Содержание

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

Імунозалежні причини чоловічого непліддя
А.М. Гаврилюк, В.В. Чоп'як, А.Й. Наконечний та ін. 6

УРОЛОГИЯ

Профилактика и лечение мочекаменной болезни у взрослых 15

Современные подходы в лечении хронического неспецифического уретропростатита
Б.Г. Коган, Е.А. Верба 29

Применение свечей Мовалис в амбулаторной практике врача-уролога
Е. Ткаченко 38

Новые аспекты лечения аденомы предстательной железы – перманентная революция?
А.С. Переверзев 42

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Антигипертензивная терапия: фокус на проблему эректильной дисфункции 23

Гинекомастия: особенности патогенеза и лечения
Glenn D. Braunstein 62

Остеопороз у мужчин
Peter R. Ebeling 69

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Урогенитальный герпес у мужчин
В.Г. Коляденко 33

ОНКОЛОГИЯ

Локализованный рак предстательной железы
Patrick C. Walsh, Theodore L. DeWeese, Mario A. Eisenberger 48

Гормональна терапія раку передміхурової залози
A. Heidenreich, M. Bolla, S. Joniau та ін. 54

СЕКСОЛОГИЯ

Лікування еректильної дисфункції 74

ДАЙДЖЕСТ

Употребление сахаросодержащих безалкогольных напитков и фруктозы повышает риск развития подагры 32

Преднизолон в лечении острого подагрического артрита 37

Исследование гормонов при эректильной дисфункции у мужчин 41

О пользе начала физических нагрузок в зрелом возрасте 61

- запобігає збільшенню аденоми простати
- посилює струмінь сечі
- має протизапальну дію
- не має негативного впливу на сексуальну функцію
- ефективний при лікуванні хронічних простатитів

1 капсула на добу

ПРОСТЕ ЛІКУВАННЯ ПРОСТАТИ

Своєчасно розпочата терапія запобігає серйозним ускладненням

Запитуйте в аптеках
Відпускається без рецепту

Реєстраційне посвідчення № UA/10417/01/01

1 капсула містить 320 мг екстракту плодів пальми пилкоподібної (Serenoa repens).
Перед застосуванням порадьтеся з лікарем та уважно ознайомтеся з інструкцією.

Виробник: Берлін - Хемі АГ (Менаріні Груп).
02098, Київ, вул. Березняківська, 29
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE MENARINI

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
Ольга Жигунова
Марина Малей

Литературные редакторы
Елена Заболотная
Алла Яворская

Дизайн/верстка
Андрей Драган

Начальник производственного отдела
Ивалин Крайчев

Отдел подписки
(044) 391-54-76
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 06.07.10
Заказ № 06/07
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

Воробьева Людмила Ивановна
д.м.н., профессор, руководитель отдела онкогинекологии Института онкологии АМН Украины

Гнатко Елена Петровна
д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 НМУ им. А.А. Богомольца

Давыдова Юлия Владимировна
д.м.н., заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии и постнатальной реабилитации Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Дубоссарская Зинаида Михайловна
д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Жабченко Ирина Анатольевна
д.м.н., заведующая отделением патологии беременности и родов Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Калюжная Лидия Денисовна
д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Кузнецов Валерий Николаевич
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии НМАПО им. П.Л. Шупика

Лившиц Людмила Аврамовна
д.м.н., профессор, заведующая отделом геномики человека Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины

Маньковский Борис Никитич
д.м.н., профессор, заместитель директора Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии

Медведь Владимир Исаакович
д.м.н., профессор, заведующий отделением внутренней патологии беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Поворознюк Владислав Владимирович
д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины, директор Украинского научно-медицинского центра остеопороза

Смоланка Иван Иванович
д.м.н., профессор, руководитель отдела опухоли молочной железы Института онкологии АМН Украины

Татарчук Татьяна Феофановна
д.м.н., профессор, заведующая отделом эндокринной патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Ткаченко Руслан Афанасьевич
д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии НМУ им. А.А. Богомольца, главный консультант ГУЗО и МЗ г. Киева по вопросам акушерской реанимации

Шунько Елизавета Евгеньевна
д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неонатологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Бидер Давид
профессор, Государственный медицинский центр «Тел Ашомер Шеба», медицинский центр «Ассута», Израиль

Гомель Виктор
профессор факультета акушерства и гинекологии (Medicine University of British Columbia), Ванкувер, Канада

Фернандес Эрвэ
профессор медицинского факультета (Universite Paris-Sud), руководитель отделения гинекологии и гинекологической амбулаторной хирургии, госпиталь «Антуан Беклер», президент Общества гинекологической и тазовой хирургии, Франция

Задумывая выход спецвыпуска «Профилактика и лечение заболеваний у мужчин», мы решили выйти за рамки понятия «мужские болезни», которое в основном связывают с патологией интимной сферы мужчин. Наряду с тем, что основной проблемой медицины на сегодняшний день являются так называемые «болезни цивилизации» сосредоточивать внимание врача только на лечении одной узкоспециализированной патологии было бы ошибочным. Именно поэтому общепризнанным и научно обоснованным считается комплексный подход как к диагностике, так и к лечению широко распространенных у мужчин заболеваний сердечно-сосудистой, пищеварительной, дыхательной, мочеполовой систем; наркотической (алкогольной, никотиновой) зависимости; травм и патологии опорно-двигательного аппарата. Несомненно, воплощение такого подхода на страницах данного издания будет интересно кардиологам, терапевтам, эндокринологам, невропатологам, дерматовенерологам и хирургам.

Учитывая реалии сегодняшнего дня и особенности мужской психологии, врачи сталкиваются с тем, что мужчины обращаются за медицинской помощью, как правило, уже в запущенной, далеко зашедшей стадии заболевания, с целым «комплектом» сопутствующей патологии. Таким образом, современному клиницисту требуются знания далеко за пределами тех, которые он получает в вузе и при прохождении специализации; знания, которые он сможет почерпнуть из медицинского издания, не ограничивающегося проблемами конкретной патологии, а рассматривающего мужчину как единое целое. Именно сегодня при наличии сочетанной патологии как у мужчин, так и у женщин первое правило медицины: «Лечить больного, а не болезнь» – как никогда актуально. Данный постулат наглядно подтверждается выводами научных исследований, согласно которым обращение мужчин за помощью к урологу вследствие проблем с эрекцией (с точки зрения медицины неопасных для жизни!) оборачивалось спасением или продлением жизни для таких пациентов. И грамотный уролог (сексолог, андролог) в силу своего широкого круга медицинских знаний отправлял таких больных в обязательном порядке на консультацию к кардиологу, на практике доказывая необходимость комплексного подхода в лечении пациентов.

Основателями понятия «гендерная медицина» уже давно доказано различное течение одних и тех же заболеваний у лиц мужского и женского пола. Сейчас на повестке дня уже стоит другая проблема: каким именно лекарственным препаратам стоит отдавать предпочтение при лечении одной и той же патологии у мужчин и женщин? Именно эти проблемы и будут отражены на страницах специального выпуска «Профилактика и лечение заболеваний у мужчин».

И.Д. Иванченко,
генеральный директор
Издательского дома «Здоровье Украины»

Імунозалежні причини чоловічого неплідця

А.М. Гаврилюк, д.м.н., доцент; В.В. Чоп'як, д.м.н., професор, завідувачка кафедри клінічної імунології та алергології;
А.Й. Наконечний, кафедра дитячої хірургії та травматології
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
М. Камєнічна; М. Курпіш, завідувач відділу імунобіології репродукції та стовбурових клітин
Інституту генетики, м. Познань, Польща

Імунобіологія репродукції

Як чоловіча, так і жіноча репродуктивні системи для виконання своєї функції продовження роду потребують відповідної анатомічної будови та особливого стану імунної системи. Більш цікавою з цієї точки зору є чоловіча репродуктивна система, оскільки їй властивий безперервний цикл диференціації (сперматогенезу). До того ж в організмі чоловіка існує постійний пул стовбурових клітин (архісперматогоній), які подібно до клітин кісткового мозку здатні самовідновлюватися. Локалізація чоловічих статевих органів поза черевною порожниною зумовлює зниження температури до 33 °С, що суттєво змінює умови клітинної диференціації, впливає на сповільнення метаболічних реакцій і зниження потреби в забезпеченні енергією. Статева система жінки функціонує в кращих умовах, тому що статеві органи розташовані всередині черевної порожнини. Процес диференціації яйцеклітин також безпечніший і перебуває в стані постійної готовності протягом всього репродуктивного періоду життя особи жіночої статі. Однак у період овуляції не спостерігається феномен «надміру» жіночих статевих клітин. Роль імунної системи є особливою як стосовно чоловічої, так і жіночої статевих систем. Імунні чинники діють у такий спосіб, щоб сформувати нейтральне відношення до статевих клітин. Одночасно жіночий організм повинен бути фізіологічно готовим до контакту з антигенно-чужорідними чоловічими гаметами. Протягом репродуктивного періоду життя організм жінки контактує в середньому із трильйоном сперматозоїдів, не ініціюючи проти них імунної відповіді, яка зробила би репродукцію неможливою. Однак при цьому її імунна система не може залишатися нейтральною до антигенів зовнішнього середовища, з яким постійно контактує. Отже, в осіб як чоловічої, так і жіночої статей можна спостерігати досить складну гру імунобіологічних чинників, функцією яких є створення можливості репродукції. Однак нерідко ця гра «збивається з правил», що унеможливлює розмноження в природний для людини спосіб. Це є одним із найважливіших викликів цивілізації людині [38].

Толерантність імунної системи чоловіка до антигенів сперматозоїдів

Потенційно ризикованою подією для імунної системи молодої особи є поява диференційованих антигенів на чоловічих статевих клітинах у період дозрівання (11-13 років). Після цього організм постає перед проблемою забезпечення охорони гамет від імунної відповіді з боку власного організму.

У цьому процесі беруть участь дві групи чинників – так званий анатомічний **бар'єр кров-яєчко**, що відділяє систему диференціювання гамет від кровоносної системи з елементами імунної системи, та стан **імунологічної толерантності**.

Секвестрацію, або анатомічне відгородження від імунного нагляду за допомогою слизових оболонок сперматогенних канальців, називають пасивним чинником підтримки імунологічної толерантності, а імунорегуляцію за посередництвом різних медіаторів – активним чинником.

Наявність в організмі чоловіка активного чинника імунорегуляції свідчить про те, що бар'єр кров-яєчко не забезпечує повного захисту.

Гематотестикулярний бар'єр (ГТБ) – пасивний чинник

Імунологічна толерантність яєчок полягає в тому, що вони механічно відділяють всі автоантигени зародкових клітин [61, 69]. Зародкові клітини утворюють велику площу, яка щільно прилягає до епітелію, і через неї не проникають навіть малі молекули. Це є морфологічною базою бар'єра. Бар'єр кров-яєчко, або ГТБ, складається з двох частин. Базальна частина містить сперматогонії та юні сперматоцити, а адлюмінальна – лежить вище бар'єра та ізолює від судинної системи місце, де проходять мейоз і сперматогенез. Функції ГТБ полягають в забезпеченні специфічних умов для диференціювання сперматогенних клітин та в їх захисті від імунної системи організму [37]. Відомо, що ГТБ ізолює не всі антигени. Зародкові клітини в базальній частині сперматогенного епітелію, що знаходяться на зовнішній поверхні ГТБ, доступні для циркулюючих антитіл, тобто є автоімуногенними. Також існує регіональна неповна проникність ГТБ для компонентів сперми (частково на рівні сітки яєчка в середостінні). У цій ділянці специфічні до яєчок автоантитіла та Т-лімфоцити можуть входити, а розчинні спермальні антигени – виходити [41]. Щодо антигенних структур самих сперматозоїдів, то одні з них властиві безпосередньо мембрані сперматозоїдів, а інших вони набувають під час свого дозрівання в придатку [50]. Спермальні білки з незрілих тканин є високоімуногенними, проте не викликають імунної відповіді, оскільки існує неонатальна імунологічна толерантність [55].

Імунорегуляція (активний чинник)

У нормі функціонують два механізми інгібіції імунної відповіді на спермальні автоантигени та блокування синтезу антиспермальних антитіл (АСА). Першим є функція протоки Сертолі, яка ефективно ізолює статеві клітини, що дозрівають, від лімфоцитів. Щільний контакт еферентних проток та придатка також ізолює статеві клітини. Розрив цього з'єднання всередині придатка (наприклад спричинений запаленням, травмою чи гідростатичним тиском) сприяє контакту спермальних білків з імунною системою. Проте навіть якщо між сперматозоїдами та імунною системою всередині яєчка і придатка відбулася взаємодія, то імуномодулюючі механізми запобігають формуванню АСА. Другий механізм – це реалізація імуномодуляції за участю багатьох медіаторів. У яєчку та сім'яній рідині присутні імуносупресивні цитокіни, а в епідидимальному епітелії в основному містяться інтраепітеліальні супресорно-регуляторні Т-лімфоцити. Епідидимальні макрофаги чинять вплив на фагоцитоз сперматозоїдів, але не здійснюють їх процесингу, а рівень комплементу в епідидимальній люмінальній рідині є надзвичайно низьким (спермальні клітини містять високу концентрацію білків, що пригнічують активацію комплементу) [55, 64].

Існує ще й така точка зору, що імунологічна толерантність яєчок забезпечується комплексно і є результатом синергічної дії таких чинників:

- анатомічного захисту від більшості автоантигенів;
- місцевої продукції імуносупресивних молекул клітинами Сертолі (малі білки з молекулярною масою < 30 кДа, синтезовані клітинами Сертолі, пригнічують тільки Т- та В-лімфоцити у G1 фазі клітинного циклу);
- поверхневий рецептор FasL, який експресується на клітинах Сертолі, індукує апоптоз автореактивних Т-лімфоцитів, котрі експресують Fas. Внаслідок цього автореактивні Т-лімфоцити гинуть від апоптозу.

Комплекс цих механізмів підтримує імунологічу толерантність в яєчках [62].

Імуносупресивну активність яєчок можуть гальмувати інфекції. У такому випадку тканина яєчка руйнується не під впливом цитопатологічного ефекту інфекції, а внаслідок імунної атаки господаря [21, 37].

Спермальна рідина, що створює мікросередовище для диференційованих гамет, є дуже насиченим розчином і містить цілу гаму активних біологічних чинників з імуномодулюючим та інгібуючим ініціацію імунної відповіді ефектами. Дуже важливим є місцевий імуносупресивний вплив прогестерону та стероїдних гормонів, синтезованих в гонадах, особливо тестостерону. Клітини Лейдіга гальмують презентацію антигену, формуючи щільні з'єднання з моноядерними лейкоцитами, які проникають до тканини. Ці чинники доповнюють активну імунологічну регуляцію, яка не має відношення до вищого рівня чоловічої статевої системи, наприклад придатка, в якому наявні лімфоцити [38].

Спермальні антигени

Поверхневі антигени на сперматозоїдах

На поверхні сперматозоїда ідентифіковано антигени, найважливішою функцією яких є участь у взаємодії з яйцеклітиною. Найкраще вивчені серед спермальних антигенів PH-20 та PH-30, які містяться на постакросомальній частині клітинної мембрани сперматозоїда. Під час акросомальної реакції сперматозоїда, яка полягає у приготуванні до пенетрації прозорої зони (zona pellucida [ZP]) яйцеклітини, на поверхні голівки з'являється PH-20. Цим започатковується процес зв'язування сперматозоїда з яйцеклітиною. PH-20 має гіалуронідазну активність, що доводить важливу роль PH-20 як в пенетрації ZP яйцеклітини, так і в системі рецепторів, які забезпечують злиття гамет. Існує припущення, що білки, які є посередниками у злитті гамет, подібні до фузіогенних вірусних білків. Прикладом цього може слугувати фертилін (PH-30) – білок сперматозоїдів морської свинки, структурно наближений до індукуючих злиття гамет вірусних білків. У взаємодії гамет теж беруть участь такі рецептори, як C1qR, CR3, FcγR, CD46. Також існують антигени, які експресуються як на імунокомпетентних клітинах, так і на репродуктивних, а відрізняються тільки властивостями епітопів, наприклад цукрових. Так, донедавна вважалося, що CD52 присутній тільки на поверхні лейкоцитів та епітеліоцитів, а тепер його виявили і на голівках сперматозоїдів. Антиген SAGA-1 (sperm agglutination antigen-1) має ідентичний з молекулою CD52 білковий склад, а відрізняється лише структурою олігосахаридів [38].

Антигени акросоми сперматозоїдів

Акросома – це органела, локалізована в передній частині голівки сперматозоїда. Її часто порівнюють із лізосомами соматичних клітин, особливо щодо подібності кислого середовища та вмісту гідролітичних ферментів (протеаз, ліпаз, фосфатаз, глікозидаз). Під час акросомальної реакції відбувається вивільнення цих ферментів, при цьому відкривається внутрішній бік мембрани сперматозоїда. Її антигени беруть участь у подальших етапах взаємодії гамет, пов'язаних із пенетрацією ZP яйцеклітини. Найважливішим ферментом (акросомальним антигеном) є проакрозин. Акрозин відіграє важливу роль у пенетрації сперматозоїда через ZP яйцеклітини. Також на сперматозоїдах знаходиться антиген, спільний і для трофобласта, і для лімфоцитів (trophoblast-lymphocyte cross-reactive – TLX). Антиген TLX за кластером деференціації відповідає мембранному рецептору CD46, а також він є ідентичним мембранному білковому кофактору (membrane cofactor protein – MCP). Роль MCP – це зв'язування фрагментів комплементу C3b та C4b та їх інактивація. MCP належить до чинників, що охороняють сперматозоїд від активованого комплементу, який міститься в біологічних рідинах жіночої статевої системи [38].

Антигени ядер сперматозоїдів

Конденсація хроматину в голівці сперматозоїда відбувається внаслідок змін у складі нуклеопротеїнів. Білками, що стабілізують структуру нуклеосоми в соматичних клітинах, є гістони. У процесі конденсації

хроматину сперматозоїда під час сперміогенезу, тобто трансформації сперматиду в сперматозоїд, гістони замінюються на специфічні для гонади тимчасові білки, котрі потім перетворюються на протаміни. Заміна гістонів на протаміни ніколи не відбувається повністю. Цікавим в історичному аспекті є те, що протаміни – це перші автоантигени, ідентифіковані в сперматозоїдах [38].

Імунологічні властивості сім'яної рідини

Сім'яна рідина становить близько 80-90% об'єму еякуляту і є збірним продуктом синтезу придатків, сім'яних пухирців, простати та залоз, пов'язаних із насіннєводами. Компоненти, які містяться в сім'яній рідині, здійснюють імуносупресивний вплив за такими механізмами:

- гальмування презентації антигенів моноцитами та макрофагами;
- пригнічення фагоцитарних властивостей макрофагів та нейтрофілів;
- зниження реактивності Т-, В- та NK-лімфоцитів;
- послаблення цитотоксичних реакцій (залежних від антитіл та системи комплементу).

У сім'яній рідині, крім невеликої кількості лейкоцитів (близько 1 млн в 1 мл), знайдено цитокіни: трансформуючі фактори росту (TGF) TGF-α, -β, інтерлейкіни (IL) IL-1 β, IL-6, IL-8 і розчинний рецептор для IL-2. Деякі з цих молекул, такі як IL-1 чи TGF-β, синтезуються в яєчках, інші – утворюються в придатках. Підвищений рівень деяких цитокінів пов'язаний із лейкоцитоспермією або з послабленою здатністю сперматозоїдів до руху; роль інших – до кінця не з'ясована. Цитокіни, синтезовані макрофагами та лімфоцитами, зумовлюють зниження рухливості сперматозоїдів [38].

Імунологічні фактори сперматогенезу

Яєчко є місцем синтезу тканиноспецифічних факторів росту, до яких належать: субстанція, що гальмує ріст проток Мюллера (Muller); фактор росту сперматозоїдів; фактор, синтезований перитубулярними клітинами, що модулює функції клітин Сертолі.

Окрім них, у чоловічій статевій системі знайдено фактори росту, які виявляють не лише в гонаді, але й в інших соматичних тканинах, а саме: TGF-α, -β; інсуліноподібний фактор росту (IGF); фактор росту епітеліоцитів (EGF), фібробластів (FGF); гіпофізарний пептид, активуючий аденілатциклазу (PACAP).

До найважливіших імуномодулюючих елементів належать цитокіни та продукти генів головного комплексу гістосумісності (MHC). У яєчках знайдено експресію mRNA не тільки для гена IL-1α, але і цілої системи генів та їхніх рецепторів, які з ним «співпрацюють». IL-1α разом із рештою цитокінів з цієї родини поєднує функцію забезпечення імуномодуляції з промітогенною та апоптичною діями. Висока концентрація IL-1Ra успішно гальмує прозапальну дію IL-1α і через це зміцнює мітогенні властивості цього цитокіну. В експерименті на щурах доведено поступове підвищення рівня IL-1α в процесі статевого дозрівання. Це підкреслює важливу роль даного цитокіну в правильній диференціації і проліферації сперматогенного епітелію. За умов *in vitro* продемонстровано вплив IL-2 та IL-6 на функції клітин Сертолі. Синтез цих цитокінів відбувається в основному в лімфоцитах, які проникають до яєчка при запаленні. Стимульовані плацентарним гонадотропіном клітини Лейдіга реагують на вплив IL-2, понижуючи синтез у цAMP і тестостерону. IL-6 викликає гальмування синтезу ДНК у сперматоцитах, що призводить до інгібіції мейозу [38].

Цікаві результати отримано у дослідженнях молекул головного комплексу гістосумісності в яєчках. Спочатку вчені стверджували, що всі ядровмісні клітини ссавців мають на своїй поверхні молекули MHC класу 1. Пізніше виявилося, що розміщення цих молекул в організмі людини є диференційованим, а в деяких тканинах виявляється зменшення їхньої експресії. Наприклад, у різних відділах сперматогенного канальця знаходяться різні HLA-антигени: в основі домінує експресія генів, що кодують класичні молекули HLA (A, B, C), а в адлюмінальному кінці – некласичні молекули HLA (E, F, G). Молекули HLA-E становлять складовий елемент імунологічної толерантності всередині насінного канальця. Порушення бар'єра клітин Сертолі може зумовити перенесення пептидів (наприклад вірусних білків) до основного відділу, де наявні молекули класичних HLA-антигенів (MHC класу 1), які мають здатність до презентації та запуску імунної відповіді [37, 38].

Імунологія запліднення

Запліднення є комплексним процесом, що вимагає, аби сперматозоїд, перш ніж ввійти до яйцеклітини, виконав ряд дій: капацитацію, акросомальну реакцію, зв'язування з ZP, пенетрацію через неї та злиття з плазматичною мембраною яйцеклітини. Особливо важливе значення для реалізації цієї послідовності дій має група із п'яти поверхневих мембранних білків сперматозоїда, відповідальних за зв'язування із ZP. Із них найважливішими є антиген фертильності (fertilization antigen [FA-1]) і пептид сперми людини (human sperm peptide [YLR-12]). Антитіла до FA-1 можна виявити в сім'яній плазмі та цервікальному слизі неплідних осіб чоловічої та жіночої статі, причому у таких, що вважаються здоровими і не мають жодних хвороб, які пояснювали б причину їхнього непліддя. Антитіла до YLR-12 було виявлено в сироватці крові та сім'яній плазмі чоловіків з імунозалежним непліддям [38, 48] .

Основні причини чоловічого непліддя

Рівень непліддя чоловіків на сьогоднішній день досягає 13-18% і згідно з клінічними та епідеміологічними дослідженнями продовжує підвищуватись. У чоловічому неплідді найважливішою ланкою є якість сперматогенезу. На нього впливають такі чинники: аплазія зародкових клітин сперматогенного епітелію; природжена патологія статевих органів – ретенція яєчок; аплазія (агенезія) гонад; варикоцеле; запальні захворювання статевих органів; імунні, генетичні та нейрогенні порушення [43, 63].

