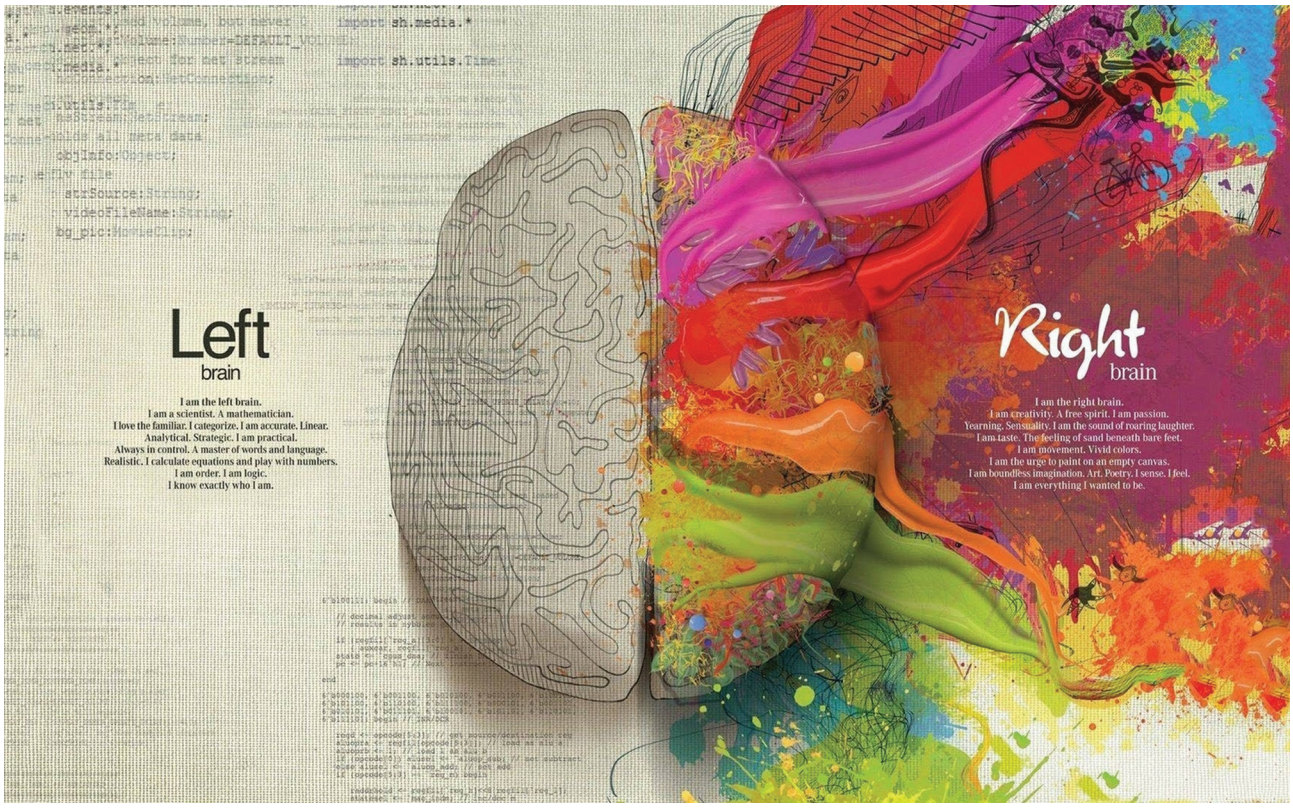
Что касается зрения, то у мужчин оно более развито и более эротизировано: отсюда их интерес и возбуждение, вызываемые одеждой, макияжем, ювелирными украшениями, наготой, порнографическими журналами. Однако у женщин лучше развита зрительная память (на лица, порядок расположения предметов, форму объектов и т.д.).