Дослідження чоловічої фертильності проводиться в три етапи.

1. Вивчення анамнезу – виявлення факторів ризику (ендокринні хвороби, екзогенні інтоксикації: паління, вживання наркотиків чи алкоголю і т.ін.).

2. Діагностика патології геніталій (а- або гіпотрофія яєчок, ретенція гонад, варикоцеле, гіпо- чи епіспадія тощо).

3. Вивчення параклінічних даних – кількісних і якісних змін еякуляту, рівня гіпофізарно-статевих гормонів (фолікулостимулюючого [ФСГ], лютеїнізуючого [ЛГ] гормонів і тестостерону), синтезу АСА тощо [65]. ФСГ – індикатор продукції сперми; ЛГ і тестостерон – індикатори дисфункції клітин Лейдіга.

Природжені вади статевих органів у хлопчиків

Репродуктивне здоров'я формується з дитинства, і значна кількість проблем із фертильністю припадає на природжені вади статевих органів у хлопчиків. Існують різні форми неправильного опускання яєчок [1].

Крипторхізм (неопущені яєчка або ретиновані) – захворювання, при якому яєчка розташовані нетипово, часто навіть у черевній порожнині. Опускання яєчка до калитки, необхідне для нормального сперматогенезу, відбувається в два послідовних етапи і контролюється інгібуючими субстанціями клітин Мюллера, інсуліном-3 та тестостероном.

Близько 10-20% пацієнтів із крипторхізмом мають білатерально неопущені яєчка, що пов'язано з порушеннями генетичної та ендокринної регуляції опускання яєчок у пренатальному періоді [58]. Сьогодні крипторхізм вважають складовою «синдрому дисгенезії яєчок» (TDS), який включає ще й гіпоспадію, зниження якості сперми та новоутвори в яєчках. Найчастіше захворювання вперше виявляється у дитячому віці. Важливими факторами ризику розвитку крипторхізму є: недоношена вагітність, мала вага (менше 2,5 кг) при народженні, недозрілість плода, плацентарна недостатність у матері та зниження у неї рівнів хоріонічного гонадотропіну та естрогенів, оскільки патологія розвитку плода чоловічої статі у матці грає ключову роль у формуванні порушень репродуктивної функції. Якщо у хлопчика яєчка не опускаються в калитку до 6-місячного віку, слід прийняти рішення щодо хірургічного втручання (орхіпексії) [74].

У науковій літературі є дані стосовно формування антитестикулярного імунітету в осіб, хворих на крипторхізм. У дітей із крипторхізмом було виявлено антиспермальні антитіла [57, 72]. Також доведено, що однобічне пошкодження яєчка індукує реакцію сповільненого типу до його автологічної тканини. Це призводить до розвитку двобічного автоімунного орхіту [66]. Антиспермальний імунітет, а особливо його клітинно-опосередкована форма, має важливе значення в майбутньому порушенні сперматогенезу у хлопчиків із крипторхізмом [52].

Досі не з'ясовано, який підхід до лікування крипторхізму є найбільш оптимальним [74]. Оперативне втручання рекомендується для осіб із вродженим крипторхізмом задля попередження вторинної дегенерації яєчок. Велике значення надається підвищеній температурі, при якій знаходяться неопущені яєчка [31]. У щурів з експериментальним крипторхізмом підвищена температура спричиняє збільшення кількості вільних кисневих радикалів (КР) та зменшення рівня супероксиддисмутази в тканині яєчок, що є фактором ризику розвитку новоутворів яєчок [46]. Підвищені рівні вільних КР викликають пошкодження ДНК сперматозоїдів пацієнтів, пролікованих у дитинстві з приводу крипторхізму [68]. Також вони руйнують зовнішню та внутрішню мембрани мітохондрій, індукують виділення цитохрому С, активацію каспаз та апоптоз сперматозоїдів [13].

У яєчках дітей із крипторхізмом дозрівання зародкових клітин порушене. Гормональну терапію людським хоріонічним гонадотропіном (hCG) застосовували у пацієнтів з двобічно неопущеними яєчками. Внаслідок гормональної стимуляції hCG підвищувався рівень тестостерону в плазмі, що сприяло нормальному дозріванню зародкових клітин [76]. Проводили також комбіноване лікування. Протягом 6 міс хлопчики, хворі на крипторхізм, приймали аналог ЛГ (LH-Rha), після цього їх оперували. Внаслідок такого комбінованого лікування збільшилося число зародкових клітин в крипторхідних яєчках. Гормональну терапію проводили для попередження ризику неплідця в майбутньому [40].

Інфекційні причини чоловічого неплідця

Усі інфекції, що викликають запалення в організмі, знижують здатність до утворення сперматозоїдів в яєчках. Вірусні інфекції, навіть банальні інфекції верхніх дихальних шляхів і грип, зумовлюють зменшення кількості сперматозоїдів в еякуляті, зниження їхньої рухливості та збільшення кількості їх патологічних форм. Стан сперми нормалізується переважно через 3 міс після вилікування.

Захворювання на епідемічний паротит (свинку) у хлопчика під час статевого дозрівання або у дорослого чоловіка в 5-37% випадків ускладнюється запаленням яєчок (orchitis parotica). Вірус свинки безпосередньо атакує яєчка, викликаючи знищення їхніх клітин, пошкодження тканини та часто призводить до втрати функції яєчок. Це відбувається у 40-70% осіб чоловічої статі. Як наслідок, розвивається тривале неплідця. Свинка не завжди викликає глибоке пошкодження яєчок, однак послаблення фертильної функції, яке проявляється зменшенням кількості сперматозоїдів у еякуляті, спостерігається у 15-20% чоловіків [28, 48].

Хронічний простатит зазвичай суттєво не впливає на чоловічу репродуктивну функцію і лікується згідно із загальноприйнятими схемами. Разом із тим двобічне запалення придатків у 4-10% осіб чоловічої статі може зумовити неплідця. Будь-які мікроорганізми, які передаються статевим шляхом, є причиною більшості випадків гострого запалення придатків. Разом із тим вони рідко зумовлюють такі небезпечні ускладнення, як неплідця, на противагу запальним процесам репродуктивної сфери у жінок. Загалом вплив інфекцій, перенесених статевим шляхом, на чоловічу фертильну функцію неоднозначний.

Спрогнозувати чоловіче непліддя внаслідок інфекції важко, оскільки майже неможливо виділити збудника, оцінити ефективність застосованих антибіотиків (за відсутності клінічних проявів з боку статевої системи та маркерів запального процесу). Однак загалом як гостре, так і хронічне запалення сечостатевої системи чоловіка порушує його здатність до запліднення. При цьому:

- погіршується якість сперматозоїдів;
- пошкоджуються обидва компартменти яєчка (сперматогенні канальці та клітини сперматогенезу);
- зменшується кількість сперматозоїдів, які виходять із сім'яводів, через набряк останніх [48, 59].

У 80% чоловіків молодше 35 років виявлено зв'язок між гострим запаленням придатків та інфекцією *Chlamydia trachomatis*. Науково та клінічно доведено, що ця інфекція пошкоджує сім'яні канальці та клітини сперматогенезу. Однак немає підтвердження щодо зв'язку між присутністю антиспермальних антитіл, інфекцією статевих органів та чоловічим непліддям, а також наявністю антихламідійних антитіл у сироватці.

Як же діагностувати запальний стан? Згідно з нормами ВООЗ, наявність в еякуляті лейкоцитів понад 1 млн/мл – це показник запалення. Зв'язок між лейкоцитоспермією та запаленням чоловічих статевих органів є спірним. Лейкоцити без застосування особливого способу забарвлення зазвичай важко диференціювати від клітин сперматогенезу. Крім того, окремі чоловіки мають періодичну лейкоцитоспермію, особливо ті, хто палить і зловживає алкоголем, та особи з варикозним розширенням вен калитки. Взявши це до уваги, при підтвердженні лейкоцитоспермії слід розширити діагностичний процес клінічним оглядом, УЗ-обстеженням ректальним зондом і серологічним дослідженням із метою виключення інфекції.

Також із клінічної точки зору важливу роль в інфекціях чоловічої сечостатевої системи відіграє запалення уретри. Ця хвороба досить поширена серед чоловіків репродуктивного віку і на піку сексуальної активності може мати безсимптомний перебіг, із незначними місцевими дизуричними проявами. При цьому чоловіча фертильність може порушитися через біохімічні зміни у спермі та погіршення стану сперматозоїдів.

Наукові дослідження та клінічний досвід свідчать, що широко вживані в андрології антибактеріальні препарати є потенційно токсичними для сперматогенезу, викликають непліддя або обмежену фертильність. Вибір антибіотика залежить від результатів бактеріологічного посіву та антибіотикорезистентності збудника.

Тетрацикліни зв'язуються зі сперматозоїдами та знижують їхню рухливість, гентаміцин і неоміцин порушують процес сперматогенезу. Еритроміцин зменшує кількість сперматозоїдів та знижує відсоток їх рухливих форм. Тому при хронічних запальних захворюваннях яєчок застосовують доксициклін, цефалексин, β-лактамні антибіотики. Можна також призначати нестероїдні протизапальні препарати (діклофенак, індометацин), кортикостероїди (наприклад метилпреднізолон) та допоміжні лікарські засоби (аспартат цинку, вітаміни Е та С) [48, 51].

Вплив чинників навколишнього середовища на розвиток чоловічого непліддя

У 50% неплідних чоловіків визначити причину непліддя неможливо, і в такому разі його ідентифікують як ідіопатичне. При ідіопатичному неплідді більшість змін у сперматозоїдах пов'язані з високим рівнем продуктів реактивного кисню або КР. КР – це супероксиданіон, пероксид водню, гідроксильні радикали та оксид азоту. КР є важливими медіаторами функцій сперматозоїдів (індукція та розвиток гіперактивації сперматозоїдів, капацитація та акросомальна реакція) [5, 6, 11, 39, 49]. У нормі сім'яна рідина містить антиоксидантні речовини та ферменти. Однак посилена продукція КР зумовлює кисневе пошкодження клітинних ліпідів, білків і ДНК [16, 17]. Це призводить до зменшення рухливості сперматозоїдів, пошкодження мембрани на акросомі та нездатності запліднити яйцеклітину. Деякі КР здатні ініціювати процес окислення ліпідів клітинних мембран з утворенням ліпідних перекисів, внаслідок чого мембрана сперматозоїда втрачає свої фізичні властивості та функціональну спроможність [3, 5, 15]. Сперматозоїди людини особливо чутливі до кисневого пошкодження, оскільки до складу їхніх мембран входять ненасичені кислоти у високих концентраціях, а також тому, що пошкоджена ДНК не підлягає репарації [5]. Доведено, що КР зумовлюють декілька типів пошкодження ДНК: одно- та двониткові розриви ланцюгів, окислювальні модифікації азотистих сполук ДНК, утворення поперечних зшивок білок-ДНК. Пошкодження ДНК і білків у хроматині зумовлює руйнування його структури, спотворення зчитування інформації і, зрештою, мутагенез або загибель сперматозоїдів [3, 4, 14, 42, 70].

Існує два основних джерела надходження надмірної кількості КР до сперми – аномальні сперматозоїди та лейкоцити [42, 70]. Сперматозоїди здорових чоловіків продукують дуже малу кількість КР, і основним їх джерелом є активовані лейкоцити. Аномальні сперматозоїди утворюють КР у 167 разів більше, ніж нормальні. Виявлено позитивну кореляцію між рівнем IL-6 в сім'яній рідині та пероксидацією ліпідів у мембранах сперматозоїдів [25, 42]. Високий рівень цитокінів, що продукуються сперматозоїдами та лейкоцитами, може стимулювати утворення вільних КР [25, 61]. За наявності інфекції синтез прозапальних цитокінів (IL-8 та TNF-α) лейкоцитами підвищується, що може посилити перекисне окислення ліпідів в мембранах сперматозоїдів до рівнів, які є загрозливими для здатності запліднення [54].

У період сперматогенезу відбувається значна перебудова мембран сперматозоїдів, що супроводжується зростанням активності супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та глутатіонтрансферази. Їхній рівень у неплідних чоловіків набагато нижчий у порівнянні з такими ж показниками у здорових осіб, і це вказує на розвиток оксидативного стресу [3]. Доведено, що чутливість сперматозоїдів та сім'яної рідини до оксидативного стресу статистично вища

в ідіопатично неплідних чоловіків із генотипом глутатіон-S-трансфераза Mu-1-нуль (GSTM1) і цим геном [19].

Посилення окислювальних процесів у мембранах сперматозоїдів у неплідних осіб також асоціюється з підвищенням синтезу естрадіолу та відносною гіпоандрогенізацією організму чоловіка. Можливо, власне, дисбаланс статевих гормонів і є тим чинником, що посилює продукцію КР в еякуляті, і, як наслідок, порушує сперматогенез [2].

Механізми гальмівної дії КР на функціональну активність сперматозоїдів такі. Перший – полягає у тому, що зниження концентрації АТФ під впливом КР відбувається через пригнічення мітохондріальних ферментів; другий – у руйнуванні ліпідів мембрани: ліпідні гіпероксиди розпадаються до цитотоксичних альдегідів, які можуть гальмувати як синтез АТФ, так і рухливість сперматозоїдів [5, 45].

Існують різні методи підтвердження процесу перекисного окислення ліпідів, але найчастіше – це визначення рівня малонового диальдегіду (МДА). Він відображає пероксидацію поліненасичених фосфоліпідів – головних компонентів мембран сперматозоїдів [29, 42, 70]. Визначення МДА є фізіологічним та доречним, оскільки головні втрати функцій сперматозоїдів відбуваються і при мінімальних пошкодженнях мембрани [67, 70]. Підвищена концентрація МДА у сперматозоїдах відображає патологічне перекисне окислення ліпідів. У неплідних пацієнтів підвищення кількості лейкоцитів в еякуляті асоціюється з низьким рівнем природніх антиоксидантів, особливо глутатіонпероксидази. Рівень глутатіонпероксидази суттєво підвищувався, якщо в зразках еякуляту лейкоцитів було менше 10 млн/мл [42, 71].

При низькому рівні інактивації супероксиду в спермі може відбуватися передчасна гіперактивація клітин, що є додатковим фактором непліддя пацієнтів, котрі знаходяться під впливом іонізуючої радіації чи радіотерапії [1]. У дослідах на мишах було доведено, що при тривалій дії низьких доз радіації пошкоджується ДНК сперматозоїдів, а також накопичуються аномальні деформовані сперматозоїди, наявність яких пов'язують із підвищенням концентрації іонів заліза та міді [24, 26].

За даними українських дослідників, у чоловіків, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС або працювали там пізніше, виявили порушення репродуктивної функції. Це можна пояснити тим, що під впливом радіації та іонотерапії інтенсивність вільнорадикального окислення в сперматозоїдах підвищується в основному за рахунок гідроксильних радикалів [27]. У практично здорових чоловіків, які тривалий час перебували в зоні Чорнобильської катастрофи, вміст антиспермальних антитіл у сироватці крові перевищував нормальний. Спермальні антигени, виявлені в крові пацієнтів-чорнобильців, за своєю молекулярною масою подібні до антигенів, виявлених іншими дослідниками у сироватці крові неплідних осіб [8].

Негативна дія чинників навколишнього середовища на функціональну активність сперми призводить до зниження чоловічої фертильності та народження неповноцінного потомства. З цієї точки зору суттєвий інтерес викликає свинець як глобальний забруднювач оточуючого середовища та класична промислова отрута. Одним із головних молекулярних механізмів токсичної дії свинцю є пошкодження клітинних мембран продуктами перикисного окислення ліпідів, що зумовлює порушення функцій мембран, трансформації ферментів, зниження мітотичної активності клітин сперматогенного епітелію, і як наслідок – порушення сперматогенезу [10].

Якість сперми суттєво погіршується під впливом алкоголю, нікотину, професійних шкідливостей, психологічних стресів, тривалого підвищення температури (гаряче літо, тісна білизна), в результаті нервової та загальної перевтоми, гострих і хронічних хвороб, і навіть внаслідок надмірної ваги [7, 9, 47]. Доведено, що в разі прийому жінками під час вагітності естрогенів або речовин, подібних до них за активністю (наприклад діетилстилбестролу), ці препарати шкідливо впливали на функцію яєчок плодів чоловічої статі та в майбутньому – на запліднюючий потенціал сперматозоїдів [18, 28].

Паління викликає підвищення рівня МДА в сперматозоїдах, наслідком чого є зниження життєздатності сперматозоїдів та зменшення цілісних регіонів на голівці сперматозоїда, що відповідають за здійснення акросомальної реакції [56].

Антиспермальний імунітет

Роль АСА

Синтез АСА може бути причиною розвитку автоімунної реакції, що призводить до імунозалежного непліддя. Такий стан формується внаслідок порушення пасивної та активної імунологічної толерантності до сперматозоїдів, яка у фізіологічних умовах підтримує і охороняє сперму від реактивності імунної системи. В осіб чоловічої статі АСА найчастіше виявляються на поверхні сперматозоїдів (зв'язані антитіла), а також в сім'яній рідині та сироватці периферичної крові (вільні антитіла). Вони послаблюють здатність сперматозоїдів до запліднення на різних етапах цього процесу. АСА негативно впливають на виживання та рухливість сперматозоїдів, їхню пенетрацію через шийковий слиз, взаємодію сперматозоїд-яйцеклітина та ранні етапи розвитку зародка. Термін «антиспермальне антитіло» стосується різних класів імуноглобулінів: IgA, IgG, IgM. Ці молекули відрізняються між собою молекулярними масами та кількістю ділянок зв'язування антигену. Деякі з них взаємодіють зі системою комплементу. У прогнозуванні непліддя мають значення клас (підклас) імуноглобуліну, його реактивність щодо різних антигенів, авідність, кінетика, рівень у крові. Істотним є також походження імуноглобуліну (системне/місцеве). АСА, що синтезуються місцево, мають більш суттєве значення в порівнянні з виявленими у сироватці крові, за винятком антитіл, які проникають до яйцеводів або фолікулярної рідини та безпосередньо впливають на процес запліднення та

розвиток зародка. Вважається, що термін «антиспермальне антитіло» має вживатися лише стосовно тих антитіл, які реагують на антигени, що відіграють ключову роль у процесі запліднення. Сьогодні найбільш вивченими є спермальні антигени, задіяні у формуванні антитіл: лактатдегідрогеназа (C4 LDH-C4); антиген, що знаходиться ззаду голівки (PH-20); спермальний білковий антиген (SP-10); людський спермальний антиген (HAS-63); антиген запліднення 1 (FA-1); антиген запліднення 2 (FA-2); сигнальний розділюючий антиген (CS-1); спермоаглютинуючий антиген 1 (SAGA-1) [10, 33].

Причини синтезу АСА в осіб чоловічої статі

Найбільш відомими причинами синтезу АСА у чоловіків є:

- зниження імунологічної толерантності щодо сперматозоїдів (зменшення кількості чи активності Т-супресорно-регуляторних лімфоцитів у статевій системі або відсутність у сім'яній рідині розчинних факторів, які притягують та активують супресорно-регуляторні Т-лімфоцити);
- зміни в антигенному складі сперми, які призводять до індукції активації імунної відповіді;
- порушення ГТБ внаслідок фізичної (біопсія яєчка, операція з приводу пахвинної кили, пухлини), хімічної травм чи інфікування, що зумовлює масивне вивільнення автоантигенів у циркуляторне русло;
- контакт спермальних антигенів із слизовими оболонками (слизові оболонки ротової порожнини, прямої кишки);
- вазектомія (протизаплідна маніпуляція – перев'язування сім'явивідних проток);
- агенезія (відсутність сім'явивідних проток від народження). АСА в сироватці крові виявляють значно частіше, ніж у пацієнтів із вадами яєчок;
- перенесені інфекції сечостатевої системи, пов'язані із синтезом АСА або з факторами ризику розвитку автоімунної реакції;
- анатомічні вади яєчок, наприклад крипторхізм або вивих яєчка, що підвищують ризик утворення АСА;
- АСА утворюються в осіб із муковісцидозом (яєчка забезпечують нормальний сперматогенез, однак змінена аномальна будова структури придатка зі сліпо закінченою сім'явиносною протокою призводить до обструктивної азооспермії);
- АСА виявлено в сироватці крові в пацієнтів із синдромом Клайнфельтера, який характеризується неправильним набором статевих хромосом 47 XXY. У чоловіків із цим синдромом формуються малі яєчки, відбувається гіалінизація сім'явиносних проток. Дорослі чоловіки завжди є неплідними внаслідок азооспермії, оскільки в дитинстві прекурсорні клітини дегенерують;
- варикоцеле також асоційоване з утворенням АСА, що виникають в результаті пошкодження сім'яутворюючих канальців [44]. Досі не вивченим залишається питання впливу хірургічного лікування варикоцеле на майбутню фертильність [41, 53].

Основні методи визначення АСА

Вступні тести для визначення можливої наявності АСА належать до парамедичних. Ці методи легко виконуються і дають можливість безпосередньо спостерігати за поведінкою сперматозоїда в шийковому слизі, однак інтерпретація результатів є важкою та неоднозначною. До таких тестів належать: контактний тест сперматозоїдів із шийковим слизом; тест пенетрації сперматозоїдами шийкового слизу; посткоїтальний тест; «ракетоподібний» імуноелектрофорез. Особливо чимало дискусій викликає інтерпретація результатів посткоїтального тесту. На його кінцевий результат впливають не тільки імунологічні причини, але й біохімічний склад шийкового слизу та гормональні чинники.

Сьогодні існує немало методів визначення АСА, які дають змогу отримати інформацію щодо наявності їх у циркуляції або визначити відсоток сперматозоїдів з антитілами, фіксованими на їхній поверхні.

Групи тестів класифікують за принципом зв'язування антитіл. Подальше виявлення антитіл проводиться з використанням різних приладів, інколи навіть дуже складних:

1. Методи аглютинації (тест аглютинації сперматозоїдів у желатині, тест Франкліна-Дукеса, тест Фріберга).
2. Тест імобілізації сперматозоїдів.
3. Цитотоксичний тест.
4. Тест пасивної гемаглютинації.
5. Імунофлуоресцентний тест.
6. Радіочутливий антиглобуліновий тест.
7. Імуноферментний тест.
8. Тест МАР (змішана антиглобулінова реакція).
9. Тест із використання поліакриламідних кульок і фазово-контрастної мікроскопії.
10. Проточна цитометрія.

Деякі з цих методів дають можливість визначити ізотип імуноглобуліну чи топографічне місце зв'язування антитіл зі сперматозоїдом. Однак велика розмаїтість тестів ускладнює порівняння результатів, отриманих в різних лабораторіях. Підбір методу, стандартизація, інтерпретація результатів та їх клінічне значення є предметом тривалої дискусії. Сьогодні продовжуються пошуки нових, точніших методів, які будуть найбільш прийнятними для клініцистів [34, 35, 36, 73].

Визначення чоловічого непліддя та основні підходи до його лікування

Чоловіче непліддя можна характеризувати як синдром, що є результатом багатьох природжених і набутих захворювань. Причинами непліддя можуть бути запалення та інфекції репродуктивної системи [51, 59]. Генетичні порушення, зокрема синдром тестикулярної дисгенезії, викликають зрив ембріонального програмування і розвитку гонад протягом життя [23]. Дуже часто чоловіче непліддя зумовлене АСА [20]. У його патогенезі важливими є ті імунопатологічні реакції, що розвиваються перед заплідненням і після нього.