Почему такие различия? Теория эволюции

Исследователи объясняют фундаментальные различия между мужчиной и женщиной естественным отбором в течение более миллиона лет эволюции человеческого вида. Если проводить сравнение с временными периодами в течение часа, то десять тысяч лет цивилизации, не считая одного миллиона лет эволюции человека, составят около полминуты. Предполагается, что такая адаптивная эволюция и сформировала наш мозг и органы чувств путем комбинированного действия гормонов и нейротрансмиттеров.

Мужчина приспособлен к охоте на больших пространствах и расстояниях, а также к борьбе и войне между племенами. Обычно ему приходилось вести молчаливое преследование добычи, иногда в течение нескольких дней, а затем находить дорогу обратно в свою пещеру (ориентация). В давние времена вербальный обмен был очень незначителен. Подсчитано, что доисторический человек за всю жизнь встречал не более 150 людей. В течение того же периода времени мозг женщины приспособился к выполнению ее основного назначения — воспитания детей, что требовало вербального общения. Исходя из этого, на биологическом уровне мужчина запрограммирован на конкуренцию, женщина — на сотрудничество. Таким образом, каждый может увидеть, что биологически психотерапия — женское занятие.

Эти различия закладываются в течение самых первых недель внутриутробной жизни, и, похоже, на них очень незначительно воздействуют в дальнейшем образование и культура.



http://www.artleo.com/download/10783/1680x1050/

Природа и культивирование

Сегодня специалисты в области нейрологии и генетики считают, что наша личность детерминирована и определена на треть наследственностью, на треть — внутриутробной жизнью. Личность определяется на треть и приобретенными знаниями, на что влияют культурная среда, уровень образования, воспитание, случайные обстоятельства или психотерапия.

В течение первых недель после оплодотворения эмбрион — женский (Durdeen-Smith, Desimone, 1983; Badintez, 1992; Magre et al., 2001), а маскулинизация — это медленное и тяжелое преобразование. Таким образом, девочка — это не мальчик, потерявший свой пенис (гипотеза Фрейда), но мальчик — это девочка, завоевавшая (приобретшая) пенис. Так называемое в психоаналитике желание, или потребность в пенисе, является гипотезой, которая никогда не проверялась. Среди транссексуалов можно обнаружить в 5 раз больше мужчин, желающих стать женщиной, чем женщин, желающих превратиться в мужчину. Во время войн рождается вдвое больше мужчин-гомосексуалистов, вероятно, потому что матери переживали стресс, нарушивший гормональный баланс (Durdeen-Smith, Desimone, 1983; Le Vay, 1993).

Эти две части — наследственная и врожденная — кажутся важными. Согласно результатам разных исследований, если один из однояйцевых близнецов гомосексуален, то второй в 50-65% случаев тоже будет гомосексуальным; при разнояйцевой двойне – в 25-30% случаев, что в 5 раз больше, чем в общей популяции. В большинстве случаев гомосексуальность можно предсказать уже в возрасте 1-2 лет (Le Vay, 1993).

При более общем подходе межличностная корреляция обусловлена:

- наследственностью (50% между однояйцевыми близнецами);
- гормональным насыщением в период внутриутробного развития (25% между разнояйцевыми близнецами);
- воспитанием (10% между братьями и сестрами);
- отсутствием корреляции между чужими людьми.

По данным ученых университета штата Миннесота (США), влияние наследственности, внутриутробной жизни, приобретенных на протяжении жизни знаний в разной степени сказывается на умственной деятельности, восприятии музыки, спортивных достижениях и даже на оптимизме.

Гормоны

Вы замечали, что когда мяч лежит на земле, мальчики бьют по нему ногой, а девочки берут в руки и прижимают к груди. Это происходит непроизвольно и имеет непосредственное отношение к гормонам.