Антиспермальні імунні реакції передують запліднен-ню і свою деструктивну роль проявляють вже в процесі сперматогенезу, призводячи до олігозооспермії чи навіть азооспермії. Активація клітинного типу імунної відповіді або синтез цитотоксичних антитіл може бути причиною знищення тканини яєчка та придатків. АСА, які зв'язуються зі сперматозоїдами, що виходять поза межі яєчка, можуть утруднювати їхнє подальше переміщення сім'явиносними шляхами. Антитіла, локалізовані на головці сперматозоїдів, гальмують акросомальну реакцію, яка забезпечує пенетрацію сперматозоїдів через ZP [44]. Також виявлено зв'язок між антитілами, фіксованими на головці сперматозоїдів, та підвищеною кількістю завмерлих на ранніх строках зародків [48].

Гіпоспадія та крипторхізм асоціюються з фетальною андрогенною дисфункцією [12, 75]. У хлопчиків, що народилися від жінок, які під час вагітності перебували під впливом ксеноестрогенів, розбалансовувалося співвідношення андрогени/естрогени. Це призводило до сповільнення дозрівання клітин Сертолі та Лейдіга [30].Під впливом імуномодулюючих факторів (стрес, прозапальні цитокіни, лікування глюкокортикостероїдами і т.ін.) змінюється рівень статевих гормонів, а особливо співвідношення андрогени/естрогени [30].

Найстійкіша теорія чоловічого непліддя базується на антиспермальному автоімунітеті. Ключовими клітинами при автоімунних процесах є В-лімфоцити. Науковцями доведено, що тестостерон інгібує синтез В-лімфоцитами IgM та IgG, а 17-β-естрадіол підвищує продукцію імуноглобулінів. Отже, статеві гормони впливають на В-лімфоцити на ранніх стадіях їх розвитку, однак діють як негативні регулятори В-лімфопоезу. Антиспермальний імунітет у хворих на крипторхізм формується не тільки з приводу вивільнення спермальних автоантигенів, але і значною мірою через гормональні порушення (зміна співвідношення андрогени/естрогени) і викликане цим порушення регуляції імунної відповіді та антитілогенезу, характерних для цієї хвороби [22, 57, 60].

Лікування непліддя, спричиненого чоловічим фактором

Основні підходи до лікування чоловічого непліддя імунного генезу ґрунтуються на застосуванні терапевтичних засобів, які пригнічують синтез антиспермальних антитіл. Якщо відсоток сперматозоїдів із фіксованими на них антитілами становить близько 60-80% від усіх, проводиться їх відділення за допомогою магнітної колонки або поліакриламідних кульок, вкритих антиімуноглобуліновими антитілами. Далі здорові сперматозоїди використовують для запліднення, застосовуючи допоміжні репродуктивні технології. Найпоширенішими з них є:

Внутрішньоматкова інсемінація. Показання: проблеми з ерекцією, ідіопатичне непліддя, «шийковий» фактор непліддя, імунологічні причини або погіршання параметрів сперми. При цьому застосовують лабораторні методи «покращання» сперми – фракціонування еякуляту, просте центрифугування сперми (тільки за правильної будови сперматозоїдів), центрифугування з використанням градієнта перколу з метою виділення сперматозоїдів із непорушеною морфологією та з поступальним рухом.

Екстракорпоральне запліднення. Показання: непрохідність яйцеводів, ідіопатичне непліддя, чоловічий фактор, ендометріоз, інші чинники. Однак цей метод є марним у лікуванні тяжких проявів олігоастенозооспермії чи азооспермії.

Мікроін'єкція сперматозоїда в яйцеклітину (ICSI). Революційність цього методу полягає у використанні лише одного сперматозоїда (навіть нерухомого) для однієї яйцеклітини. Показаннями до застосування є довготривале непліддя, низька здатність до запліднення як у жінки, так і в чоловіка, психологічні та соціоекономічні чинники.

Висновки

У науковій літературі постійно з'являються публікації про нові методи лікування чоловічого непліддя. Ми повинні критично і обережно оцінювати як методику лікування, так і асоційовані з нею дослідження та обстеження, особливо якість їх виконання. Необхідно намагатися підвищити шанси запліднення у подружньої пари протягом місяців (до року). Розпочинаючи лікування непліддя, слід глибоко задуматись, якою є його причина, і спрямувати зусилля на її усунення. Так може статися, що в майбутньому це значно обмежить застосування допоміжних репродуктивних технологій, які по суті є дуже небезпечними в еволюційному сенсі. Можливо, цього і не трапиться. Тим більше, що досягнення в молекулярній біології недовго вже залишатимуться виключно науковими і вийдуть зі стін дослідницьких лабораторій. За цим вимальовується реальна перспектива перегляду Гельсінської декларації, яка до цього часу блокувала найменшу спробу генної терапії (тобто корекції) сперматогенезу. Вважаємо, що перспектива репродукції в умовах молекулярно-генетичної лабораторії – це ще більший виклик природі. Одне знаємо напевне – шанс ще більш глибокого дослідження причин чоловічого непліддя призведе до застосування так званого генетичного фінгерпринтингу, тобто постане реальна перспектива генетичного «ремонту»...Чи скористаємося з неї – це ще питання! Уже сьогодні відомо, що глобальне забруднення навколишнього середовища значно більшою мірою стосується чоловічої гамети, ніж жіночої. Погіршання якості сперми відбувається поряд зі зменшенням кількості клітин Сертолі в яєчку, яке досить легко піддається надмірній естрогенізації. Чи можна на це вплинути?

Наша публікація містить узагальнення літературних даних щодо причин чоловічого непліддя і можливостей його лікування на сучасному етапі розвитку медичної науки та практики. Будемо вдячні читачам за ознайомлення зі статею та із задоволенням подискутуємо з ними з приводу імунозалежних причин чоловічого непліддя на сторінках журналу.

Література

1. Божедомов В.А. Влияние антиспермальных антител на мужскую репродуктивную функцию / В.А. Божедомов, О.Б. Лоран, М.А. Николаева // Андрология и генитальная хирургия. – 2000. – № 2. – С. 25-33.

2. Перекисне окислення ліпідів і еякуляті та андроген-естрогенне співвідношення при деяких видах неплідності у чоловіків / [Демченко О.М., Бондаренко В.О., Бурма Т.Ю. та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2000. – № 1. – С. 85-87.

3. Золотухина В.Н. Оксидативный стресс как фактор повреждения сперматогенеза / В.Н. Золотухина // Проблеми ендокринної патології. – 2003. – № 1. – С. 13-19.

4. Левицкий Е.Л. Свободнорадикальные повреждения ядерного генетического аппарата клетки / Е.Л. Левицкий, Ю.И. Губский // Укр. биохим. журнал. – 1994. – Т. 66, № 4. – С. 18-30.

5. Маньковська І.М. Роль кисневих радикалів у фізіології та патології сперми людини / І.М. Маньковська, З.О. Серебровська // Фізіол. журнал. – 1998. – Т. 44, № 5-6. – С. 118-125.

6. Маргітич В.М. Зміни складу жирних кислот в еякуляті неплідних чоловіків з нормальною спермограмою / В.М. Маргітич // Журнал АМН України. – 2001. – Т. 7, № 2. – С. 359-363.

7. Пестрикова Т. Бесплодие в браке / Т. Пестрикова // Новости медицины и фармации в Украине. – 2005. – Т. 174, № 14. – С. 7-9.

8. Експресія спермальних антигенів та антиспермальних антитіл: імуноцитохімічне дослідження у чоловіків з порушенням фертильної функції та у пацієнтів після аварії на ЧАЕС з діагнозом автоімунний тиреоїдит / [Стойка Б.Р., Домагала А., Каменічна М. та ін.] // Acta Medica Leopoliencia. – 2004. – Т X, №3-4. – С. 46-53.

9. Черешнев В.А. Иммунологические и генетические факторы бесплодия у жителей Екатеринбурга / В.А. Черешнев, И.В. Рыбина, Я.Б. Бейкин // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7, №2. – С. 230-234.

10. Шиш Н.В. Влияние антиоксидантов на нарушения функциональной способности спермы у белых крыс при длительном поступлении ацетата свинца / Н.В. Шиш, И.Н. Бобырев, В.Ф. Почерняева // Вісн. пробл. біол. мед. – 2006. – № 6. – С. 91-94.

11. Цебржинський О.І. Оксидативна активність у сперматозоїдах / О.І. Цебржинський // Фізіолог. журнал. – 2000. – Т. 46. – С. 71-75.

12. Abdulah N.A., Pearce M.S., Parker L., Wilkinson J.R., McNally P.J.Q. Evidence of an Environmental contribution to the aetiology of cryptorchidism and hypospadias? Eur J Epidemiol 2007; 22: 615-620.

13. Agarwal A., Makker K., Sharma R. Clinical Relevance of Oxidative Stress in Male Factor Infertility: An Update. // American Journal of Reproductive Immunology. – 2008. – N 59. – P. 2-11.

14. Aitken R.J., Buckingam D.W., Haekiss D. Use of xantine oxidase free radical generating system to investigate the cytotoxic effects of reactive oxygen species on human spermatozoa // J.Reproduct. and Fertil. – 1993. – Vol. 97, N 2. – P. 441-450.

15. Aitken R.J., Buckingham D., West K. Differential contribution of leucocytes and spermatozoa to the generation of reactive oxygen species in the ejaculates of oligozoospermic patients and fertile donors // J.Reprod.Fertil. – 1992. – Vol. 94, N 2. – P. 451-462.

16. Aitken R.J. Free radicals, lipid peroxidation and sperm function // Reproduction, Fertility and Develipment. – 1995. – Vol. 7, N 5. – P. 659-668.

17. Alvares J.G. and Storey B.T. Assessment of cell damage caused by spontaneous lipideroxidation in rabbit spermatozoa // Biology of Reproduction. – 1984. – Vol. 30, N 7. – P. 323-332.

18. Auger J., Kunstmann J.M., Czyglik F., Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in paris during the past 20 years // The New England Journal of Medicine. – 1995. – Vol. 332, N 5. – P. 281-285.

19. Aydemir B., Onaran I., Kiziler A.R., Alici B., Akoolcu M.C. Increased oxidative damage of sperm and seminal plasma in men with idiopatic infertility is higher in patients with glutatione S-transferase Mu-1 null genotype // Asian J. Androl. – 2007. – Vol. 9, N 1. – P. 108-115.

20. Barret H., Havelok L., Harison P. Antisperm antibodies are more prevalent in men with low sperm motility. Int. J. Andrology 1989: 12: 110.

21.Beer A.E., Billingham R.E. Antigens of the male reproduction system. In Osler A.G., Weiss L. (eds.) The Immunobiology of Mammalian Reproduction 1976; Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey: 52-64.

22. Benten W.P.M., Stephan Ch., Wunderlich F. B cells express intracellular but not surface receptors for testosterone and estradiol. Steroids 2002; 67: 647-654.

23. Boisen K.A., Main K.M., Rajpert-De Meyts E., Skakkebaek N.E. Are male reproductive disorders a common entity? The testicular dysgenesis syndrome. Annals of the New York Academy of Sciences 2001; 948: 90-99.

24. Cai L., Wang P. Induction of a cytogenetic adaptive response in germ cells of irradiated mice with very low-doze rate of chronic gamma-irradiation and its biological influence on radiation-induced DNA or chromosomal damage and cell killing in their male offspring // Mutagenesis. – 1995. – Vol. 10, N 2. – P. 95-100.

25.Camejo M.I., Segnini A., Proverbio F. Interleukin-6 (IL-6) in seminal plasma of infertile men, and lipid peroxidation of their sperm // Arch. Androl. – 2001. – Vol. 47, N 6. – P. 97-101.

26. Catterjee J., De K., Basu S.K., Das A.K. Alteration of spermatozoal structure and trace metal profile of testis and epidydymis of rat under chronic low-lewel X-ray irradiation // Biol. Trace. Elem.Res. – 1994. – Vol. 41, N 3. – P. 305-319.

27. Cheburakov L.I., Cheburakova O.P. Disorders of spermatogenesis in people working at the clean-up of the Chernobyl nuclear power plant accident //Radiats. Biol. Radioecol. – 1993. – Vol. 33, N 6. – P. 771-774.

28. Cohn B.A., Overstreet J.W., Fogel R.J., Brazil Ch.K., Baird D.D., Cirillo P.M. Epidemiologic Studies of Human Semen Quality: Considerations of Study Design. – 2002. – Vol. 155, N 7. – P. 664-671.

29. Cummins J.M., Jeqier A.M., Kan R. Molecular biology of human male infertility: links with aging, mitochondrial genetics and oxidative stress // Mol. Reprod. Dev. – 1994. – Vol. 37, N 7. – P. 345-362.

30. Cutolo M., Villaggio B., Craviotto Ch., Pizzorni C., Seriolo B., Sulli A. Sex hormones and rheumatoid arthritis. Autoimmunity Reviews 2002; 1: 284-289.

31. Dayanc M., Kibar Y., Cem Irkilata H., Demir E., Tahmaz L., Peker A.F. Long-Term Outkome of Scrotal Incision Orchidopexy for Undescented Testis. // Urology. – 2007. – N 70. – P. 786-788.

32. Diekman A.B., Norton E.J., Westbrook V.A., Klotz K.L., Naaby-Hansen S., Herr J.C. Antisperm antibodies from infertile patients and their cognate sperm antigens: a review. // Am. Journal Reprod. Immunol. – 2000. – N 43. – P. 134-143.

33. Domagala A., Havryluk A., Nakonechnyj A. et al. Antisperm antidodies in prepubertal boys with cryptorchidism. Archives of Andrology 2006; 52: 411-416.

34. Domagala A., Kamieniczna M., Kurpisz M. Sperm antigens recognize by antisperm antidodies present in sera of infertile adults and prepubertal boys with testicular failure. // International Journal of Andrology. – 2000. – N 23. – P. 150-155.

35. Domagala A., Kamieniczna M. et al. Antisperm antidodies in prepubertal boys and their reactivity with antigenic differentiated spermatozoa // Am. J. Reprod. Immunol. – 1998. – N 40. – P. 223-229.

36. Fernandes M.F., Olmos B., Granada A., Lopez-Espinosa M.J. et al. Human Exposure to endoctine-Disrupting Chemicals and Prenatal Risk Factors for hypospadias and cryptorchidism. // Enviromental Health Perspectives. – 2007. – N 115. – P. 8-14.

37. Filippini A., Riccioli A., Padula F., Lauretti P., Dalessio A., De Cesaris P., Gandini L., Lenzi A., Ziparo E. Immunology and immunopatology of male genital tract. Control and impairment of immune privilege in the testis and in semen. // Human reproduction Update. – 2001. – N 7. – P. 444-449.

38. Golab J., Jakobisiak M., Lasek W. Immunologia.-Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa. – 2002. – 567 p.

39. Griveau J.F., Renard P. and Le Lannou D. Superoxide anion production by human spermatozoa as a part of the ionophore-induced acrosome reaction process // International Journal of Andrology. – 1995. – Vol. 18, N5. – P. 67-74.

40. Hadziselmovic F., Zivkovic D. Is the prohibition of hormonal treatment for cryptorchidism as suggested by Nordic consensus group, justifiable? // Acta Paediatrica. – 2007. – N 96. – P. 1368-1379

41. Hauser R., Paz G., Botchan A. et al. Varicoceles: effect on sperm function. // Human Reproduction Update. – 2001. – N 12. – P. 482-485.

42. Hsieh Y.-Y., Chang Ch.-Ch., Lin Ch.-Sh. Seminal malondialdehyde concentration but not glutatione peroxidase activity is negatively correlated with seminal concentration and motility // Int. J. Biol. Sci. – 2006. – Vol. 2, N 1. – P. 23-29.

43. Iammarrone E., Balet R., Lower A.M., Gillot C., Grudzinskas J.G. Maleinfertility. Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2003; 17: 211-229.

44. Kamieniczna M., Kurpisz M. Immunobiologia nasienia / Andrologia red. naukowa Marian Semczuk, Maciej Kurpisz. – Warszawa. – Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2006. – P. 99-118.

45. Kanwar U., Kour R., Chadha S., Sanyal S. Gossypol-induced inhibition of a uptake in human ejaculated spermatozoa may be mediated by lipid peroxidation Contraception. – 1990. – Vol. 42, N 1. – P. 573-585.

46. Kawakami E., Hirano T., Hori T., Tsusui T. Testicular Superoxide Dismutase Activity, Heat Shok Protein 70 Concentration and Blood Plasma Inhibin-α Concentration of Dogs with a Sertoli Cell Tumor in a Unilateral Cryptorchid Testis. J Vet Med Sci 2007; 69: 1259-1262.

47. Kort H.I., Massey J.B., Elsner C.W., Mitchell-Leef D., Shapiro D.B., Witt M.A., Roudebush W.E. Impact of Body Mass Index Values on Sperm Quantity and Quality // Journal of Andrology. – 2006. – Vol. 27, N 3. – P. 450-452.

48. Kurpisz M., Szczygiel M. Molekularne podstawy interakcji pomiedzy plemnikiem a komorka jajowa/ Andrologia red. naukowa Marian Semczuk, Maciej Kurpisz. – Warszawa. – Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2006. – P. 199-129.

49. Lamirande E., Gagnon C. Capacitation-associated production of superoxide anion by human spermatozoa // Free Radical Biology and Medicine. – 1995. – Vol. 18, N 4. – P. 487-495.

50. Lombardo F., Gandini L., Lenzi A., Dondero F. Antisperm immunity in assisted reproduction. // Journal of Reproductive Immunology. – 2004. – N 62. – P. 101-109.

51. Ludwig M., Dimitrakow J., Diemer T. et al. Prostatitis syndrome. Changes in the ejaculate and effects on fertility. // Der Urologe. – 2001. – N 40. – P. 18-23.

52. Madar J., Urbanek V., Chaloupkova A., Nouza K., Kinsky R. Role of sperm antibodies and cellular autoimmunity to sperm in the pathogenesis of male infertility. // Ceska Gynekol. – 2002. – N 67. – P. 1-7.

53. Marmar J.L. The pathophysiology of varicoceles in the light of current molecular and genetic information. // Human Reproduction Update. – 2001. – N 12. – P. 461-472.

54. Martinez P., Proverbio F., Camejo M.I. Sperm lipid peroxidation and pro-inflammatory cytokines // Asian J. Androl. – 2007. – Vol. 9, N 1. – P. 102-107.

55. McLachan R.I. Basis diagnosis and treatment of immunological infertility in men. // Journal of Reproductive Immunology. – 2002. – N 57. – P. 35-45.

56. Mehran A. The toxic effect of seminal plasma from smokers on sperm function in non-smokers // Zhonghua Nan Ke Zue. – 2005. – Vol. 11, N 9. – P. 647-651.

57. Mininberg D.T., Chen M.E., Witkin S.S. Antisperm antidodies in cryptorchid boys. // Eur J Pediatr. – 1993. – N 152. – P. 23-24.

58. Murphy F., Sri Paran T., Puri P. Orchidopexy and its impact on fertility. Peditr Surg Int 2007; 23: 625-632.

59. Pasqualotto F.F., Sharma R.K., Potts J.M. et al. Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. // Urology. – 2000. – N 55. – P. 881-885.

60. Peeva E., Zouali M. Spotlight on the role of hormonal factors in the emergence of autoreactive B-lymphocytes. // Immunology Letters. – 2005. – N 101. – P. 123-143.

61. Pelletier R.M., Biers S.W. The bloodes-testis barrier and Sertoll cell functions: Structural considerations. // Micros Res and Technic. – 1992. – N 20. – P. 3-33.

62. Restifo N.P. Not so Fas: re-evaluating the mechanisms of immune privilege and tumor escade. // Nature med. – 2000. – N 6. – P. 493-495.

63. Robert I., Mc Lachlan Basis, diagnosis and treatment of immunological infertility in men. // Journal of Reproductive Immunology. – 2002. – N 57. – P. 35-45.

64. Ritchie A.W.S., Hargreave T.B., James K., Chisholm G.D. Intra-epithelial lymphocytes in the normal epididymis. A mechanism for tolerance to sperm antigens? // British Journal Urology. – 1984. – N 56. – P. 79-83.

65. Sairam M.R., Krishnamurthy H. The role of follicle-stimulating hormone in spermatogenesis: lesson from knockout animal models. Archives of MedicalResearch. 2001; 32: 601-608.

66. Sakamoto Y., Matsumoto T., Kumazawa J. Cell-mediated autoimmune response to testis induced by bilateral testicular injury can be suppressed by cyclosporine A. // The journal of Urology. – 1998. – N 159. – P. 1735-1740.

67. Shang Z.J., Li K., Zo Ye., Chen Y.G., Huang Y.F. Analysis of lipid peroxidative levels in seminal plasma of infertile men by high-performance liquid chromatography // Arch. Androl. – 2004. – Vol. 50, N 6. – P. 411-416.

68. Smith R.G., Kaune H.G., Parodi D.Ch., Madariaga M.A., Morales I.D., Rios R.S., Castro A.G. Aumento del dano en el AND y estres oxidativo en espermatozoides de pacientes con oligozoospermia idiopatica y antecadans de croptorquidismo. // Rev Med Chile. – 2007. – N 135. – P. 279-286.

69. Stefanini M., De Cesaris P., Filippini A. et al. Mechanisms of immune tolerance in the testis: influence of local factors . In Dallai R. (ed.) Sex Origin and Evolution. U.Z.I., Mucchi, Modena 006; 299-306.

70. Tavilani H., Doosti M., Saeidi H. Malondialdehyde leveis in sperm and seminal plasma of astenozoospermic and its relationship with semen parameters // Clinica Chemica Acta. – 2005. – Vol. 356, N 1. – P. 199-203.

71. Therond P., Auger J., Legrand A., Jouannet P. alpha-Tocopherol in human spermatozoa and seminal plasma: relationships with motility, antioxydant enzymes and leukocytes // Mol. Hum. Repr. – 1996. – Vol. 2, N 1. – P. 739-744.

72. Trussel J.C., Lee P.A. The relationship of cryptorchidism to fertility. Curr. Urol. Rep 2004; 5: 142-148.

73. Tung K.S.K. Autoimmunity in the testis.In: Dhindsa D.H., Shumacher G.F.B. (eds.) Immunological Aspects of Infertility and Fertility Regulation. – Elsevier North Holland. – New York, 1980. – P. 33-91

74. Virtanen H.E., Bjerknes R., Cortes D., Jergensen N., Rajpert-De Meyts E., Thorsson A.V., Thorup J., Main K.M. Ctyptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences . // Acta paediatrica. – 2007. – N 96. – P. 611-616.

75. Welsh M., Saunders P.T.K., Fisken M., Scott H.M. et al. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. // The J of Clin Invest. – 2008. – N 118. – P. 1479-1490.

76. Zivkovic D., Bica D.T.G., Yadzielmovic F. Relationship between adult Dark spermatogonia and secretory capacity of Leydig cells in cryptorchidism. // BJU International. – 2007. – N 100. – P. 1147-1149.

Профилактика и лечение мочекаменной болезни у взрослых

Вашему вниманию предлагается обзор современных рекомендаций по ведению больных уролитиазом, разработанных Европейской ассоциацией урологов (EAU) (Нидерланды, 2008), адаптированных к существующим в Украине подходам к лечению мочекаменной болезни (МКБ) с учетом лекарственных средств, зарегистрированных в нашей стране.

МКБ – полиэтиологическое заболевание, характеризующееся наличием конкремента (одного или нескольких) в почках и/или мочевыводящих путях. Это одна из наиболее распространенных урологических патологий, которая встречается у 1-3% населения, причем наиболее часто в возрасте 20-50 лет (средний возраст 24,6 года). У лиц старше 50 лет риск образования конкрементов резко снижается.

В последнее время заболеваемость МКБ постоянно повышается, отражая изменения в уровне жизни и привычках питания [1]. Возникновение МКБ зависит от расы, возраста и пола пациентов. Для лиц европеоидной расы риск образования камней в несколько раз выше, чем для представителей негроидной расы. При этом последние более подвержены образованию струвитов (инфекционных камней).

Камни чаще всего локализуются в правой почке. Двусторонний уролитиаз наблюдается в 15-30% случаев. Образование конкрементов при дискретных метаболических/гормональных дефектах (цистинурия, гиперпаратиреоз) встречается одинаково часто у лиц обоего пола.

Несмотря на то что в последние годы наметилась тенденция к повышению распространенности МКБ среди женщин, в структуре заболеваемости продолжают доминировать мужчины. Тем не менее исследований, которые отражали бы гендерную зависимость различных биохимических параметров и основывались бы на анализе изменений биохимических параметров, за последние годы среди мужчин и женщин, страдающих МКБ, проведено недостаточно.

Этиология

Этиологические факторы камнеобразования можно разделить на экзогенные и эндогенные (общие и местные).

Экзогенные факторы: географические, социально-экономические, пол, возраст, алиментарные привычки, химический состав воды и т.д. С учетом экзогенных факторов повышенное камнеобразование в теплое время года (или в странах с жарким климатом) объясняется теорией дегидратации, повышением концентрации мочи и потерей с мочой натрия. При повышении жесткости питьевой воды и содержания в ней солей кальция и магния повышается частота камнеобразования.

Эндогенные факторы

Общие:

- гиперкальциурия, А-авитаминоз, D-авитаминоз или гипервитаминоз витамина D, гипервитаминоз витамина С, интоксикация при общих инфекциях и пиелонефрите, длительное применение некоторых лекарственных средств (сульфаниламиды, тетрациклины, антацидные препараты, ацетилсалициловая кислота, глюкокортикоиды и т.д.), длительная или полная иммобилизация и т.п.;
- гиперфункция паращитовидных желез (нарушение фосфорно-кальциевого обмена);
- нарушение нормальной функции желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь, колит, состояние после резекции кишечника, еюноилеальный анастомоз, болезнь Крона, состояние мальабсорбции).

Местные (приводящие к нарушению уродинамики):

- аномалии развития мочевыводящих путей;
- анатомо-физиологические изменения в системе мочевыводящих путей, обусловливающие застой мочи;
- инфекция мочевых путей и т.д.

Затрудненный отток мочи из почек приводит к нарушению экскреции и обратному всасыванию составных элементов мочи, кристаллизации солевого осадка, что может усугубляться развитием воспалительного процесса.

Среди причин возникновения уролитиаза отдельно выделяют наследственные нефрито- и нефрозоподобные синдромы (синдром Альпорта, врожденные энзимопатии – тубулопатии).

Энзимопатии (тубулопатии) представляют нарушения обменных процессов в организме или функций почечных канальцев в результате различных ферментативных расстройств, которые могут быть как врожденными, так и приобретенными. Наиболее распространенными формами энзимопатий являются следующие: оксалурия, уратурия, генерализованная аминоацидурия, цистинурия, галактоземия, фруктоземия, синдром де Тони – Дебре – Фанкони.

Вероятность формирования конкрементов значительно повышается при наличии в организме одновременно нескольких предрасполагающих к заболеванию факторов. Также при оценке риска камнеобразования необходимо учесть следующее:

- возникновение заболевания в молодом возрасте (до 25 лет), включая период детства;
- наличие конкрементов, содержащих брушит (кальция фосфат водорода; $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$);
- отягощенный семейный анамнез (наличие уролитиаза у близких родственников);

- только одна функционирующая почка. Наличие единственной и нормально функционирующей почки не повышает риска образования камней, однако этим пациентам должна быть рекомендована такая же терапия, которая проводится для профилактики рецидивов образования камней.

Патогенез

В основе патогенеза камнеобразования при МКБ лежат коллоидно-химические и биохимические процессы.

Для пояснения механизмов образования конкрементов выдвинут ряд теорий.

Теорию катара лоханки (теорию матрицы) предложил Meckel von Hemsbach еще в 1856 г. Согласно этой теории, органическое вещество, образующееся при катаре лоханки, становится ядром камнеобразования (матрицей). Исследование Ord и Stattock о кристаллизации минеральных солей в коллоидных растворах (1865) позволило ученым Ebstein, Nicolayer в 1884 г. доказать существование матрицы, названной ими белковым каркасом, причем образование субстрата для него объяснялось десквамацией эпителия при катаре лоханки.

Кристаллоидная теория. Перенасыщение мочи кристаллоидами в количестве, переходящем за пределы растворимости, приводит к выпадению их в осадок и формированию камня. Поэтому в 1890 г. Ulzman предложил кристаллоидную теорию камнеобразования. Последней, однако, не объясняется отсутствие патологической кристаллизации у здоровых лиц.

Коллоидная теория камнеобразования. Согласно этой теории (Schaade, 1909; Lichtwitz, 1910), моча – это сложный раствор, перенасыщенный растворенными минеральными солями (кристаллоидами) и состоящий из мелкодисперсных белковых веществ (коллоидов), между которыми существует определенное коллоидно-кристаллоидное равновесие. Коллоиды, находясь в химическом взаимоотношении с кристаллоидами, удерживают их в моче здорового человека в растворенном виде. При нарушении количественных и качественных соотношений между этими группами веществ в моче могут происходить патологическая кристаллизация и камнеобразование. Одним из значимых факторов камнеобразования является реакция мочи (pH), которая определяет оптимум активности протеолитических ферментов и седиментацию мочевых солей.

В настоящее время основой патогенеза развития МКБ считаются канальцевые поражения почек, ведущие к повышенному образованию мукопротеидов, связывающих защитные коллоиды, и нейтральных мукополисахаридов, которые могут образовывать комплексы с мочевыми солями как на слизистой оболочке почечных сосочков, так и в просвете почечных канальцев в виде цилиндров, превращаясь в микролиты. На фоне энзимопатий (тубулопатий), нарушений обмена веществ, играющих роль этиологических факторов, осуществляется действие разнообразных экзо- и эндогенных, общих и местных патогенетических факторов.

Клинические проявления МКБ

Клинические проявления этого заболевания зависят от локализации камня и определяются степенью нарушения оттока мочи из почки, а также наличием инфекции мочевыводящих путей. В начале заболевания, если конкремент почки не нарушает отток мочи, МКБ может протекать бессимптомно. Размер камня не является определяющим фактором в клинической картине болезни. Так, наиболее крупные из конкрементов – коралловидные камни – малоподвижны и редко нарушают пассаж мочи по верхним мочевым путям. При этом пациенты длительное время не предъявляют жалоб, вплоть до появления инфекционных и функциональных осложнений.

Наиболее характерными клиническими симптомами, обусловленными нарушением уродинамики, функции почки и присоединившимся воспалительным процессом, являются боль, гематурия, дизурия, отхождение камней, реже – анурия (постренальная), пиурия.

Дизурия возникает при расположении камней в юкставезикальном и интрамуральном отделах мочеточника. Вследствие рефлекторных влияний наблюдается поллакиурия, а во время приступа почечной колики – даже острая задержка мочи. Ввиду выраженных явлений дизурии возможна ошибочная гипердиагностика цистита, простатита и т.п.

Пиурия (лейкоцитурия) при МКБ является важным симптомом, указывающим на присоединение инфекции мочевых путей, что наблюдается у 70-80% пациентов.

Отхождение камней, как правило, сопровождается почечной коликой, однако может происходить без болевых ощущений. Способность к самостоятельному отхождению во многом зависит от размера и локализации камня, а также от анатомо-функционального состояния верхних мочевых путей. При длительном нахождении камня в мочеточнике прогрессивно ухудшается функциональное состояние тканей мочевыводящих путей и самой почки, вплоть до ее гибели.

Почечная колика проявляется острой болью в поясничной области у более чем 80% пациентов с МКБ. Причиной почечной колики является внезапное нарушение оттока мочи, обусловленное обструкцией (закупоркой) верхних мочевых путей камнем. Боль при почечной колике внезапная, острая (приступы повторяются, чередуясь с периодами облегчения), локализуется в области почки или по ходу мочеточника, иррадиирует в подвздошную, паховую области и т.д. Больные ведут себя беспокойно, не находя положения тела, при котором уменьшились бы болевые ощущения.

Локализация конкрементов в области мочеточниково-лоханочного перехода обычно проявляется как глубокая боль в боку без иррадиации в паховую область. Расположение конкремента в средней части мочеточника может вызвать интенсивную схваткообразную боль, отдающую во фланк, область наружных гениталий, нижнюю часть живота. Наличие камней в дистальных отделах мочеточника или в области уретровезикального перехода может проявляться болью, отдающей в область наружных половых органов, и дизурическими расстройствами (поллакиурия, боль при мочеиспускании).

В результате резкого повышения внутрилоханочного давления при почечной колике возможно развитие пиловенозного рефлюкса в форникальной зоне, что проявляется ознобом и тотальной макрогематурией после купирования почечной колики.

При наличии камней в обоих мочеточниках или при наличии камня в мочеточнике единственной (или единственно функционирующей) почки может развиться постренальная анурия, требующая неотложных лечебных мероприятий.

Анализ состава конкрементов

Любые конкременты (независимо от того, были ли они удалены оперативным путем цельными, либо выделяются фрагментарно после распада, либо же выходят самостоятельно) должны подвергаться анализу с целью определения их состава. Предпочтительнее проведение анализа с помощью таких методик, как рентгеновская кристаллография (рентгеновская дифракция) и инфракрасная спектроскопия.

В настоящее время используется минералогическая классификация камней (рис.). Около 60-80% всех мочевых камней являются неорганическими соединениями кальция: кальций-оксалатные (ведделлит, вевеллит), кальций-фосфатные (витлокит, брушит, апатит, гидроксиапатит и т.д.). В большинстве своем камни имеют смешанный состав, что связано с нарушениями сразу в нескольких метаболических звеньях и присоединением инфекции.

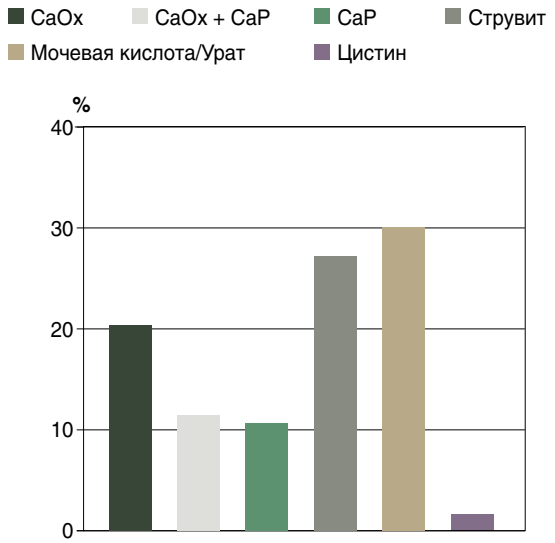


Рисунок. Химический состав мочевых камней (Вощула В.И. и соавт., 2007)

Оксалаты состоят из кальциевых солей щавелевой кислоты. Это плотные камни (поэтому очень четко выявляются с помощью рентгенограммы), черно-серого цвета, с шиповатой поверхностью. Кровяной пигмент окрашивает их в темно-коричневый или черный цвет; реакция мочи кислая или щелочная. Обнаруживаются оксалаты в 15-35% случаев.

Фосфатные камни состоят из кальциевых солей фосфорной кислоты. Это гладкие камни, иногда слегка шероховатые, мягкой консистенции, белого или серого цвета. Легко дробятся, быстро растут, часто сочетаются с инфекцией; реакция мочи кислая или щелочная. Составляют 5-20%.

Карбонатные камни образуются из кальциевых солей угольной кислоты. Они белого цвета, гладкие, мягкие, различные по форме.

Белковые камни – наиболее редкие виды конкрементов при МКБ (1-3% случаев); желтовато-белого цвета, мягкой консистенции, с гладкой поверхностью. К этому виду камней относятся цистиновые камни (встречаются в 0,6% случаев).

Струвитные камни (синонимы инфекционные камни, магния аммония фосфат [$MgNH_4PO_4$ x $6H_2O$] и карбонатный апатит [$Ca_{10}(PO_4)6$ x CO_3], трипель-фосфаты, микробно-индуцированные, фосфатные, уреазные камни) встречаются в 7-10% случаев МКБ. Эти конкременты формируются при наличии уреазопродуцирующих видов бактерий, обнаруживаемых в мочевыводящих путях (*Proteus, Pseudomonas, Klebsiella*), и возникают у пациентов, моча которых содержит излишек мочевой кислоты/уратов. Названные микроорганизмы размножаются в моче и расщепляют мочевину, что приводит к насыщению мочи магнием, аммонием, карбонатным апатитом и способствует алкализации мочи (pH мочи > 7,0). Суперсатурация мочи магнием, фосфором, аммонием и карбонатным апатитом в щелочной среде – основное условие для формирования струвитного камня. Неинфицированная моча не может быть насыщена этими компонентами, следовательно, данный вид конкрементов образовываться не будет.

Ураты состоят из мочевой кислоты (дигидрата мочевой кислоты) ее солей (урат натрия и урат аммония). Это камни желто-коричневого, иногда кирпичного цвета, гладкие или слегка шероховатые, твердой консистенции (7-15% от всех видов мочевых камней).

Мочевые камни являются концентрически наслоенными кристаллическими агрегатами. Концентрические наслоения формируются в результате роста кристаллов, между которыми имеются белковые вещества – мукопротеиды и пигменты. Каждый из основных типов конкрементов имеет свой патогенез образования и реагирует на специфическую терапию. Именно поэтому для выработки правильной стратегии лечения очень важно проведение диагностических тестов на определение pH, биохимии мочи и состава конкрементов. Необходимо провести лабораторную оценку не менее трех анализов мочи с суточным интервалом, при этом пациент должен находиться на своей обычной диете. Анализ мочи проводится в течение трех последовательных дней (кроме анализа на содержание цистина, проводимого однократно) и включает определение суточного объема мочи, pH мочи, содержания в моче кальция, фосфора, калия, магния, натрия, сульфата, мочевой кислоты, креатинина, оксалата, цитрата, аммония, цистина. Оценка pH – один из главных показателей, с помощью которого можно определить тип конкрементов, которые формируются у пациента (табл. 1).

Биохимический анализ крови включает такие параметры, как кальций, фосфор, калий, магний, натрий, мочевая кислота, креатинин.

Таблица 1. Химические свойства кристаллов различных мочевых камней (Вощула В.И. и соавт., 2007)

Название кристаллов	pH мочи						Способы идентификации конкрементов
	кисл. 5,0-5,5	сл. кис. 6,0-6,5	нейтр. 7,0	сл. щел. 7,5	щел. 8,0-8,5	рез. щел 9,0-10,0	
Мочекислые камни	+	+	–	–	–	–	Легко растворяются в 10% NaOH,10% KOH, при добавлении к раствору капли 30% CH_3COOH или концентрированной HCl вновь выпадают кристаллы мочевой кислоты. Растворяются при нагревании
Ураты: $C_5H_3KN_4O_3$ $C_5H_3MgN_4O_3$	+	+	–	–	–	–	Растворяются при нагревании, в 10% NaOH, в реактиве Селена
Кислый мочекислый аммоний	+	+	+	+	+	+	Растворяется при нагревании, при охлаждении вновь выпадает в виде характерных кристаллов. Растворяется в концентрированной HCl и в 30% CH_3COOH с последующим выпадением кристаллов мочевой кислоты. Растворяется в 10% KOH с образованием пузырьков аммиака
Оксалат кальция (дигидрат и моногидрат)	+	+	+	+	+	+	Растворяется в концентрированной HCl и HNO_3. При растворении в концентрированной H_2SO_4 образуются кристаллы гипса. Частично растворяются в 10% NaOH, их поверхность становится матовой и исчерченной, похожей на шагреневую кожу
Фосфаты аморфные	–	–	+	+	+	+	Растворяются в 30% CH_3COOH и в других кислотах
Кальций углекислый	–	–	–	–	+	+	Растворяется в кислотах. В 30% CH_3COOH растворяется с образованием пузырьков углекислого газа
Магний фосфорнокислый	–	–	–	–	+	+	Растворяется в 30% CH_3COOH и в других кислотах
Трипельфосфаты	+	+	+	+	+	+	Растворяются в 30% CH_3COOH и в других кислотах
Цистин	+	+	+	+	+	+	Растворяется в растворе NH_4OH, при добавлении к раствору капли 30% CH_3COOH вновь выпадает в виде 6-гранных табличек. Растворяется в концентрированной HCl
Ксантин	–	+	+	–	–	–	Растворяется при нагревании, в теплой воде и в слабом растворе NH_4OH

Лечение

Европейской ассоциацией урологов было предложено выделить 1-ю, 2-ю, 3-тью и т.д. линии терапии в зависимости от предпочтительности использования того или иного метода лечения. Таким образом, в качестве 1-й линии терапии обозначен основной метод лечения, зарекомендовавший себя как самый лучший, в соответствии с данными литературы и достигнутым консенсусом. В качестве 2-й, 3-й линий – по убыванию альтернативные методы лечения. Если два способа лечения считаются одинаково действенными, они являются равноценными в плане причисления к какой-либо линии терапии. Классификация основана на формировании различных категорий пациентов в зависимости от типа конкремента (химического состава, размеров, локализации и т.п.) и степени тяжести заболевания (табл. 2).

Лечение пациентов с почечной коликой. Для купирования болевого синдрома – ведущего симптома у пациентов с почечной коликой – препаратом 1-й линии терапии является диклофенак натрия. При невозможности использования применяют индометацин и ибупрофен. В качестве 2-й линии терапии рекомендуются гидроморфина гидрохлорид + атропин, метамизол, пентазоцин, трамадол.

По возможности следует начинать лечение с диклофенака и затем (если боль сохраняется) перейти к альтернативным лекарственным средствам. В связи с повышенным риском рвоты, нельзя применять опиаты (например гидроморфин) без одновременного введения атропина.

Показания для немедленного удаления камней. Размер, место расположения и форма камня являются определяющими факторами, влияющими на принятие решения по удалению камня. Условия, требующие безотлагательного удаления камней, таковы:

- при наличии конкремента диаметром > 7 мм, из-за малой вероятности самостоятельного отхождения;
- когда не может быть достигнуто адекватное обезболивание;
- при обструкции мочевыводящих путей конкрементом, ассоциируемой с инфекцией;
- при риске возникновения пиелонефрита или уросепсиса;
- при обструкции единственной почки конкрементом;
- двустороннее поражение.

Рекомендации, касающиеся питьевого режима

Общей рекомендацией для пациентов, склонных к формированию кальциевых конкрементов с целью поддержания адекватного объема мочи, является достаточное потребление жидкости, т.е. обеспечение суточного объема мочи не менее 2 л. Хотя потребление большинства напитков может обеспечить поступление в организм достаточного количества жидкости и способствовать предотвращению камнеобразования, доказано, что особо полезным в этом смысле является грейпфрутовый сок, поэтому он может быть рекомендован лицам с повышенным риском образования камней.

Кроме того, для профилактики и лечения больных МКБ рекомендуется санаторно-курортное лечение. Лечебные и профилактические свойства минеральных вод (бальнеотерапия) заключаются в их мочегонном действии, механическом вымывании слизи, гноя, изменении и стабилизации pH мочи, а также в

Таблица 2. Основные методы лечения больных уролитиазом в зависимости от выявленных отклонений в составе мочи

Фактор риска	Метод лечения	Уровень доказательности (УД)	Градации рекомендаций (ГР)
Гиперкальциурия	Тиазид + **цитраты***	1a	A
Гипероксалурия	Ограничения употребления оксалатов	2b	A
Гипоцитратурия	**Цитраты***	1b	A
Кишечная гипероксалурия	**Цитраты***	3-4	C
	Дополнительный прием кальция	2	B
	Предотвращение образования комплексов оксалата	3	B
Повышенный уровень экскреции натрия	Ограниченное потребление соли	1b	A
Малый объем мочи	Увеличение количества потребляемой жидкости	1b	A
Уровень мочевины, свидетельствующий о большом потреблении белков животного происхождения	Диета с пониженным содержанием белков животного происхождения	1b	A
Почечно-канальцевый ацидоз	**Цитраты***	2b	B
Первичная гипероксалурия	Пиридоксин	3	B
Отклонений от нормы не выявлено	Высокое потребление жидкости	2b	B

* На фармацевтическом рынке Украины среди лекарственных препаратов, содержащих цитраты, зарегистрирован препарат Блемарен.

благотворном воздействии на ЦНС с целью нормализации обменных процессов. Популярностью пользуются такие бальнеологические курорты:

- в Украине – Трускавец (Нафтуся, Трускавецкая), Березовск (Березовская), Куяльник Сходница;
- в СНГ – Железноводск (источники Смирновский № 1, Славяновский, Лермонтовский, им. Семашко, Владимирский, Буровая № 54), Ессентуки (№ 4 – только при оксалурии, без камня; № 17, 20), Пятигорск (Нарзан, Красноармейский № 1 и 7), Кисловодск (Доломитный нарзан), Боржоми, Саирме (Саирме № 1 и 4) и т.д.

Медикаментозное лечение и диетические рекомендации для предотвращения рецидивов заболевания у пациентов с кальциевыми конкрементами (кальция оксалат и кристаллы фосфата кальция)

- Соблюдение рекомендаций, касающихся питьевого режима. За счет увеличения количества потребляемой жидкости достигается необходимый уровень дилюции мочи.
- Диета с пониженным содержанием белков животного происхождения эффективна при необходимости сокращения потребления оксалата. Также снижение уровня оксалатов в моче до необходимых показателей достигается ограничением чрезмерного потребления витамина С.
- Диета с повышенным содержанием клетчатки (увеличение количества потребляемых овощей при условии адекватного содержания кальция в пище) может быть рекомендована при необходимости уменьшения потребления натрия.
- Для снижения экскреции кальция показано применение тиазида.
- Применение цитратных смесей калиевой соли лимонной кислоты и калиево-магниевой соли лимонной кислоты. Блемарен способствует повышению экскреции цитрата и pH мочи. Это ведет к торможению роста и агломерации кристаллов, сокращению насыщения оксалатов кальцием и к повышению содержания магния в моче.
- Аллопуринол снижает уровень уратов в моче и риск кристаллизации оксалата кальция.
- Пиридоксин применяется у больных с первичной гипероксалурией для сокращения экскреции оксалата

Медикаментозное лечение пациентов при наличии струвитных конкрементов

Перед назначением фармакологических препаратов необходимо обеспечить удаление уже имеющихся конкрементов.

В схемах лечения применяется:

- *антибиотикотерапия* (кратковременный либо отдаленный курс);
- *окисливание мочи* (аммония хлорид по 1 г 2-3 раза в сутки, метионин по 500-1000 мг 3 раза в сутки);
- *угнетение уреазы*.

У ограниченного контингента пациентов с тяжелыми формами инфекций эффективным является лечение ацетогидроксидамидной кислотой (литостат). Однако следует помнить о том, что у этого препарата имеются выраженные побочные эффекты (головная боль, депрессия, диарея или запор, кожные реакции, гипергидроз, гемолитическая анемия, тромбоз глубоких вен).

Медикаментозное лечение больных при наличии мочекислых конкрементов

Для предупреждения образования конкрементов необходимы следующие терапевтические меры:

- адекватный питьевой режим. Рекомендуется потребление жидкости в количестве, достаточном для достижения нормальной концентрации мочи (суточный объем мочи должен превышать 2-2,5 л).
- подщелачивание цитратными смесями (цитрат калия 3-7 ммоль х 2-3; Блемарен).
- применение аллопуринола в дозе 300 мг/сут рекомендовано для пациентов с высоким уровнем содержания уратов в сыворотке крови или в моче;

Растворение мочекислых конкрементов:

- подщелачивание мочи цитратными смесями (цитрат калия 6-10 ммоль х 2-3; Блемарен).
- постоянный прием аллопуринола 300 мг/сут до снижения уровня экскреции уратов.