Тестостерон — это гормон желания, сексуальности и агрессии. Его можно было бы назвать гормоном завоевания (военного или сексуального). В оптимальной концентрации тестостерон:

- развивает силу мышц (40% мышц у мужчины; 23% – у женщины);
- обусловливает скорость реакций и несдержанность (92% водителей сигналят в транспортных «пробках», и это главным образом мужчины);
- приводит к формированию агрессии, конкуренции, доминирования (доминирующий самец поддерживает качество вида), а также выносливости, настойчивости;
- способствует заживлению ран, увеличению лысины, повышению зоркости, развитию правосторонности тела (Kimura, 1999), точности движений и ориентации, привлечению молодой самки, способной к деторождению.

Эстрогены, в свою очередь, способствуют развитию ловкости, раздельному движению пальцев (Kimura, 1999), левосторонности тела, а также образованию около 15% жира в организме мужчин и 25% – у женщин, необходимого для защиты и вскармливания младенца.

Эстрогены также влияют на слух женщины, она различает больший диапазон звуков, лучше (в 6 раз), чем мужчина, узнает звуки и музыку и лучше поет. Женщина хорошо запоминает названия цветов, у нее также хорошо развита слуховая и зрительная память. Ее привлекает доминирующий самец, сильный, способный защитить, опытный и социально признанный, который, как правило, старше по возрасту.

В помощь психотерапевту

Исследования в нейрологии в значительной степени подтверждают традиционные знания, они помогают психотерапевтам в повседневной работе при консультациях отдельных пациентов или супружеских пар.

А теперь предлагаю несколько конкретных примеров использования достижений нейрологии. Знание ее помогает психотерапевту спокойно выслушать женщину, не перебивая и не пытаясь быстро решить ее проблему.

Врач должен поощрять мужчину говорить больше, выражать и разделять его эмоции, учитывать важность зрительного восприятия для мужчины и слуха для женщины, принимая во внимание эротическое значение музыки, голоса. Следует стимулировать пациента: усадить его рядом с окном (оно открывает внешний мир), это помогает лечению; а также поощрять пожилых людей: пассивное отношение к ним ускоряет старение.

Во время психотерапевтических сеансов врачу нужно быть очень осторожным относительно воспоминаний о сексуальных злоупотреблениях, произошедших в раннем возрасте с пациентом: память о сценах, реальных или вызванных

воображением, обрабатывается в одних и тех же зонах мозга и создает такие же нейрохимические реакции (40% воспоминаний, как правило, – ложная память, реконструированная из сознательных или бессознательных страхов или желаний).

Психотерапевт помогает больному мобилизовать центр ответственности и автономности (способность сказать «нет»), используя все богатство парадоксальной и провоцирующей терапии.

Несколько общих замечаний

- Занятия любовью ускоряют заживление ран (благодаря тестостерону).
- Ориентированное на человеческий организм лечение помогает мобилизовать проводящие нервные пути в нейрологии: движение — правое полушарие — лимбическая система — эмоции — глубокое кодирование опыта.
- Определенное количество эмоций помогает запоминанию, вербализация способствует их воспроизведению.
- Долгосрочное запоминание в большинстве случаев происходит во время сна (REM-фаза). В случае психической травмы (несчастный случай, смерть близкого человека, изнасилование, нападение террориста, землетрясение) расспросы психотерапевта наиболее полезны во время, предшествующее первой фазе сна (Гингер С. , Emergency Gestalt, 1987).
- Женщины предпринимают попытки самоубийства (так они выражают свои эмоции) в 10 раз чаще, чем мужчины, которые более преуспевают в свершении этого акта.
- Женщина говорит не думая; мужчина действует не думая.
- Женщина, несчастливая в личных отношениях, имеет проблемы и на работе; мужчина, несчастливый в работе, имеет проблемы в отношениях с женщинами.
- Женщине нужна близость для того, чтобы оценить сексуальность, мужчина нуждается в сексуальности для того, чтобы оценить близость.

В заключение следует отметить, что продолжение исследований по генетике и нейрологии является основополагающим, и необходимо постоянно (еженедельно) пополнять наши знания. Простейший путь — проконсультироваться в интернете, где можно узнать о новых исследованиях, еще не опубликованных и не переведенных.