Медикаментозное лечение пациентов с цистиновыми конкрементами

- Необходимо обеспечить поступление в организм жидкости в больших количествах. Таким образом достигается достаточно высокая дилюция мочи. Суточный обьем мочи должен быть не менее 3 л. Для такого результата следует потреблять не менее 150 мл жидкости в течение часа.
- Подщелачивание мочи. Для пациентов с выделением цистина ниже 3 ммоль/сут: цитратные смеси (цитрат калия 3-10 ммоль х 2-3; Блемарен), чтобы достичь уровня pH мочи > 7,5.
- Предотвращение комплексообразования с цистином – для пациентов с выделением цистина свыше 3 ммоль/сут или если другие меры являются недостаточно эффективными: тиопронин (α-меркаптопропионил глицин) по 250-2000 мг/сут или каптоприл по 75-150 мг/сут.

Таким образом, если резюмировать вышеперечисленные особенности патогенеза МКБ и сопутствующих биохимических изменений в крови и моче, можно отметить следующее. Примерно у 60-70% пациентов задолго до возникновения и роста конкрементов выявляется гипоцитратурия – снижение выделения цитрата почками. В норме, при достаточном количестве цитрата в моче, соли не кристаллизуются, а значит нет субстрата для образования и роста камней. Для предотвращения или прекращения камнеобразования патогенетически обоснована необходимость обеспечения нормального содержания цитрата в моче. У лиц, страдающих МКБ с наличием уратных, оксалатных или смешанных конкрементов, наблюдается изменение pH мочи в кислую сторону, что способствует кристаллизации солей мочевой и щавелевой кислот. Как видно из изложенного выше, это может быть достигнуто с помощью своевременного определения типа мочевых конкрементов, кислотности мочи, соблюдения соответствующих рекомендаций, касающихся питьевого режима и диеты. В лечении и профилактике МКБ основополагающим моментом является прием фармакологических

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

средств, регулирующих pH мочи. Искомый препарат должен «смещать» pH мочи от кислых до нейтральных или слабощелочных значений и обеспечивать оптимальные условия для растворения или прекращения роста уже имеющихся камней. Учитывая наличие у большинства пациентов с МКБ гиперкальциурии, способствующей образованию и росту кальциевых и кальцийсодержащих камней, целесообразным является применение препарата, способного снизить секрецию активного кальция почечными канальцами.

К группе средств, применяемых для растворения мочевых конкрементов относится препарат Блемарен. В его состав входят: кислота лимонная безводная, тринатрия цитрат безводный, калия гидрокарбонат. При приеме Блемарена устанавливается оптимальное значение pH мочи, в результате чего прекращается рост кристаллов и растворяются уже имеющиеся конкременты как мочекислые, так и смешанные. Механизм действия препарата основан на стимуляции экскреции эндогенного цитрата, который способствует связыванию активного кальция мочи. В конечном итоге это приводит к снижению содержания кальция в моче. Ощелачивание (нейтрализация) мочи происходит в результате метаболизма цитрата (соли сильной щелочи и слабой кислоты). При этом остаток цитрата окисляется с образованием CO_2 или бикарбоната, а избыток щелочи (образующийся в результате гидролиза цитратов) выводится почками, что в конечном счете вызывает повышение pH мочи. В результате ощелачивания мочи повышается степень диссоциации и растворения мочевой кислоты или цистина. Литолиз мочекислых камней легко подтверждается рентгенологически, поскольку плотность этих конкрементов достаточно высока.

Препарат Блемарен показан для:

- литолиза уратных и смешанных уратно-оксалатных конкрементов в мочевых путях;
- профилактики первичного и повторного образования кальциевых и кальций-оксалатных конкрементов;
- ощелачивания мочи при проведении цитостатической терапии во время применения урикозурических препаратов (при лечении пациентов с цистиновыми конкрементами);
- ощелачивания мочи при почечном канальцевом ацидозе с фосфатным литиазом;
- подготовки перед проведением дистанционной нефролитотрипсии при смешанных (рентгенне-однородных) камнях для усиления ее эффективности, уменьшения структурной плотности камня и снижения частоты повторных сеансов;

Также препарат используется как:

- вспомогательное средство при лечении гиперурикемии ингибиторами ксантиноксидазы (например при подагре);
- адъювант в составе комбинированной симптоматической терапии поздней порфирии кожи.

Суточную дозу Блемарена – от 6 до 18 г действующего вещества (2-6 шипучих таблеток в сутки, растворенных в воде или фруктовом соке) – назначают индивидуально; ее разделяют на три равные части и принимают в течение дня через равные промежутки времени.

Контроль эффективности действия данного препарата осуществляют перед каждым очередным его приемом (3 раза в сутки) путем определения pH свежей мочи. Для этого используют стандартные индикаторные полоски, вложенные в каждую упаковку.

Продолжительность терапии с целью подготовки к дистанционной литотрипсии должна составлять не менее 3 нед. Для литолиза конкрементов (в зависимости от их размера и состава) продолжительность курса лечения обычно – от 4 нед до 6 мес.

Для профилактики рецидивов уролитиаза данный препарат назначают курсами, продолжительность и количество которых устанавливают индивидуально для каждого больного.

Биодоступность компонентов Блемарена приближается к 100%. Цитрат метаболизируется почти полностью, 1,5-2% – в неизмененном виде выводится с мочой. При применении препарата не выявлено изменений газового состава или электролитного баланса крови.

Противопоказаниями к применению данного лекарственного средства являются: нарушение экскреторной функции почек; острая или хроническая почечная недостаточность в фазе декомпенсации; метаболический алкалоз; инфекции мочевых путей, вызванные бактериями, которые расщепляют мочевину (опасность образования струвитных конкрементов); строгая бессолевая диета (например при тяжелых формах артериальной гипертензии); периодически возникающий гиперкалиемический паралич.

В качестве побочных эффектов возможно появление жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, в особенности у пациентов с отягощенным язвенным или желудочным анамнезом (отрыжка, изжога, боль в животе, метеоризм, диарея).

За весь период существования препарата Блемарен на рынке Украины с его помощью пролечено около полумиллиона пациентов. Многим из них он помог избежать нежелательной операции или повторного камнеобразования.

Проблема уролитиаза до настоящего времени не перестает быть актуальной. МКБ чаще всего встречается у пациентов трудоспособного возраста, причем мужчины подвержены уролитиазу в несколько раз больше, чем женщины. Согласно клиническим рекомендациям, диагностика уролитиаза должна включать подробное изучение биохимических и общеклинических показателей сыворотки крови и мочи больного, а также анализ химического состава конкрементов с целью определения рациональной тактики лечения.

Основными методами терапии МКБ являются диетические рекомендации и прием фармакологических препаратов, корректирующих нарушения, ставшие причиной образования конкрементов. Зачастую возникает необходимость в ощелачивании мочи с целью растворения уже имеющихся конкрементов, либо для профилактики их образования. В патогенетическом лечении МКБ ключевым звеном выступают препараты, изменяющие кислотность мочи.

Список литературы находится в редакции

Подготовила Ольга Жигунова

Антигипертензивная терапия: фокус на проблему эректильной дисфункции

Артериальная гипертензия (АГ) у мужчин

Чуть более десяти лет назад в журнале «Клиническая эндокринология и метаболизм» появилась статья Phyllis August с интригующим названием «Гипертензия у мужчин» [1]. В ней была выражена основная мысль, которую уже неоднократно высказывали специалисты по патофизиологии и эпидемиологии и к которой они призывали клиницистов, наконец, прислушаться. Речь шла о том, что нельзя не принимать во внимание существующие гендерные различия в вопросах этиопатогенеза и лечения сердечно-сосудистых заболеваний человека. Автор статьи отметил, что к концу 90-х годов прошлого века в медицинской литературе было опубликовано множество статей относительно гендерных особенностей заболеваний сердечно-сосудистой системы, различий в причинах, факторах риска их развития и существующих значительных пробелах в знаниях врачей относительно гендерно обоснованной терапии.

Следует отметить тот факт, что именно лица мужского пола были представлены большим количеством в исследуемых группах практически во всех испытаниях. Это можно объяснить как значительным распространением кардиоваскулярной патологии именно среди мужчин, так и желанием исследователей «упростить» анализ распространенности АГ в популяции и эффекта терапии, избежав влияния гормональных колебаний, свойственных женскому организму. В данной публикации Phyllis August решил подытожить все существующие знания об особенностях АГ у лиц мужского пола.

Эпидемиология

Согласно эпидемиологическим данным, для мужчин (и нормотоников, и гипертоников) характерны более высокие средние показатели артериального давления (АД) в сравнении с женщинами [2], а также во всех без исключения этнических группах у лиц мужского пола – более высокие цифры как систолического, так и диастолического АД. В соответствии с данными программы всеобщей клинической оценки АГ [3] средние уровни диастолического АД превышают аналогичный показатель у женщин, и эта разница сохраняется независимо от возраста. Также в средневозрастной группе населения АГ более распространена среди мужчин, нежели среди женщин.

Многочисленными исследованиями было доказано, что несмотря на более высокую распространенность АГ среди мужчин, они не придают этому должного значения и соответственно реже обращаются за медицинской помощью, чем лица женского пола.

Согласно статистическим данным, только 65% мужчин были осведомлены о своем заболевании АГ и менее половины из них (44%) получали лечение (среди женщин 75 и 61% соответственно). При этом контролирует свое АД только 19% мужчин и 28% женщин. Поэтому активное выявление и «агрессивное» лечение АГ именно у мужчин является полностью оправданным.

Не вызывает сомнений тот факт, что АГ является серьезным фактором риска всех клинических проявлений атеросклероза. Существует значительная разница в кардиоваскулярной смертности среди мужчин-гипертоников по сравнению с женщинами. Согласно данным Фрамингемского исследования [4], уровень смертности среди мужчин с АГ вдвое выше, чем среди женщин. При этом риск развития кардиоваскулярных заболеваний повышается соответственно повышению уровня АД. Таким образом, с учетом более высоких средних показателей АД у мужчин становится понятным характерный для них более высокий риск развития большинства осложнений АГ, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), сердечную недостаточность и заболевания почек. Несмотря на то что в более старшем возрасте от ИБС страдают пациенты обоего пола, до 65-летнего возраста инфаркт миокарда устойчиво преобладает именно среди мужского населения.

Подходы к оценке и лечению

В соответствии с существующими клиническими руководствами в начале лечения пациентов с АГ необходимыми являются следующие мероприятия:

- оценка тяжести АГ;
- определение наличия других сердечно-сосудистых факторов риска;
- обследование с целью диагностики/исключения вторичной гипертензии.

Решение о медикаментозном лечении АГ должно быть принято индивидуально в каждом случае точно так же, как и выбор конкретных препаратов. Оптимальными для стартовой терапии АГ являются те лекарственные средства, применение которых приводит к снижению кардиоваскулярных событий и смертности, что документально подтверждено клиническими испытаниями. Кроме того, необходимо включение таких антигипертензивных препаратов, которые приводят к улучшению индивидуальных показателей биохимического и гормонального профилей, оказывают положительный эффект в случае сочетания АГ и сахарного диабета (СД), ИБС, дислипидемии. И, конечно же, немаловажным является стоимость назначаемого лечения с учетом длительности терапии АГ. Наряду с этим отсутствие должного внимания клиницистов к таким особенностям, как спектр и степень побочных действий лекарственных

препаратов в зависимости от пола, может самым неблагоприятным образом сказаться на эффективности лечения.

Развитие сексуальной дисфункции – существенная проблема при лечении АГ. При этом именно нарушения сексуальной функции вследствие проводимой антигипертензивной терапии являются наиболее общей причиной недостаточной приверженности проводимого лечения у мужчин.

В проводившемся двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании сравнивали шесть видов терапии АГ 1-й стадии в течение длительного периода времени [5]. Среди участников испытания мужчины занимали 62%, средний возраст которых составлял 55 лет. В этом исследовании среди прочих показателей учитывали крайне полезную информацию, касающуюся случаев нарушений сексуальной функции у пациентов с АГ. Исследователи обратили внимание, что среди женщин-гипертоников жалобы на сексуальную дисфункцию были весьма редкими. У мужчин, включенных в исследование, проблемы с эрекцией до проведения рандомизации были ассоциированы исключительно с возрастом. Кроме того, на эректильную дисфункцию (ЭД) гораздо чаще жаловались те пациенты, у которых систолическое АД превышало уровень 140 мм рт. ст.

При анализе показателей сексуальной функции на фоне проводимой антигипертензивной терапии выявлено следующее. Частота эректильных нарушений у мужчин колебалась в пределах от 6 до 17% и зависела от вида проводимого лечения. Больные, получавшие диуретик хлорталидон, чаще указывали на проблемы с эрекцией (15,7%) по сравнению с группой плацебо (4,9%). При приеме α-адреноблокатора доксазоцина нарушение эректильной функции отмечалось реже даже по сравнению с плацебо (2,8 и 4,9% соответственно). Частота нарушения эрекции при проведении терапии другими препаратами (ацебутололом, амлодипином и эналаприлом) была не намного выше, чем при приеме плацебо.

Приверженность лечению АГ

Andrew R. McCullough в 2003 г. опубликовал статью «Пенис как барометр эндотелиального здоровья», продолжив тему ЭД в сочетании с кардиоваскулярной патологией у мужчин [6]. В разделе, посвященном приверженности терапии, он отмечает, что в большинстве случаев больные не ощущают повышенного уровня диастолического АД или холестерина. В то же время многие пациенты с опасением относятся к назначаемым препаратам, поскольку осведомлены о их возможных побочных действиях. В исследованиях ряда авторов (Rosen R.C., 1997; Reuge L. et al., 2000) было высказано предположение, что развитие ЭД может нарушить комплайенс антигипертензивной терапии. Так, по результатам работы J. Jensen et al. (1999), которые проанализировали причины неэффективной антигипертензивной терапии у 101 пациента, было установлено, что 44% мужчин с АГ связывали проявления у себя ЭД с приемом гипотензивных препаратов.

Доказано, что большинство лиц мужского пола, перешагнувших пятидесятилетний рубеж, имеют сформированный и устоявшийся режим сексуальной активности, пик которой приходится на выходные дни. Мужчины, которые осознавали, что развитие ЭД у них напрямую связано с применением лекарственных средств, предпочитали прекращать их прием, начиная с середины недели, чтобы в выходные не ощущать проблем с эрекцией. Эти перерывы в лечении, бесспорно, приводили к худшему контролю АГ.

Этиология медикаментозно-индуцированной сексуальной дисфункции не совсем ясна. Несмотря на то что классы препаратов, прием которых чаще сопровождается развитием ЭД, хорошо известны, модификация режима терапии весьма редко приводит к улучшению ситуации с ЭД. Этиология данного расстройства в большей степени обусловлена сочетанием снижения уровня АД, тяжелыми поражениями органов-мишеней, и, конечно, непосредственным влиянием лекарственных средств (Bansal S., 1988). В случае игнорирования этих фактов конечный итог известен: недостаточная приверженность медикаментозной терапии.

Профилактический подход клиницистов в отношении любого потенциально возможного эффекта на сексуальную активность состоит в том, что врач должен убедить пациента в следующем. Если мужчина вследствие приема лекарственных препаратов отмечает какие-либо отклонения или расстройства, попадающие под определение побочного эффекта, ему необходимо сразу же сообщить об этом лечащему врачу. Лечение не должно оказывать какое-либо неблагоприятное влияние на сексуальную функцию пациента. В этой ситуации рекомендуется ведение специального дневника сексуальной активности. Кроме того, перед началом приема антигипертензивных препаратов по возможности следует выявлять пациентов-мужчин с латентной ЭД, для которых прием β-адреноблокаторов и петлевых диуретиков не является оптимальным лечением (Rosen R.C. et al., 1999; Day D., 2001).

Non nocere

В продолжение темы о побочных эффектах ряда антигипертензивных препаратов в отношении сексуальной функции K.A. Jassim et al. в 2003 г. провели анализ рецептурных назначений лицам с АГ на примере нескольких медицинских учреждений по оказанию первичной медицинской помощи Бахрейна [7].

Целью данного исследования было определение, учитывает ли врач при первичном назначении антигипертензивной терапии такие особенности пациента, как возраст, пол, наличие СД, как возможные факторы риска развития сексуальной дисфункции.

По результатам анализа документации 5301 больного АГ было выявлено, что в качестве гипотензивных лекарственных средств наиболее часто назначали β-адреноблокаторы (атенолол). Кроме того, препараты именно этой группы чаще всего применяли у гипертоников молодого возраста (до 45 лет). Относительно высокие дозы атенолола (100 мг/сут) широко использовали как в качестве моно-, так и в составе комбинированной терапии.

Второе место по частоте применения лекарственных средств занимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Их назначали лицам молодого и среднего возраста с АГ, а также пациентам среднего возраста, страдающим сочетанной АГ и СД. Комбинацию β-адреноблокаторов с диуретиками реже всего использовали в лечении молодых и пожилых пациентов с АГ. Также было доказано, что назначение препаратов группы ИАПФ либо в комбинации с диуретиком, либо с блокаторами кальциевых каналов было редким и проводилось без учета гендерной разницы.

Авторы проведенного исследования пришли к выводу, что практикующие врачи недостаточно уделяют внимания возможным нарушениям сексуальной функции, ассоциированным с определенными гипотензивными препаратами. Это утверждение базируется на следующих выявленных фактах:

- назначение относительно высоких доз β-адреноблокаторов лицам с АГ в молодом возрасте;
- отсутствие учета гендерных и возрастных особенностей при выборе вида и дозы используемых диуретиков;
- недостаточное применение эффективных препаратов и их комбинаций с предположительным минимальным влиянием на сексуальную функцию, таких как ИАПФ в сочетании с диуретиками или блокаторами кальциевых каналов;
- недостаточная дифференциация при выборе антигипертензивных препаратов, в частности в качестве монотерапии у пациентов с изолированной АГ и у больных сочетанной АГ с СД.

Практикующие врачи уделяют недостаточно внимания нарушениям сексуальной функции при подборе препаратов для лечения АГ. До сих пор широко распространен прием пациентами атенолола и комбинации атенолола с диуретиком, которые характеризуются наибольшим отрицательным влиянием на сексуальную функцию среди всех других классов антигипертензивных средств.

Выбор антигипертензивного препарата

Следует отметить, что именно в последние годы проблема развития ЭД у мужчин с сердечно-сосудистой патологией на фоне антигипертензивной терапии приобрела новый виток. Это произошло благодаря вмешательству в этот процесс компаний по медицинскому страхованию. Специалисты подсчитали, что лечение медикаментозно-обусловленной ЭД обходится значительно дороже, чем назначение более дорогостоящих антигипертензивных препаратов последнего поколения, не обладающих этим побочным эффектом. Так, G. Hackett в статье «Лечение гипертензии и эректильной дисфункции» [9] указывает, что в обзорах исследований, проводимых специалистами здравоохранения, ЭД часто вообще не упоминается, поскольку в качестве побочного действия проводимого лечения отмечается довольно редко. Это объясняется тем, что на развитие/наличие ЭД очень редко жалуются сами пациенты, а лечащие врачи так же редко сообщают об этом в компетентные органы и независимую этическую комиссию. Сложившуюся ситуацию по отношению к управляющим органам здравоохранения автор статьи образно ассоциирует с «боязнью открыть ящик Пандоры».

По данным исследований, у пациентов с АГ и ИБС наличие ЭД объясняется их основным заболеванием, однако в результате проводимой антигипертензивной терапии вероятность данного расстройства сексуальной функции может повыситься на 20% [1, 2]. В то же время не следует недооценивать тот факт, что согласно результатам многочисленных научных работ, ЭД является значимым маркером ИБС и предиктором кардиоваскулярных событий в среднем в течение 3 лет. Таким образом, выяснение особенностей сексуальной функции в рутинном порядке позволит выявить скрытую недиагностированную ЭД и начать профилактику/лечение сердечно-сосудистых заболеваний.

Существующие сегодня доказательства свидетельствуют о необходимости выявления ЭД во время рутинного обследования у любого специалиста, однако до настоящего времени эта процедура игнорируется. Безусловно, задавая вопросы касательно сексуальной функции, врач должен придерживаться деонтологических принципов. Кроме того, пациента следует поставить в известность о возможных дополнительных затратах (как для него, так и для клиники) при необходимости лечения ЭД как осложнения, возникшего вследствие медицинского применения определенных препаратов.

В 2008 г. специалисты Национального института здоровья и клинического совершенства (NICE, Великобритания) в рекомендациях по ведению лиц, страдающих СД 2-го типа, указали следующее. У всех пациентов-мужчин с СД 2-го типа следует ежегодно проводить опрос по поводу сексуальной функции, в частности о наличии ЭД. При необходимости они должны быть обследованы и пролечены. В данном руководстве ЭД относят к нейропатиям, развившимся на фоне СД. В сложившейся ситуации остается непонятным тот факт, почему сотрудники NICE считают необходимым ежегодно проводить такой опрос у лиц с СД 2-го типа и не дают аналогичной рекомендации для мужчин с ИБС или АГ.

Лекарственные средства из группы β-адреноблокаторов в течение какого-то времени рассматривали в качестве препаратов 1-й линии лечения АГ. Также они являются препаратами выбора у пациентов после инфаркта миокарда – состояния, достаточно

сильно связанного с развитием ЭД. В настоящее время β-адреноблокаторы остаются обязательным компонентом терапии инфаркта миокарда, однако в отношении АГ такого приоритета у этого класса уже нет, особенно при СД.

При необходимости выбора среди нескольких равнозначных препаратов одного класса и их приема в течение 1-2 лет (с точки зрения возможного развития ЭД) β-адреноблокаторы показаны в меньшей мере.

Наиболее вероятный механизм развития такого побочного действия, как ЭД, связан с повышением уровня ангиотензина II – мощного вазоконстриктора сосудистого русла пениса (Grimm R.H. Jr. et al., 1997). В одном из испытаний прием атенолола в течение 16 нед ассоциировался с уменьшением количества сексуальных попыток, низким уровнем тестостерона в сыворотке крови и наличием ЭД у 18% пациентов (Fogari R. et al., 2002). С этой точки зрения интересны данные, полученные Codero et al. [10] по результатам наблюдения за более чем 1000 больных АГ, принимавших β-адреноблокаторы. Ученые обнаружили, что распространенность ЭД у лиц, получавших небиволол, на 10% ниже, чем у тех, кому назначали атенолол. Авторы не предоставляют возможного объяснения выявленных в данном исследовании преимуществ при приеме небиволола. Вместе с тем основу патогенетического механизма этого преимущества, скорее всего, составляет особенность препарата, обладающего эффектом стимуляции синтеза оксида азота. G. Hackett отмечает, что несмотря на относительно большие финансовые затраты использование антигипертензивных препаратов самых современных классов более оправданно, поскольку лечение медикаментозно-ассоциированной ЭД может длиться на протяжении всей жизни.

Назначение ИАПФ и блокаторов кальциевых каналов в обычных дозах редко приводит к развитию ЭД. Однако только блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) II являются единственным классом антигипертензивных препаратов, в инструкции у которых ЭД не указана как возможный побочный эффект. С учетом того, что только 70-75% пациентов, страдающих ЭД и АГ, отвечают на лечение ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (PDE5), назначение таким категориям больных препаратов группы БРА повышает вероятность положительного ответа на PDE5.

В недавно проведенных исследованиях (Lewis E.J. et al., 2001; Julius S. et al., 2004) отмечены и некоторые другие положительные клинические эффекты на фоне приема БРА в сравнении с ИАПФ. Так, доказано уменьшение количества случаев инсульта (приблизительно на 8%) и лучший профиль безопасности у лиц с хронической болезнью почек при приеме БРА. Кашель, развивающийся на фоне приема ИАПФ у 20% пациентов, согласно большинству руководств считается показанием к переводу их с ИАПФ на БРА. В то же время о необходимости перехода на препараты группы БРА в случае развития ЭД у мужчин-гипертоников не имеется никаких указаний.

Кроме того, увеличивающееся количество проводимых испытаний позволяет утверждать, что некоторые ингибиторы ангиотензина II не только не снижают сексуальную функцию, но и, наоборот, могут способствовать повышению потенции.

С появлением в арсенале кардиологов высокоселективных БРА и с учетом доказанного нейтрального влияния на сексуальную функцию ИАПФ в Германии было проведено открытое проспективное исследование (2003). Rainer Dusing задался целью оценить влияние антагониста рецепторов ангиотензина II валсартана, селективно воздействующего на рецепторы подтипа AT1, на сексуальную функцию мужчин, страдающих АГ [8].

Пациенты, которым данный препарат назначали в качестве стартовой монотерапии, а также те, кого перевели на прием валсартана с других препаратов, получали его в дозе 80-160 мг/сут. В соответствии с Международным индексом эректильной функции (IIEF) сексуальную функцию участников исследования оценивали до применения валсартана и через 6 мес его приема по 15 пунктам. Согласно этому опроснику, выясняли основные параметры сексуальной функции у мужчин, такие как эрекция, оргазм, влечение, удовлетворение половым актом и общее удовлетворение.

Изначально 75% из всех 3502 участников исследования и 65% – из группы, получавших антигипертензивную терапию ранее, были отнесены к категории лиц, имеющих ЭД согласно данным оценки по IIEF. Через 6 мес приема валсартана оказалось, что лечение данным препаратом способствовало снижению проявления ЭД в этих группах до 53 и 46% соответственно ($p < 0,0001$). Кроме того, выявлено улучшение таких показателей, как оргазм, удовлетворенность от полового акта и общая удовлетворенность в обеих исследуемых группах.

При опросе через полгода от начала приема валсартана пациенты также отмечали увеличение либидо. Согласно IIEF, до лечения половое влечение было оценено в 5,64 балла в общей группе у всех исследуемых и в 5,99 балла в группе лиц, не получавших ранее антигипертензивную терапию. При повторном анализе на фоне 6-месячной антигипертензивной терапии валсартаном показатель сексуального влечения повысился до 6,82 и 7,06 балла соответственно ($p < 0,0001$).

Результаты данного исследования свидетельствуют об улучшении сексуальной функции у мужчин, страдающих АГ, на фоне приема валсартана.

Эти данные подтверждаются выводами ранее проведенных исследований Fogari et al. (2001, 2002). В этих испытаниях было установлено, что при сопоставимой эффективности в снижении АД у мужчин-гипертоников на фоне приема валсартана (в отличие

Вальсакор®

Валсартан 80 мг, 160 мг

БЕЗУПРЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ –
НЕСЛЫХАННОЕ ИСПОЛНЕНИЕ!

Вы задумываетесь о Половой жизни пациента, когда назначаете лечение?

- **Вальсакор** – препарат Выбора для лечения Артериальной гипертензии, представитель Популярного в мире класса антигипертензивных средств – Сартанов (1).
- **Вальсакор** – Доказанная эффективность и Превосходная переносимость у пациентов Высокого риска в кардиологии (1).
- **Вальсакор** – повышает Сексуальную активность Мужчин и Женщин с артериальной гипертензией, Эректильную функцию мужчин, а также другие показатели Либидо (2-5).

1. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J. of Hypertension 2007;25:1105-1187. **2.** Dusing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. Blood Press Suppl 2003; 2: 29-34. **3.** Fogari R, Preti P, Zoppi A et al. Effect of valsartan and atenolol on sexual behavior in hypertensive postmenopausal women. Am J Hypertens 2004; 17: 77–81. 4. Fogari R, Preti P, Derosa G et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58: 177–80. **5.** Fogari R, Zoppi A, Poletti L et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. Am J Hypertens 2001; 14: 27–31. РС МОЗ Украины №UA/6227/01/01-03 от 16.04.2007. Отпускается по рецепту врача. Представительство КРКА в Украине: ул. Старонаводницкая,13, секция В-Г, 3 этаж, 01015, Киев, а/я 42, тел: (044) 569-28-38, факс: (044) 569-28-48, e-mail: ukraine@krka.biz

KRKA

Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

от атенолола) не только не снижался уровень тестостерона в крови, но также повышалась сексуальная активность, что проявлялось увеличением количества половых актов в течение месяца. Механизм действия данного препарата с наибольшей вероятностью обусловлен мощной ингибицией ангиотензина II и последующим улучшением расслабления гладкой мускулатуры кавернозного тела, что приводит к возникновению эрекции. Однако автор советует проинформировать пациентов о том, что прием валсартана перед каждым сексуальным контактом не должен рассматриваться как гарантия удовлетворительного исхода. Назначение более дешевых антигипертензивных препаратов обычно менее эффективно с точки зрения последующих затрат, направленных на восстановление сексуальной функции.

Таким образом, проблемы, связанные с развитием или усугублением сексуальной дисфункции, должны в обязательном порядке учитываться при назначении антигипертензивной терапии. Кроме того, как показала практика, перед началом лечения в обязательном порядке следует провести оценку и выявление возможных нарушений сексуальной функции у пациентов.

При назначении антигипертензивной терапии следует руководствоваться тем, что лекарственные средства из группы БРА не обладают негативным влиянием на сексуальную активность пациентов. Возможно, это является одним из наиболее значимых факторов, объясняющих максимально длительное сохранение пациентами приверженности назначенному лечению БРА (Bloom B.S., 1998).

В то же время при выборе конкретного сартана следует учесть, что только у валсартана существует достаточная доказательная база в отношении его положительного влияния на сексуальную функцию. Данный препарат является практически единственным из сартанов, у которого доказано не просто нейтральное, а даже улучшающее действие на половую активность. Именно поэтому в качестве препарата выбора для профилактики сексуальной дисфункции у пациентов с АГ целесообразно применение валсартана.

Литература

1. Phyllis August Hypertension in Men. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1999. – Vol. 84. – No. 10 3451-3454.
2. Burt V.L., Whelton P., Roccella E.F. et al. 1995 Prevalence of hypertension in the U.S. adult population: results of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension. 25: 305-313.
3. Stamler J., Stamler R., Riedlinger W.F., Algera G., Roberts R.H. 1976 Hypertension screening of 1 million Americans. Community Hypertension Evaluation Clinic (CHEC) Program, 1973-1975. JAMA. 235: 2299-2306.
4. Kannel W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. Prevention and treatment. JAMA 1996. 275: 1571-1576.
5. The treatment of mild hypertension: a randomized, placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug mono-therapies. Arch Intern Med. 1991 - 151: 1413–1423.
6. Andrew R. McCullough The Penis as a Barometer of Endothelial Health. Rev Urol. 2003; 5(Suppl 7): S3-S8.
7. K.A. Jassim Khaja, R.P. Sequeira, A.H. Damanhori, V.S. Mathur. Antihypertensive drug-associated sexual dysfunction: a prescription analysis-based study. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2003, Volume 12 Issue 3, – P. 203-212.
8. Rainer Dusing. Effect of the AT1-antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. Am J Hypertens (2003) 16, 112A–113A.
9. G. Hackett. Hypertensive Medication and Erectile Dysfunction. Cardiovascular Therapeutics, 2010,Volume 28, Issue 1, Pages 5-7.
10. Cordero A, Bertomeu-Martinez V, Mazon P, Facila L, Bertomeu-Gonzalez V, Conthe P, Gonzalez-Juanatey JR. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents. Cardiovasc Ther 2010; 28 :15–22
11. Dusing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. Blood Press Suppl 2003; 2 :29–34.

Обзор иностранной литературы подготовила
Мария Арефьева

В Украине валсартан представлен препаратом Вальсакор (КРКА, Словения)

Современные подходы в лечении хронического неспецифического уретропростатита

Б.Г. Коган, д.м.н., профессор; Е.А. Верба, к.м.н.
Кафедра дерматологии и венерологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

«Острый паренхиматозный простатит, опасность которого часто недооценивается, требует строгого постельного содержания, при большей частью существующей, нередко сопровождающейся потрясающими ознобами, медленно развивающейся лихорадке – соответствующей диеты и обеспечение мягкого, кашицеобразного стула, так как опухшая предстательная железа часто представляет механическое препятствие для испражнения... Местно: на промежность либо пузырь со льдом, либо горячий компресс – смотря по чувствительности больного. При особенно сильной боли в прямой кишке – суппозитории с морфием, опием или белладонной...» [1].

Более 80 лет отделяют эти строки от современных взглядов на лечение простатита. Вместе с тем проблема остается актуальной и в настоящее время – новые методы лечения и новые антибактериальные препараты являются востребованными в медицинской практике. И потому рассматривая свойства идеального антимикробного препарата, мы понимаем, как далеко шагнула наука, сумев вплотную приблизится к разрешению этой непосильной задачи.

Свойства идеального антимикробного препарата [2]:

- селективная активность;
- бактерицидность;
- формирование незначительной резистентности;
- соответствие терапевтическому ряду пенициллины/аминогликозиды;
- отсутствие токсичности;
- наличие постоянной антибактериальной активности – «срок хранения»;
- низкая стоимость;
- удобство применения – *per os* однократно в день [2].

Следует напомнить практическому врачу о серьезности проблемы лечения простатита у мужчин. Так, уретропростатит диагностируют в среднем у 35-40% мужского населения. Почти 80% случаев заболеваний выявляют в возрасте 20-40 лет, т.е. в период наиболее высокой трудовой и репродуктивной активности. Кроме того, при аутопсии гистологические признаки гиперплазии простаты обнаруживают у мужчин в возрасте до 30 лет в 8% случаев, до 40 – в 11%, до 50 – свыше 40% и старше 80 лет – более чем в 90% случаев [5]. Приблизительно у половины взрослых мужчин Украины в той или иной мере имеются признаки воспаления предстательной железы [5]. Таким образом, можно констатировать, что на сегодняшний день – это наиболее частая урологическая патология у мужчин до 50 лет и третья – по частоте у лиц старше 50 лет [3]. Частота встречаемости этого заболевания в сочетании с определенными трудностями в лечении определяет социальную глубину проблемы лечения простатита.

Распространенность простатита соперничает только с двумя другими заболеваниями предстательной железы – доброкачественной гиперплазией и раком простаты. Итак, хронический простатит – это хроническое воспаление предстательной железы, в большинстве случаев являющееся осложнением перенесенных уретритов [4]. Как правило, в исследуемом материале (секрет предстательной железы, эякуляционное содержимое, порция мочи после массажа) при рецидивах (повторных обострениях) выявляется преимущественно один и тот же бактериальный патоген.

Некоторые наиболее важные факторы, формирующие этиопатогенез данного заболевания:

1. Урологические инфекции (условно-патогенная флора; заболевания, передающиеся половым путем [ЗППП]).
2. Аллергический статус пациента.
3. Аутоиммунные процессы и иммунодефицитные состояния.
4. Конгестия, вызванная половыми излишествами, прерванным половым актом, алкоголизмом, обусловливающая усиленный прилив крови к органам малого таза и последующий венозный стаз в предстательной железе.
5. Возрастные особенности (20-45 лет). В этот период отмечается наиболее высокий уровень возникновения ЗППП, в т.ч. проявляющихся уретритами [3].
6. Застой в простате способствует образованию сгустков венозной крови и скоплению лейкоцитов. Создаются благоприятные условия для размножения микроорганизмов, формирования

абсцессов и очагов некроза. По мере развития этих процессов в простате накапливаются шлаки и даже образуются небольшие конкременты. В итоге формируется хронический простатит, а затем и аденома [4], хотя иногда аденома возникает и без предшествующего простатита.

7. Малоподвижный образ жизни: во-первых, у водителей-профессионалов, чья работа, кроме сидячего положения, осложнена тряской; во-вторых, у лиц, проводящих много времени, сидя за компьютером, телевизором (особенно у подростков с несформировавшимся незрелым организмом).
8. Переохлаждение.

Хочется напомнить молодым врачам, что наиболее распространенной является классификация простатита, предложенная Национальным институтом здоровья США (1995):

Категория I. Острый бактериальный простатит.

Категория II. Хронический бактериальный простатит.

Категория III. Хронический абактериальный простатит.

Категория IIIA. Синдром воспалительной хронической тазовой боли.

Категория IIIB. Синдром невоспалительной хронической тазовой боли (простатодиния).

Категория IV. Бессимптомный воспалительный простатит.

При бактериальном простатите наиболее частым микробным агентом является грамотрицательная флора (около 80% – кишечная палочка); грамположительные микроорганизмы встречаются редко. К возможным причинным факторам абактериального простатита можно отнести: грибы, вирусы, простейшие (трихомонады), хламидии. С учетом ведущей роли микробного фактора адекватную и адаптированную к индивидуальным особенностям организма антибактериальную терапию при указанной выше патологии можно рассматривать как залог успешного лечения [6].

На сегодняшний день основным методом лабораторной диагностики хронического простатита остается микроскопическое исследование секрета предстательной железы. Практическому врачу необходимо помнить, что обследование пациентов должно быть комплексным и включать следующее: анамнез жизни и заболевания, осмотр и обследование наружных половых органов, ректальное исследование предстательной железы, бактериоскопию секрета предстательной железы (нативный и окрашенный препараты), пробу Томпсона (двухстаканная проба с задержкой мочи), а в случае необходимости – уретроскопию, рентгенографию, УЗИ и биопсию. Лицам старше 45 лет рекомендуется определение уровня общего простатического специфического антигена сыворотки крови с целью ранней диагностики рака. Необходимо также всем пациентам проводить обследование на наличие ЗППП.

Следует отметить, что в последнее время инструментальные и физиотерапевтические методы лечения простатита, а также рефлексо-, фито- и психотерапия немного отошли на второй план, уступив первенство системной лекарственной терапии, в частности антибиотикотерапии. Хотелось бы напомнить практикующим врачам некоторые методики, с которыми, возможно, они не сталкивались в практической деятельности.

Апплицирование антибиотиков. Впервые о методе интрапростатического введения антисептика сообщили S. Ritter и C. Lippow в 1938 г. [4]. Дело в том, что существующая в предстательной железе липопротеиновая эпителиальная мембрана является барьером, ограничивающим свободную диффузию антибактериальных агентов из плазмы в простатический секрет. Преимущество локального пути введения антибиотика состоит еще и в том, что его фармакокинетические и фармакодинамические особенности не имеют значения при выборе препарата. Антибиотик не может быть полностью метаболизирован, так как он инжектируется дискретно, и терапевтический эффект при этом методе достигается самый высокий. Страх осложнений (септический тромбоз предстательных венозных сплавов, перинеальные абсцессы и др.) в большей степени не обоснован. Конечно же, этот метод может быть использован после неэффективности применения стандартных терапевтических схем, в самых упорных и рефрактерных случаях как альтернатива консервативной терапии.

Лимфотропное введение препаратов. Метод базируется на создании затруднений для венозного оттока, что приводит к увеличению транспорта препарата из интерстиция в лимфатические капилляры. Аналогичный эффект вызывает внутритканевое введение лидазы. Установление подобной закономерности открыло возможность регуляции и управления интерстициальным транспортом в последовательной цепи кровь – интерстиций – лимфа. Для использования данного метода существуют определенные благоприятные анатомические предпосылки, обусловленные тем, что часть лимфатических сосудов тела предстательной железы направляется к подвздошным лимфатическим, а по ходу семявыносящего протока – к паховым лимфатическим узлам. Таким образом, антибиотики, введенные лимфотропно в голень или в область наружного пахового кольца, способны попадать в паховые лимфатические узлы, а из них по лимфатическим сосудам семенного канатика – в лимфатические сосуды и ткани предстательной железы.

Внутриуретральный электрофорез раствором серебра. Метод базируется на известных с глубокой древности бактерицидных свойствах тяжелых металлов (ртути, меди, серебра), обладающих олигодинамическим эффектом, который в большей степени присущ препаратам серебра [4]. Серебро выгодно отличается от других металлов отсутствием токсичности и ярко выраженным бактерицидным действием.

Местное применение кортикостероидов. Метод заключается в том, что небольшие дозы гормонов

впрыскивают непосредственно в паренхиму предстательной железы путем проведения трансперинеальной пункции. Кортикостероиды подавляют воспалительную реакцию, способствуют рассасыванию фиброзной ткани, улучшая тем самым отток секрета, блокируют аллергические и аутоиммунные реакции.

Новокаиновые блокады. Введение непосредственно в предстательную железу или парапростатическую клетчатку 80-100 мл 0,25% раствора новокаина 1 раз в 7-10 дней способствует снижению болевых ощущений в очаге воспаления, уменьшает выраженность гиперемии и облегчает спастическое состояние. При этом блокируются преимущественно симпатические нервные окончания, происходит нормализация обменных процессов.

Электротеплолечение (диадинамотерапия и диадинамофорез). В основе этого метода – воздействие на железу низкочастотных токов. Методики диадинамотерапии и диадинамофореза являются довольно известными и применяются в настоящее время.

Амплипульстерапия (лечение синусоидальными модулированными токами). Метод заключается в воздействии синусоидальными токами средней частоты (5000 Гц), обеспечивающем оптимальное прохождение токов вглубь тканей. В отличие от диадинамических токов они почти не оказывают раздражающего эффекта на периферические нервные окончания и действуют мягче. Это позволяет назначать их при состояниях, сопровождающихся острой болью, которые часто наблюдаются при простатите.

Гирудотерапия. К числу лечебных эффектов этого метода относят: кровоостанавливающее, антикоагулирующее, тромболитическое, рефлекторное противоишемическое, противовоспалительное, местное противоотечное, анальгезирующее, регенеративное действия. Все вышеперечисленное, наряду с защитным противотромботическим и бактериостатическим эффектами, обусловливает процессы кровоизвлечения и деконгестии внутренних органов, устранение микроциркуляторных нарушений.

Антибиотикотерапия. Существует проблема недостаточного проникновения антибактериальных препаратов в ткань воспаленной железы из-за барьерной функции простатического эпителия, препятствующего их диффузии из плазмы крови в очаг воспаления, изменения pH секрета предстательной железы в кислую сторону, выраженных изменений микроциркуляторного русла. По данным T.A. Stamey (1980), лекарственные средства из плазмы крови в секрет железы проникают путем неионной диффузии через липидные мембраны простатического эпителия. Однако для этого фармпрепараты должны быть жирорастворимыми и не связанными с белками плазмы [4]. Хорошо известно, что только неионизированная часть препаратов является жирорастворимой. Именно поэтому в процессе диффузии лекарственного вещества через мембрану важную роль играет его константа диссоциации в плазме крови, особенно в тех случаях, когда pH крови и pH секрета предстательной железы значительно различаются. Нужно также учитывать и реакцию лекарственного препарата (кислая, щелочная), поскольку она также влияет на неионную диффузию. Если антимикробный препарат «кислый», то он плохо накапливается в секрете предстательной железы, тогда как «щелочные» препараты, наоборот, хорошо депонируются. В связи с этим лекарственные средства, являющиеся кислотами, при сильной ионизации в щелочной среде плазмы крови не могут проникать через липидные мембраны в неионизированном состоянии. Поэтому их концентрация в плазме крови бывает выше, чем в секрете железы. И, наоборот, «щелочные» препараты в секрете достигают более высокой концентрации, чем в плазме крови.

В течение последних десяти лет практические врачи при назначении комбинированного лечения хронического простатита все чаще обращаются к макролидным антибиотикам, в частности к кларитромицину. Хотелось бы остановиться на этом подробнее. Этот препарат был впервые зарегистрирован Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) США в 1991 г. [7]. Кларитромицин представляет собой 14-членный полусинтетический макролидный антибиотик. Наличие у него метоксигруппы в позиции 6-го макроциклического лактонного кольца придает ему повышенную кислотостабильность. Характер противомикробного действия препарата в большинстве случаев бактериостатический, но при определенных условиях (высокие концентрации) возможен бактерицидный эффект в отношении таких микроорганизмов, как *Streptococcus pyogenes.*

Механизм действия кларитромицина связан с нарушением синтеза белка в клетках чувствительных микроорганизмов. Происходит обратимое связывание с 50S-субъединицей рибосом, ингибируются реакции транслокации и транспептидации. Особенностью этого антибиотика является то, что в организме он подвергается биотрансформации с образованием основного метаболита – 14-гидроксикларитромицина. Спектр активности кларитромицина в целом сходен с другими макролидными антибиотиками. Однако среди макролидов он характеризуется наиболее высокой активностью в отношении стрептококков (*S. pneumoniae, S. pyogenes*), метициллиноустойчивых штаммов *Staphylococcus aureus*, превосходя таковую у эритромицина в 2-4 раза. Препарат имеет высокий профиль безопасности, а большинство нежелательных лекарственных реакций незначительны по интенсивности и носят транзиторный характер [7]. Диарея, тошнота, изменение вкуса встречаются с частотой около 3% случаев у взрослых и не требуют отмены препарата. Кроме того, как показывают экспериментальные и клинические исследования, многие макролиды (в т.ч. и кларитромицин) обладают противовоспалительными, иммуномодулирующими и мукорегулирующими свойствами, которые проявляются независимо от их антибактериальной активности [7]. Эти неантимикробные свойства

кларитромицина открывают новые перспективы для его клинического применения.

Анализируя свой клинический опыт, полученный при лечении более 68 пациентов с хроническим неспецифическим диффузным простатитом в фазе неполной клинической ремиссии, мы убедились, что применение кларитромицина в составе комплексной терапии показало неплохие конечные результаты. Средний возраст пациентов – 42 года. Продолжительность заболевания была различной: от одного года до 15 лет (в среднем 9 лет).

При объективном обследовании пациентов мы проводили оценку наружных половых органов, ректальное пальцевое исследование предстательной железы и семенных пузырьков. Также всем больным было проведено УЗИ предстательной железы минимум два раза за период лечения. Это позволило объективно определить размеры предстательной железы, исключить патологические образования (опухоли и камни). В лабораторный комплекс обследования были включены: общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ секрета предстательной железы, обследование на ЗППП.

Все пациенты получали одинаковую комплексную терапию, используемую при лечении хронических диффузных уретропростатитов. Кроме того, всем им проводили антибиотикотерапию кларитромицином в течение 14 дней (по 1 таблетке [500 мг] 2 раза в день). Следует отметить, что этот антибиотик все больные получали впервые в жизни. Клиническая эффективность лечения составила 93,5% (64 пациента из 68).

Таким образом, молодым врачам при проведении комплексного лечения хронических неспецифических уретропростатитов необходимо всегда помнить о тщательном подборе антибиотика. Ведь терапия «мужского аднексита» [8] всегда сопряжена с определенным риском, представляет собой непростую задачу и требует неординарного индивидуального подхода.

Литература

1. Ledermann R. Лечение кожных и половых болезней / [под ред. проф. О.Н. Подвысоцкой]. – Л.: Практическая медицина, 1929. – С. 334-335.
2. Richard B. Антимикробная терапия / B. Richard, M.D. Roberts, J. Barry, M.D. Hartman // Клінічна імунологія. Алергологія. Інсектологія. – 2008. – № 3 (14). – С. 65-70.
3. Аляев Ю.Г. Комплексная медикаметозная терапия хронического простатита / Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, С.Н. Алленов [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 25. – С. 1675-1678.
4. В.В. Щетинин Лечение хронического простатита/В.В. Щетинин, Г.И. Колпинский, Е.А. Зотов. – М.: Медицина, 2002. – С. 8-9.
5. Коган Б.Г. Опыт клинического применения препарата «Галавит» в комплексном лечении пациентов с хроническим специфическим простатитом / Б.Г. Коган, Е.А. Верба // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 4 (09). – С. 84-87.
6. Использование препарата Кларицит в комплексной терапии воспалительных заболеваний гениталий супружеской пары/ И.И. Горпинченко, О.В. Ромащенко, С.Н. Мельников [и др.] // Здоровье мужчины. – 2004. – № 2 (9). – С. 137-140.
7. Рачина С.А. Кларитромицин: есть ли потенциал для клинического использования в XXI веке /С.А. Рачина, Л.С. Страчунский, Р.С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т. 7, № 4.– С. 369-392.
8. Юнда И.Ф. Простатиты / И.Ф. Юнда. – К.: Здоров`я, 1987. – С. 1-47.