Очевидно, что для пациента совсем не безразлично, где наблюдаться: у врача-женщины или врача-мужчины, в противоположность гипотезам психоаналитиков, не подтвержденным различными исследованиями. Это создает различие в восприятии действительности противоположных полов и приводит к лучшим результатам (Краузе-Гирт, 2001). Мировосприятие мужчины и женщины очень различается, но при этом служит и приятным дополнением.

Литература

1. Aron Claude La Sexualit 2 (Pheromones et desir). Paris: Odoile Jacob. 2000, p. 206.
2. Badinter elisabethxy, de l'identite masculine. Paris: Odile Jacob. 1992, p. 315.
3. Braconnier Alain Le sexe des emotions. Paris: Odile Jacob. 1996, p. 210.
4. Crepault Claude La sexoanalyse. Paris: Payot 1997.
5. Cyrulnik Boris Les nourritures affectives. Paris: Odile Jacob. 1993, p. 244.
6. Durden-Smith & DESIMONE (83) Sex and the Brain. USA. P. 270.
7. Ginger S. et al. La Gestalt, une therapie du contact. Paris: Hommes et Groupes. 6th ed. 2000, p. 535 Chapitres 12 et 13, 1987, p. 297 to 324 & 332 to 346.
8. Ginger Serge La Gestalt, l'art du contact. Bruxelles: Guide de poche Marabout. 5th ed. 2001, p. 288 chap. 6 et 7 (p. 93 to 132), 1995.
9. Gray John Men are from Mars, Women are from Venus. Haroer Collins (USA), 1998.
10. Janov Arthur The Biology of Love. New York: Prometheus Books. 2000, p. 380.
11. Kimura Doreen Sex and Cognition. MIT Press. 2000, p. 230.
12. Krause-Girth Cornelia The position of Women in Psychotherapy (lecture in Frankfurt & Paris), 2001.
13. Le Vay Simon The Sexuel Brain. Cambridge (Mass.): MIT Press 1993, p. 230.
14. Marge S. Et Vigier B. Developpement et differenciation sexuelle de l'appareil genital, in La reproduction chez les mammiferes et l'homme. Paris: Ellipses, 2001.
15. Pease Allan & Barbara Why Men Don't Listen and Women Can't Read Maps. Orion. 2001, p. 430.
16. Plomin R. et al. Behavioral Genetics. Freeman & Company, New York. 1997.
17. Vincent J.D. Biologie des Passions. Paris: Odile Jacob. 1986, p. 352.
18. Willer Ellen Les hommes, les femmes, etc. Bruxelles: Marabout. 2001, p. 190.

ДАЙДЖЕСТ

Пассивное курение связано с потерей слуха

Американскими учеными доказано, что пассивное курение значительно повышает риск снижения слуха.

Предыдущими исследованиями выявлено, что активное курение негативно влияет на слух, нарушая кровообращение в мелких сосудах внутреннего уха. Чтобы проверить, обладает ли схожим эффектом пассивное курение, исследователи из университета Майами и Флоридского международного университета проверили слух у 3307 некурящих добровольцев, часть которых бросила эту привычку, а часть – не курила никогда.

Для оценки степени пассивного курения мужчин в их крови определяли концентрацию метаболита никотина – котинина. Оказалось, что действие табачного дыма от чужих сигарет повышает риск снижения слуха по всем частотам (высоким, средним и низким) примерно на треть. Причем слух может снизиться до такой степени, что даже небольшой фоновый шум мешает восприятию речи собеседника.

Как отметил руководитель исследования Дэвид Фэбри (David Fabry), точно оценить минимальное количество дыма, вредящее слуху, не представлялось возможным, однако его порог очень низок.

http://medportal.ru/mednovosti/news/2010/ll/16/passive/