ДАЙДЖЕСТ

Употребление сахаросодержащих безалкогольных напитков и фруктозы повышает риск развития подагры

В диетических рекомендациях при подагре, как правило, акцентируется внимание на ограничении потребления пуринов и алкоголя, но не углеводов. Установлено, что фруктоза – это единственный из углеводов, способный при большой пероральной или внутривенной нагрузке быстро повышать уровень урикемии за счет усиленной деградации пуриновых нуклеотидов и ускорения синтеза пуринов de novo. С учетом, с одной стороны, быстро растущей заболеваемости подагрой, а с другой – значительным увеличением потребления сахаросодержащих безалкогольных напитков (СБН) и фруктозы, исследователи из Канады (Университет Британской Колумбии) и США (Гарвардская медицинская школа) решили оценить взаимосвязь между ними.

Был проведен анализ данных крупнейшего проспективного когортного исследования (1986) с участием 51 529 мужчин-медиков в возрасте от 40 до 75 лет.

За период наблюдения выявлено 755 новых случаев заболевания. В многофакторном анализе в сравнении с участниками, употреблявшими СБН менее одного раза в месяц (нижний квантиль), корректированный относительный риск (ОР) развития подагры составил 1,29 (95% доверительный интервал [ДИ]: 1,00-1,68) для мужчин, потреблявших СБН 5-6 раз в неделю; ОР 1,45, ДИ: 1,02-2,08 при потреблении СБН один раз в сутки; ОР 1,85, ДИ: 1,08-3,16 – два раза в сутки более ($p = 0,002$).

Чрезмерное потребление фруктозы также ассоциировалось с риском развития подагры. В сравнении с нижним квантилем потребления свободной фруктозы во 2, 3, 4 и 5-м квинтилях показатели таковы: ОР 1,29, ДИ: 1,02-1,64; ОР 1,41, ДИ: 1,09-1,82; ОР 1,84, ДИ: 1,40-2,41 и ОР 2,02, ДИ: 1,49-2,75 соответственно ($p < 0,001$).

Кроме того, риск развития подагры был связан с повышенным потреблением в пищу фруктовых соков ($p = 0,01$) и фруктов, богатых фруктозой (яблок и апельсинов; $p = 0,05$).

Результаты исследования впервые продемонстрировали связь между потреблением СБН, фруктозы, фруктов, богатых фруктозой, и соков из них с риском развития подагры.

H.K. Choi, G. Curhan Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. BMJ. February 9, 2008;336;309-312. http://www.medmir.com/content/view/2001/59/

Урогенитальный герпес у мужчин

В.Г. Коляденко, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; В.В. Короленко, к.м.н.
Кафедра дерматологии и венерологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

Герпес (греч. *herpo* – ползти; лат. *simplex* – простой) – общее название группы вирусных болезней; сыпь, состоящая из группы пузырьков, расположенных на эритемном или слегка отечном основании. Эти вирусы широко распространены в природе. Они могут бессимптомно присутствовать и вызывать заболевания как у человека, так и у различных видов животных (кошек, собак, лошадей, коров, кур и др.).

Герпес – самая распространенная вирусная инфекция. Установлено, что 90% населения Земли заражено вирусом герпеса. Однако только у 5% инфицированных проявляются типичные симптомы болезни. У остальных 95% она протекает без клинических проявлений или атипично. Именно эти индивидуумы и составляют главную эпидемиологическую опасность с точки зрения распространения инфекции, т.к. хотя и являются не такими контагиозными, но гораздо чаще служат источником инфицирования. Распространенность герпетической инфекции (ГИ) мочеполовых органов также довольно высока: в США она составляет 50-128, в Англии 8-30 случаев на 100 тыс. человек. Предполагают, что 6% случаев заболеваний, передающихся половым путем, представляет собой герпес половых органов. Интенсивность распространения генитального герпеса (ГГ) существенно повышается во времени. Если в 1980 г. 16% населения США страдало ГГ, то в 2002 г. этот показатель составлял 24% или примерно 60 млн человек. Клинические проявления ГГ очень активны, что вызывает большую настороженность и среди самих инфицированных, и среди медицинских работников, которые недостаточно вооружены средствами для борьбы с этим распространенным заболеванием, имеющим иногда весьма неприятные последствия [3] (рис. 1).

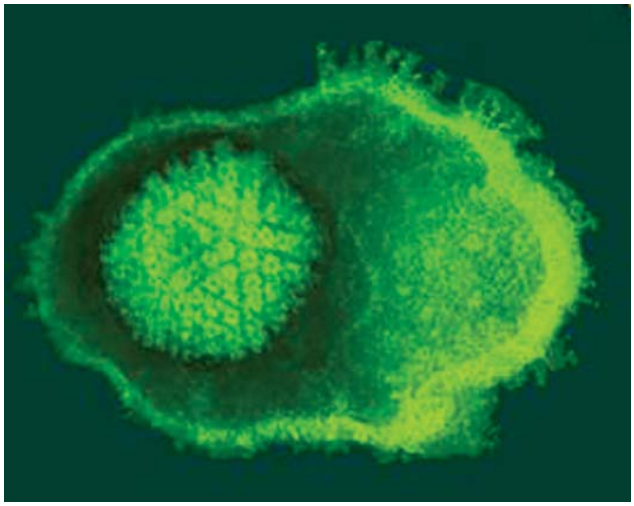


Рис. 1. Вирус герпеса. Электронная микросхема

Известно около 200 видов герпесвирусов, но только 8 из них вызывают заболевания у человека (табл.). Все герпетические вирусы политропны, т.е. всеядны и способны поражать все органы и системы человека, в зависимости от характера нарушений иммунного ответа.

Клиника урогенитального герпеса

Урогенитальная ГИ может быть первичной или вторичной. Первичная урогенитальная инфекция развивается у лиц, не имеющих антител, и часто способствует переходу вируса в латентное состояние и локализации его в чувствительных нервных узлах. Первичное инфицирование у большинства людей клинически не проявляется, но сопровождается образованием антител. До 50% случаев заражения ГГ 1-го типа происходит в результате орального секса. Частота рецидивирования ГГ 1-го типа достаточно низкая – не более трех раз в год; у 2-го типа, как правило, рецидивы отмечаются с частотой раз в два-три месяца, иногда два раза в месяц.

Первичной урогенитальной ГИ считают те случаи, когда при опросе пациента установлено, что у него в прошлом не было инфекции половых органов, сходной с герпетической. Инфекционный период (период, когда пациент может инфицировать окружающих) колеблется от нескольких дней до 2-3 нед. Заболевание характеризуется появлением на коже и слизистых оболочках мочеполовых органов группы пузырьков (5-15), наполненных вначале прозрачной, а через 2-3 дня мутной жидкостью. Пузырьки эти легко разрываются, и на их месте образуются эрозии с полициклическими очертаниями. Первичные элементы располагаются на фоне розово-красного пятна. Сыпь сопровождается болезненностью. После эпителизации рубцов не остается. На месте пузырьков образуется пигментное пятно. Содержимое пузырьков иногда ссыхается в серозную, серозно-гнойную, серозно-геморрагическую корочку, которая позже отторгается. Средняя продолжительность местных симптомов первичного герпеса половых органов составляет приблизительно 10-12 сут. Из очагов поражения вирус выделяется с момента возникновения клинических проявлений заболевания.

У мужчин сыпь может располагаться на головке полового члена, венечной борозде, препуциальном мешке, в области внешнего и внутреннего листков крайней плоти, реже – на коже тела полового члена (рис. 2). Описаны случаи сыпи в области губок уретры, ладьевидной ямки и на близлежащих участках слизистой оболочки. В таких случаях отмечаются болезненность и затруднение мочеиспускания, зуд, незначительные слизистые выделения по утрам. Иногда могут образовываться поверхностные стриктуры.

Таблица. Герпетические вирусы, патогенные для человека

Герпесвирус человека, тип	Вид вируса	Подсемейство вирусов	Род вирусов	Вызываемое заболевание
Тип 1 *(Human Herpesvirus-1, HHV-1)*	ВПГ-1 (Herpes simplex virus-1, HSV-1)	α-герпесвирусы	Симплексвирусы *(Simplexvirus)*	Оральный и генитальный герпес, но чаще оральный (герпетический стоматит, губной герпес)
Тип 2 *(Human Herpesvirus-2, HHV-2)*	ВПГ-2 (Herpes simplex virus-2, HSV-2)	α-герпесвирусы	Симплексвирусы *(Simplexvirus)*	Оральный и генитальный герпес, но чаще генитальный и вагинальный герпес
Тип 3 *(Human Herpesvirus-3, HHV-3)*	Варицелла-зостер вирус (Varicella-zoster virus, VZV)	α-герпесвирусы	Варицелловирусы *(Varicellovirus)*	Ветряная оспа *(varicella)*, опоясывающий лишай *(zoster)*
Тип 4 *(Human Herpesvirus-4, HHV-4)*	Эпштейна-Барр вирус (Epstein-Barr virus, EBV)	γ-герпесвирусы	Лимфокриптовирусы *(Lymphocryptovirus)*	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, лимфома ЦНС у больных с иммунодефицитным синдромом, посттрансплантантный лимфопролиферативный синдром (post-transplant lymphoproliferative syndrome, PTLD), назофарингеальная карцинома
Тип 5 *(Human Herpesvirus-5, HHV-5)*	Цитомегаловирус (Cytomegalovirus, CMV)	β-герпесвирусы	Цитомегаловирусы *(Cytomegalovirus)*	Инфекционный мононуклеоз, ретинит, гепатит
Тип 6 *(Human Herpesvirus-6, HHV-6)*	Розеоловирус	β-герпесвирусы	Розеоловирусы *(Roseolovirus)*	Детская розеола – шестая болезнь (roseola infantum) или экзантема (exanthem subitum)
Тип 7 *(Human Herpesvirus-7, HHV-7)*	Розеоловирус	β-герпесвирусы	Розеоловирусы *(Roseolovirus)*	Похожий на герпесвирус человека тип 6, вызывает те же заболевания
Тип 8 *(Human Herpesvirus-8, HHV-8)*	Герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV)	γ-герпесвирусы	Радиновирусы *(Rhadinovirus)*	Саркома Капоши, первичная лимфома серозных полостей, некоторые разновидности болезни Кастельмана

Появлению сыпи на мочеполовых органах часто предшествует лихорадка. Она возникает внезапно, начинается с озноба и повышения температуры до 39 °С, сопровождается головной болью, рвотой. Нередко больные жалуются на мышечную боль, покраснение конъюнктивы, припухание лимфатических узлов. На 3-й день температура критически снижается, самочувствие улучшается и появляется сыпь на половых органах. Возможны одновременные высыпания на коже вокруг рта, носа. Подобные проявления могут протекать без температурной реакции, быть незначительными и длиться несколько часов. Главным признаком лихорадки при этом являются слабость, головная и мышечная боль.

Вирус герпеса выделяется на протяжении первых 10-12 сут и является причиной заражения полового

Рис. 2. Генитальный герпес у мужчины

партнера. Первичный период длится в среднем 18-20 сут (у ослабленных больных до 5-6 нед).

Урогенитальный герпес носит рецидивирующий характер. Рецидивы у женщин наблюдаются после менструации или предшествуют ей, а у мужчин – после полового акта. Повторная инфекция обычно появляется в местах, где ранее была первичная сыпь. Для вторичной инфекции характерна значительно меньшая выраженность сыпи, более благоприятное течение и более короткий период самоизлечения (до 5-7 сут). Заболевание тяжелее протекает на фоне иммунодефицита. В последние годы чаще наблюдаются субклинические, абортивные формы ГИ мочеполовых органов. Они характеризуются малосимптомностью, слабо выраженными субъективными ощущениями и удовлетворительным общим состоянием. В очаге поражения выявляются лишь папулы, гиперемия и отек, а везикулы и корочки отсутствуют.

Передача инфекции возможна также при орогенитальных контактах, с развитием герпетического фарингита. Считают, что герпесвирус выделяется из глотки у 7-10% больных. Клинически он проявляется в виде слабой эритемы слизистой оболочки глотки, наличия эрозий.

Длительное течение может привести к осложнениям. У 10-13% мужчин может развиться асептический менингит, который сопровождается лихорадкой, ригидностью мышц затылка, головной болью.

По степени тяжести манифестную инфекцию мочеполовых органов разделяют на четыре группы:

- легкой степени – до четырех рецидивов в год с одиночными очагами сыпи, без лихорадки, интоксикации и болевого синдрома;
- средней степени тяжести – пять и больше рецидивов в год с незначительной сыпью, которая локализуется на разных участках, но без выраженной лихорадки, интоксикации и с локальной маловыраженной болезненностью;
- тяжелой степени – до четырех рецидивов в год, которые протекают с лихорадкой средней тяжести, интоксикацией и выраженным болевым синдромом, густой и распространенной сыпью;
- крайне тяжелой степени – пять и более рецидивов в год, которые протекают с продромальным периодом, сопровождающимся лихорадкой, с выраженной общей реакцией, интоксикацией, болевым синдромом, распространенным поражением и различной локализацией сыпи на половых органах.

В зависимости от динамики течения заболевания выделяют аритмичный (большие колебания в продолжительности ремиссий), монотонный (частые рецидивы с малоизменяющейся продолжительностью ремиссий) и затихающий (когда продолжительность ремиссий после каждого рецидива увеличивается) типы.

Если изучению герпеса наружных гениталий и неблагоприятному влиянию ГИ на детородную функцию женщин уделяется самое пристальное внимание в течение многих лет, то сведения о вирусе простого герпеса (ВПГ) как причине заболеваний органов мочеполовой системы (МПС) у мужчин весьма немногочисленны. Следует сказать, что оценить истинную роль ВПГ в развитии патологии органов МПС у мужчин, с учетом частого малосимптомного или бессимптомного течения инфекции, нередко оказывается весьма затруднительной задачей [1, 2].

Для лечащего врача важно рассматривать ГИ с позиции приведенной ниже топической классификации патологического процесса.

Герпетический уретрит

Субъективно герпес уретры проявляется болью в виде жжения, ощущения жара, гиперестезии по ходу уретры в состоянии покоя и при мочеиспускании, резями в начале мочеиспускания.

Органы МПС у мужчин находятся в тесной анатомической и физиологической взаимосвязи, что не позволяет механистически подходить к оценке результатов лабораторного исследования. Так, выявление ВПГ в моче или отделяемом уретры позволяет заподозрить возможность вовлечения в инфекционный процесс предстательной железы, даже если ВПГ в соке простаты не обнаружен, но имеются клинические данные о торпидно протекающем простатите.

Герпетический цистит

Основные симптомы герпетического поражения мочевого пузыря – боль в конце мочеиспускания, дизурические явления; гематурия (его характерное проявление). У больных отмечаются дизурические симптомы: изменяются частота, характер струи, количество мочи. Герпетический цистит у мужчин, как правило, вторичен и развивается как осложнение при обострении хронического герпетического уретрита или простатита.

Герпес анальной области и прямой кишки

Герпетическое поражение перианальной области и ампулы прямой кишки встречается как у гетеросексуальных мужчин, так и у гомосексуалистов. Очаг поражения обычно представляет собой рецидивирующую трещину.

При поражении сфинктера и слизистой оболочки ампулы прямой кишки (герпетический проктит) больных беспокоят зуд, чувство жжения и болезненность в очаге поражения, возникают мелкие эрозии в виде поверхностных трещин с фиксированной локализацией, кровоточащие при дефекации. Появление высыпаний может сопровождаться резкой распирающей болью в области сигмы, метеоризмом и тенезмами вследствие раздражения тазового нервного сплетения.

Герпетический простатит

По оценкам разных авторов, простатит вызывается или поддерживается ВПГ в 2,9-21,8% случаев. Обычно хронический простатит отличается частым и упорно рецидивирующим характером.

В клинической практике диагноз хронического герпетического простатита ставится урологами редко. Причина, по-видимому, в том, что вирусологические методы диагностики не входят в стандарт обследования

больных с хроническим простатитом. Срабатывает стереотип мышления врача, и пациентам традиционно проводят обследование на половые инфекции невирусной этиологии.

В клиническом течении простатитов отмечаются функциональные сдвиги – репродуктивные изменения, болевой (с иррадиацией в наружные половые органы, промежность, поясницу) и дизурический синдромы. Нередко у больных рецидивирующим ГГ простатит протекает субклинически, а диагноз простатита ставят на основании выявления лейкоцитоза в секрете простаты и уменьшения числа лецитиновых зерен.

Необходимо помнить, что герпетический простатит может существовать как изолированная форма ГИ. В этом случае отсутствуют симптомы рецидивирующего ГГ, и ВПГ не определяется в отделяемом уретры. Этиологический диагноз основывается на обнаружении ВПГ в секрете предстательной железы, при этом патогенная флора в секрете и в третьей порции мочи отсутствует.

Диагностика

Классический ГГ можно диагностировать по наличию типичных папулезных высыпаний, везикул и эрозий. Клинические проявления могут иметь существенные различия. Часто пациенты страдают от атипичных поражений, признаки которых можно принять за симптомы других генитальных инфекций или дерматозов. Поэтому в сомнительных или нетипичных случаях при постановке диагноза клинические признаки должны подкрепляться данными прямого лабораторного выявления вируса (иммунофлюоресцентным, иммуноферментным анализами, ПЦР, выявлением культуры вируса). В то же время отрицательный результат диагностических тестов не исключает наличия инфекции. В ряде случаев для постановки окончательного диагноза может понадобиться повторный анализ.

Ведение пациентов

В настоящее время способов гарантированного излечения от герпеса не найдено. Существуют, однако, препараты, которые при регулярном приеме способны эффективно подавлять клинические проявления болезни (т.е. повышать качество жизни больного). Американский фармаколог G.B. Elion получила Нобелевскую премию (1988) в области медицины за открытие первого такого препарата – ацикловира (рис. 3). В соответствии с Европейскими стандартами диагностики и лечения генитальной ГИ, для назначения антивирусных препаратов при первом клиническом эпизоде ГГ достаточно лишь подозрения на ГИ на основании клинической картины. Назначают 5-дневные схемы лечения: ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки или фамцикловир по 250 мг 3 раза в сутки, или валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки. Выбор препарата осуществляется лечащим врачом в зависимости от стоимости лечения и степени вероятности того, что больной будет соблюдать назначенный режим лечения (комплайенс).

В беседе с пациентом с первым клиническим эпизодом ГГ необходимо проинформировать его о возможных источниках инфекции, естественном развитии заболевания, о различных вариантах лечения, риске передачи инфекции половым или иным путем. С инфицированными лицами следует обсудить опасность заражения их неинфицированных партнерш, особенно во время беременности, и необходимость уведомления половых партнеров об инфекции.

Пациентов наблюдают до клинического разрешения первичного эпизода. Последующий контроль может понадобиться для исключения других причин генитальной сыпи, которая может сопутствовать герпесу. Больному нужно предложить повторно посетить врача при возникновении рецидивов.

Рецидивы ГГ, как правило, проходят самостоятельно и протекают с незначительными клиническими проявлениями. В зависимости от частоты рецидивов и тяжести симптомов можно проводить эпизодическую или супрессивную терапию антивирусными препаратами. Первый подход предполагает при рецидивах назначение 5-дневными курсами следующих препаратов: ацикловира по 200 мг 5 раз в сутки, валацикловира по 500 мг 2 раза в сутки, фамцикловира по 125 мг 2 раза в сутки. Под супрессивной терапией подразумевают длительный ежедневный прием препаратов: ацикловира по 200 мг 4 раза в сутки (при низком комплайенсе по 400 мг 2 раза в сутки, что менее эффективно) или валацикловира по 250 мг 2 раза в сутки. При частоте рецидивов менее 10 раз в год возможен прием валацикловира один раз в сутки в дозе 500 мг, при более частых рецидивах дозу при однократном приеме в сутки приходится повышать до 1000 мг. Прием ацикловира один раз в день не снижает частоту рецидивов ГГ. Через год непрерывного лечения следует сделать перерыв, чтобы оценить количество рецидивов [6]. Исследование, проведенное американскими учеными, показало, что оба подхода обеспечивают значительное улучшение качества жизни при гораздо меньшей стоимости эпизодической терапии [5].

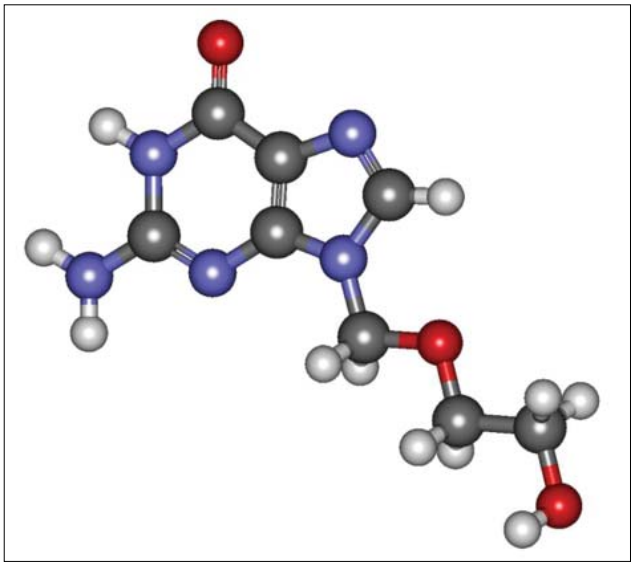


Рис. 3. Молекула ацикловира

Выводы

В связи с чрезвычайно высокой распространенностью ГИ у населения всего земного шара и значительным удельным весом урогенитальных герпетических поражений данная проблема является весьма существенной как для мужчин, так и для женщин. В то же время ГГ у мужчин посвящены лишь отдельные работы, которые освещают частные вопросы этой патологии, не давая обобщенной картины заболевания у лиц сильного пола.

Имеющиеся Европейские стандарты диагностики и лечения генитальной ГИ, разработанные британскими учеными, также не лишены недостатков в связи с появлением новых данных, в частности относительно выбора подхода к лечению рецидивирующего ГГ, а также фармакопрофилактики инфицирования полового партнера [4].

Глобальность проблемы ГИ, и в т.ч. урогенитального герпеса, заставляет искать новые пути ее решения, улучшения качества жизни миллионов пациентов, страдающих от этой болезни. Поэтому так необходимо постоянное обновление доступной каждому врачу доказательной информации по диагностике, лечению и профилактике самой распространенной вирусной инфекции на Земле.

Литература

1. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Федорич П.В., Скляр С.І. Герпес простий / Шкірні та венеричні хвороби. – Вінниця, 2006. – С. 82-84.
2. Лобановский Г.И., Аврамов П.С. Течение урогенитального герпеса и терапия больных // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2002. – № 1. – С. 68-71.
3. Мавров И.И. Герпесвирусная инфекция: глобальная проблема здравоохранения // Дерматологія та венерологія. – 2007. – № 1. – С. 3-8.
4. Corey L., Wald A. et al. Once-Daily Valacyclovir to Reduce the Risk of Transmission of Genital Herpes // N. Eng. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 11-20.
5. Fire K.H., Almekinder J., Ofner S. A comparison of year of episodic or suppressive treatment of recurrent genital herpes with valacyclovir // Sexually Transmitted Diseases. – May 2007, – Vol. 34. – № 5. – P. 297-301.
6. Patel R., Barton S.E. et al. Европейские стандарты диагностики и лечения генитальной герпетической инфекции / Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. – М., 2003. – С. 102-116.

ДАЙДЖЕСТ

Преднизолон в лечении острого подагрического артрита

Голландские ученые провели первое рандомизированное двойное слепое испытание, в котором сравнивали эффективность преднизолона и напроксена при остром подагрическом артрите.

Методы и ход исследования

Участники исследования были рандомизированы на двойной слепой прием преднизолона по 35 мг один раз в сутки плюс плацебо напроксена дважды в сутки (группа кортикостероидов [КС]) или прием напроксена по 500 мг дважды в сутки плюс плацебо преднизолона (группа нестероидных противовоспалительных средств [НПВС]). Курс терапии составлял 5 сут.

Первичной конечной точкой испытания была выраженность боли в пораженном суставе, оцененная пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 (отсутствие боли) до 100 мм (наиболее сильная боль). Вторичными исходами считались общая физическая недееспособность из-за пораженного сустава и нарушение ходьбы при воспалении сустава нижней конечности.

Результаты

В исследование было включено 120 пациентов (по 60 в каждую группу). Средний возраст участников – 57,5 ± 12,5 лет. Большинство из них составляли мужчины (89%). Подагрический артрит первого плюснефалангового сустава отмечен в 63% случаев. У 11 больных имелись тофусы. 53% лиц страдали артериальной гипертензией, 19% – сердечно-сосудистыми заболеваниями.

После проведения курса противовоспалительной терапии 80 и 88% пациентов групп КС и НПВС соответственно отметили значительное клиническое ослабление боли (среднее снижение на 55% по ВАШ или абсолютное снижение более чем на 30 мм). К концу 4-х суток при терапии преднизолоном выраженность суставной боли снизилась на 44,7 мм против 46,0 в группе напроксена (разница 1,3 мм; 95% доверительный интервал [ДИ]: от -9,8 до 7,1). За весь период наблюдения снижение интенсивности боли между группами также не различалось (разница 1,57 мм; 95% ДИ: от -8,65 до 11,78). Сопоставимыми между группами оказались и различия по вторичным конечным точкам.

Отсутствие побочных явлений терапии отметили 66% пациентов группы КС и 63% – группы НПВС (p = 0,42). Через 3 нед все участники испытания сообщили о полном купировании всех симптомов и признаков артрита. Ни один из них не отметил рецидива болезни.

Выводы

Авторы пришли к выводу, что результаты настоящего испытания являются сильным аргументом в пользу преднизолона в качестве терапии выбора при подагрическом артрите.

Janssens H.J.E.M., Janssen M., Van de Lisdonk E.H. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. Lancet. May 31, 2008; 371: 1854-60

Применение свечей Мовалис в амбулаторной практике врача-уролога*

Е. Ткаченко, к.м.н.
Поликлиника № 116 Департамента здравоохранения, Москва

Хронический простатит (ХП) известен с 1850 г. и до настоящего времени это заболевание сохраняет актуальность. По данным ряда авторов, простатитом страдают 35% мужчин уже в возрасте 20-40 лет. Эта болезнь нарушает копулятивную и репродуктивную функции, снижает качество жизни, приводит к астенизации и нарушает психоэмоциональное состояние. Проблема ХП является социально значимой, так как заболевание поражает мужчин в период их наибольшей трудовой и репродуктивной активности [2, 5].

Сегодня существует множество классификаций ХП, наиболее распространенной из которых является классификация, предложенная учеными из Национального института здоровья США (1995):

- категория I. Острый бактериальный простатит;
- категория II. Хронический бактериальный простатит;
- категория III. Хронический абактериальный простатит;
- категория III A. Синдром воспалительной хронической тазовой боли;
- категория III B. Синдром невоспалительной хронической тазовой боли (простатодиния);
- категория IV. Бессимптомный воспалительный простатит [4, 14].

По данным опубликованных исследований, частота заболевания простатитом указанных категорий такова: острым бактериальным простатитом болеют 5-10%, хроническим бактериальным – 6-10% и хроническим абактериальным – 80-90% (в т. ч. простатодинией – 20-30%) мужчин [1, 15]. При бактериальном простатите наиболее частым микробным агентом является грамотрицательная флора (в 80% случаев – кишечная палочка); грамположительные микробы встречаются редко [2, 8, 12].

Согласно приведенной классификации, в этиологии простатита основное значение придают инфекционному агенту и застою (конгестии) в предстательной железе (ПЖ), а андрогендефицитные состояния, нарушения вегетативной нервной системы, аутоиммунные нарушения играют второстепенную роль [4, 9, 10]. По современным представлениям, среди причин возникновения простатита заметное место занимают скрытые инфекции, передающиеся половым путем: хламидии, мико- и уреаплазмы, грибковая и вирусная инфекции, а также грамотрицательная флора [2, 8].

Патогенез воспаления ПЖ развивается по всем канонам типичного неспецифического патологического процесса: альтерация, экссудация и пролиферация.

В начальном периоде, в фазе альтерации, происходит повреждение ткани, сопровождающееся выбросом биологически активных веществ (медиаторов воспалительной реакции), определяющих впоследствии кинетику воспалительной реакции [3, 6]. Из медиаторов воспаления гуморального происхождения известны кинины, калликреины, 12-й фактор свертывания крови или фактор Хагемана, плазмин, компоненты комплементарной системы Сз-СБ. Они отвечают за проницаемость микроциркуляторного русла, хемотаксис, фагоцитоз и внутрисосудистую коагуляцию. Клеточный фактор обусловлен монокинами, заключенными в макрофагах [7].

За фазой альтерации следует фаза экссудации, характеризующаяся нарушением реологических свойств крови, повышением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, экссудации составных частей плазмы. Изменения в сосудах микроциркуляторного русла запускаются каскадно. Все начинается с рефлекторного спазма артериол и прекапилляров, который сменяется их расширением. Параллельно развивается парез прекапилляров и артериол, сопровождающийся спазмом посткапилляров и венул. Жидкая часть крови становится экссудатом. Вследствие нарушения реологии возникает краевое стояние эритроцитов и нейтрофилов у стенок сосудов. Полный стаз еще больше усугубляет гипоксию ткани, нарушает доставку антибиотика в очаг воспаления. В сосудах лимфатической системы процессы протекают аналогично [6, 7].

В реакции сосудов микроциркуляторного русла на воспаление существенную роль играют

* Журнал «Врач». – 2010. – № 1.

МОВАЛІС®

мелоксикам

1 раз на добу

КОЛИ РЕЗУЛЬТАТ ЛІКУВАННЯ Є ВАЖЛИВИМ

Boehringer Ingelheim

Представництво Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд КО КГ в Україні: 01054, Київ, вул. Тургенєвська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Реєстраційні посвідчення: UA/2683/01/01, UA/2683/02/01 UA/2683/03/01, UA/2683/02/02.

простагландины. Препарат Мовалис, использующийся при лечении простатита, избирательно ингибирует названные медиаторы воспаления, уменьшая каскад воспалительной реакции в ткани ПЖ. Напомним, что простагландины образуются в организме человека благодаря синтезу незаменимых жирных кислот под действием циклооксигеназы (ЦОГ) и конечной простагландин-синтазы [13, 16].

Фармакодинамика Мовалиса в отличие от фармакодинамики других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) связана с селективным ингибированием ЦОГ-2, тогда как ингибирование постоянно присутствующего изофермента ЦОГ-1 может стать причиной побочных реакций со стороны желудка и почек.

Нами обследовано и пролечено 65 мужчин в возрасте от 19 до 47 лет (средний возраст – 27 лет) с длительностью заболевания ХП от 4 мес до 5 лет. В 1-ю группу вошли 25 человек с хроническим бактериальным простатитом (категория II), во 2-ю – 22 пациента с хроническим абактериальным простатитом (категория III A), у которых при отсутствии микроорганизмов было повышено содержание лейкоцитов в секрете ПЖ и эякуляте. Контрольная (3-я) группа состояла из 18 лиц с хроническим бактериальным простатитом.

В исследование не включали больных, получавших в последние 3 мес какое-либо лечение, а также страдающих хроническим абактериальным простатитом (категория III B), у которых не выявлено повышения уровня лейкоцитов в секрете ПЖ или эякуляте.

Пациенты всех трех групп получали комплексное этиопатогенетическое лечение. Антибактериальную терапию проводили испытуемым 1-й и 3-й групп. При этом использовали препараты фторхинолонового ряда с соблюдением рекомендаций Европейской ассоциации урологов (антимикробная терапия не менее 4 нед). В схему лечения пациентов 1-й и 2-й групп включали свечи Мовалис (15 мг) из расчета 1 свеча на ночь в прямую кишку в течение 10 дней. У мужчин 1-й и 3-й групп преобладали жалобы на болевой синдром, тогда как у пациентов 2-й группы – на расстройство акта мочеиспускания. Нарушение половой функции одинаково часто выявляли у всех участников испытания.

Всех больных ХП комплексно обследовали в динамике: при первом обращении, в процессе лечения и после его завершения. Для определения степени выраженности симптомов и математической объективизации жалоб на расстройство акта мочеиспускания использовали шкалу National Institute of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) с оценкой индекса симптомов ХП Национального института здоровья США (1999). Это позволило учитывать боль и дискомфорт, расстройства акта мочеиспускания, влияние заболевания на качество жизни, общий показатель (сумму) симптомов [5, 11].

Всем мужчинам проводили пальцевое исследование, трансабдоминальное и трансректальное УЗИ ПЖ и мочевого пузыря. В ходе этого определяли объем и эхоструктуру железы, количество остаточной мочи, а также состояние капсулы ПЖ и размеры семенных пузырьков.

Об эффективности назначенной терапии вначале судили по субъективным ощущениям пациентов, а далее – по наличию или отсутствию микроорганизмов и лейкоцитов в секрете ПЖ или в эякуляте. Результаты обрабатывали с применением критерия Стьюдента и соблюдением правил статистики.

В 1-й и 3-й группах через 4 нед лечения было зарегистрировано снижение болевого синдрома по шкале NIH-CPSI с 16,4 до 3,5 балла (в 4,7 раза) и с 14,3 до 6,5 балла (в 2,2 раза) соответственно. Аналогичными были результаты оценки акта мочеиспускания: показатели 8,2 и 7,4 балла снизились до 2,1 балла (в 3,9 раза) и 4,3 балла (в 3,5 раза) соответственно. Заметно улучшилось и качество жизни: показатели 13,3 и 12,1 балла снизились до 2,4 балла (в 5,5 раза) и 3,1 балла (в 3,9 раза) соответственно.

У пациентов 2-й группы со схожими результатами тестирования по шкале NIH-CPSI на фоне использования свечей Мовалис также отмечено снижение показателей: болевого синдрома – с 16,2 до 3,4 балла (в 4,8 раза), акта мочеиспускания – с 13,6 до 3,0 балла (в 4,5 раза), качества жизни – с 14,3 до 2,3 балла (в 6,2 раза).

При контрольной микроскопии секрета ПЖ нормализация количества лейкоцитов отмечена в 1-й группе у 22 (88%) пациентов, в контрольной – у 11 (61%).

При проведении терапии свечами Мовалис во 2-й и 3-й группах метеоризм и расстройство стула наблюдались у 2 (9%) и 1 (5,6%) пациента соответственно. Других побочных эффектов не выявлено.

Таким образом, проведенное исследование дает основание считать необходимым включение НПВП в комплексное лечение всех форм воспаления ПЖ. Сегодня из всех НПВП Мовалис является наиболее селективным и безопасным препаратом. Выпускается он в форме ректальных свечей, что позволяет эффективно, в короткие сроки нивелировать расстройство микроциркуляции в ПЖ, увеличив доставку антибиотика в очаг воспаления, снять воспаление и боль.

По результатам исследования можно сделать следующие выводы:

1. Применение свечей Мовалис при ХП позволяет существенно уменьшить болевой синдром, выраженность расстройства акта мочеиспускания и значительно улучшить качество жизни пациента.

2. Назначение Мовалиса при простатите патогенетически обоснованно, так как НПВП улучшают микроциркуляцию в ПЖ благодаря чему происходит повышение концентрации антибиотика в очаге воспаления.

3. Комбинация антибиотика с НПВП (свечи Мовалис) способствует нормализации уровня лейкоцитов в секрете ПЖ.

4. За время применения данного препарата не отмечено серьезных побочных эффектов, ограничивающих его использование.

Литература

1. Абдуллин А.В., Сивков В.Н., Ощепков А.А. / Материалы правления Российского общества урологов. – Саратов, 2004. – С. 5-12.
2. Абдуллин И.И. Хронический бактериальный простатит: выявляемость патогенных микроорганизмов / Материалы 5-го Российского научного форума «Мужское здоровье и долголетие». – М., 2007. – С. 7.
3. Гусев Е.Ю., Осипенко А.В. Иммунология системного воспаления // Иммунология Урала. – 2001. – № 1. – С. 4-8.
4. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С. и др. Наше понимание хронического простатита // Фарматека. – 2002. – № 10. – С. 69-75.
5. Лоран О.Б., Сегал А.С. Хронический простатит / X Российский съезд урологов. – М., 2002. – С. 209-222.
6. Сивков А.В., Варшавский С.В., Кудрявцев Ю.В. и др. Влияние финастерида на воспалительные изменения в ткани предстательной железы (морфологическое исследование) / Материалы пленума правления Российского общества урологов. – Саратов, 2004. – С. 467-468
7. Шабунина Н.Р., Юрченко Л.Н., Медвинский И.Д. Морфологические эквиваленты синдрома системного воспалительного ответа на модели гестоза // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – № 2. – С. 58-61.
8. Batstone G., Doble A., Batstone D. Chronic prostatitis // Current Opinion in Urology. – 2003. – N. 13(1). – P. 23-29.
9. Caropreso D., Moon T.D. Blockers: An Effective Treatment for Prostatitis? // Current Urology Reports. – 2000. – N. 1. – P. 148-154.
10. Ghobich A. Voiding dysfunction associated with chronic bacterial prostatitis // Eur. Urol. – 2002. – N. 42. – P. 159-162.
11. Litwin M., Mc Naughton-Collms M., Fowler F. et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Net-work // J. Urol. – 1999. – N. 162. – P. 369-375.
12. Lowe F. Fagelman E. Phytotherapy for Chronic Prostatitis // Current Urology Reports. – 2000. – N. 1. – P. 164-166.
13. Mainous M., Ertel W., Chaudary I. The gut: a cytokine-generating organ in syslemic inflammation // Shock. – 1995. – N. 4. – P. 193-209.
14. Nickel J., Narayan P., McKay J. et al. Treatment of chronic prostatitis / Chronic pelvic pain syndrome with tamsu-losm: a randomized double blind trial // J Urol. – 2004. – N. 171. – P. 1594-1597.
15. Roberts R., Lieber M., Bostwick D. et al. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes // Urology. – 1997. – N. 49. – P. 809-821.
16. Rodrigez M., Santolaria F., Jargue A. et al. Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients // Cytokine. – 2001. – N. 15. – P. 232-236.

ДАЙДЖЕСТ

Исследование гормонов при эректильной дисфункции у мужчин

Эректильная дисфункция (ЭД) определяется как персистирующая неспособность достижения или сохранения эрекции, достаточной для совершения удовлетворительного полового акта. Считается, что ЭД, сохраняющуюся более 3 мес, следует рассматривать как показание для обследования пациента и назначения лечения. Учитывая высокую распространенность расстройства, особенно у лиц пожилого возраста, с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также высокие затраты на терапию ЭД, Американский колледж врачей рассмотрел имеющуюся доказательную базу в отношении показаний к гормональному тестированию у пациентов с ЭД.

Методы и ход исследования

Поиск источников для систематического обзора и метаанализа был выполнен в базах данных MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, PsycINFO, AMED и SCOPUS. Клиническое значение рутинного определения уровня содержания гормонов в крови у мужчин с ЭД оценивали по данным испытаний, в которых сообщалось о частоте сниженной функции половых желез (гипогонадизма) и/или гиперпролактинемии у лиц с ЭД, а также по данным рандомизированных контролируемых исследований, где сравнивали эффективность гормонотерапии у мужчин с ЭД и в контрольной группе. Целью исследования был поиск ответа на вопрос: какова клиническая польза определения тестостерона и пролактина для диагностики и эффективности терапии обратимой ЭД?

Результаты исследования

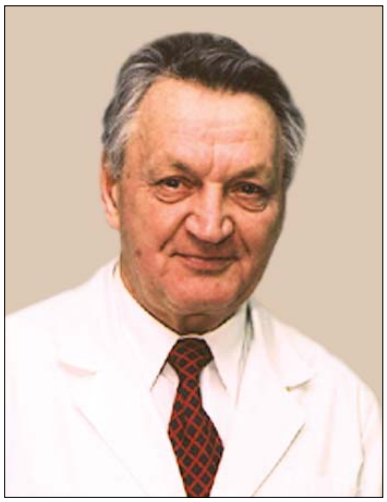
Рутинное определение тестостерона и пролактина применяли в 29 исследованиях. Средний возраст участников варьировал от 47 до 60 лет. Частота низкого уровня тестостерона колебалась от 12,5 до 35% случаев, что могло быть связано с различными характеристиками пациентов, методами измерения концентрации гормонов, критериями ЭД и гормональных нарушений или сочетания этих факторов. Вследствие недостаточности доказательств того, что гипогонадизм и пролактинемия чаще встречаются у пациентов с ЭД, чем у мужчин без нее, значение рутинного гормонального тестирования для оценки ЭД, по мнению экспертов Американского колледжа врачей, остается неясным.

Вывод

Специалисты Американского колледжа врачей не могут однозначно подтвердить или опровергнуть целесообразность рутинного определения уровня содержания гормонов в крови при ведении пациентов с ЭД.

A. Qaseem, V. Snow, T.D. Denberg et al. Hormonal testing and pharmacologic treatment of erectile dysfunction: a clinical practice guideline from the American college of physicians. Ann Intern Med. November 3, 2009;151(9):639-49.

Новые аспекты лечения аденомы предстательной железы – перманентная революция?



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

Большинство пожилых мужчин, страдающих расстройствами мочеиспускания, в основе которых лежит аденома предстательной железы (АПЖ) или доброкачественный простатический синдром (ДПС), обращаются за помощью в связи с развитием симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП). Последние характеризуются повышением частоты мочеиспусканий, особенно в ночное время, наличием императивных позывов, эпизодами недержания мочи, которые относят к группе раздражительных или ирритативных симптомов. Параллельно имеет место и другая группа симптомов – обструктивные, или опорожнительные: затрудненное мочеиспускание, истончение струи мочи, неполное опорожнение мочевого пузыря и продолжительный период ожидания до начала акта мочеиспускания.

Хотя опорожнительные симптомы у мужчин с АПЖ наблюдаются чаще, ирритативные – оказывают выраженное влияние на общее здоровье, ощутимо снижая качество жизни. Комплекс раздражительных симптомов обусловлен возникшими изменениями в детрузоре мочевого пузыря в ответ на препятствие для оттока мочи. Обструкция шейки мочевого пузыря (ОШМП) сопровождается ишемией, деструктивными изменениями клеток гладкой мускулатуры детрузора, опасностью снижения клеточной адгезии и повышением детрузорной суперчувствительности к нейротрансмиттерам. Дополнительно повышается чувствительность сенсорных волокон, результатом чего является избыток синтеза фактора роста нервов. Одновременно происходит расщепление АТФ в стенке детрузора, что провоцирует сократительную активность и учащение мочеиспускания.

Функциональные и морфологические изменения прямо или косвенно ведут к синдрому доброкачественной простатической обструкции, которую возможно устранить различными лечебными приемами. Следует отметить трудности с объяснением патогенеза СНМП, поскольку нарушение иннервации может происходить не только в мочевом пузыре, но и в простате, простатической уретре, в мышцах тазового дна.

СНМП не только причиняют выраженное беспокойство, но и заметно усиливают потенциальную коморбидность, сопряженную с развитием неврологических, почечных и сердечно-сосудистых заболеваний.

При АПЖ, как правило, обнаруживают гистологические изменения в переходной зоне, которые обусловлены доброкачественным ростом клеток стромальной и железистой ткани с умеренным или выраженным увеличением предстательной железы. Самое поразительное в том, что источником образования большого количества гиперплазированной ткани является переходная зона, составляющая всего 2% объема здоровой железы. В большинстве аутопсийных исследований мужчин в возрасте старше 60 лет находят АПЖ. При этом доказано, что с увеличением возраста вероятность ее возникновения повышается [1]. До 30-летнего возраста АПЖ практически не встречается, к 60 годам наблюдается у 40% мужчин, а к девятой жизненной декаде – уже у 90% (рис. 1).

Поскольку точные причины возникновения АПЖ недостаточно изучены, в настоящее время каузальная терапия остается невозможной.

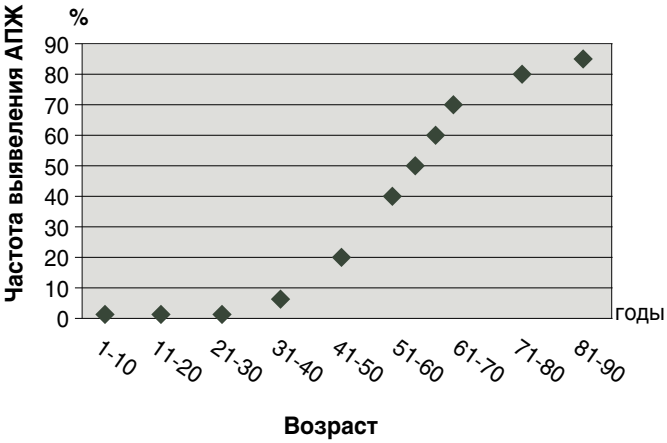


Рис. 1. Частота гистологического обнаружения гиперплазии простаты в зависимости от возраста (Berry S.J. et al., 1984)

Клеточное размножение (пролиферация) в паренхиме простаты увеличивает в объеме переходную зону и вторично приводит к пальпируемому тугоэластичному образованию всей простаты.

Оказывается, что приблизительно у половины мужчин с гистологически определяемой АПЖ наблюдается также и увеличение ее объема. Параллельно с учащением возникновения характерных для АПЖ гистологических изменений с возрастом повышается вероятность пальпируемой массы простаты. Помимо увеличения аденоматозной ткани, одновременно или последовательно происходят нарушения функции мочевого пузыря. Их причина двояка: с одной стороны, наблюдаются возрастные изменения детрузора, сопровождающиеся нарушением проводимости нервных образований, их ослаблением, а с другой – компенсаторный ответ детрузора на возникшее сужение уретры и необходимость его преодоления для опорожнения мочевого пузыря.

Симптомокомплекс, развивающийся у мужчин при АПЖ, может иметь вариабельную выраженность и различные названия (увеличенная простата, СНМП, доброкачественная простатическая обструкция), но по существу объединен единым термином «доброкачественный простатический синдром» [2, 3]. К сожалению, в этой новой концепции не нашли отражения те изменения детрузора, которые в нем происходят. Нарушения иннервации обусловлены возрастными процессами деградации нервных образований, сопровождающимися ослаблением сократительной способности детрузора. Соответственно между отдельными компонентами нет четкой взаимосвязи. Так, с помощью уродинамических методов можно подтвердить, что от 50 до 60% мужчин имеют ОШМП, обусловленную ростом АПЖ. Следствием этой непостоянной связи считается то, что у больных составляющими ДПС являются: увеличенная простата, ОШМП и СНМП. Однако эти изменения могут встречаться и в других вариантах (рис. 2).

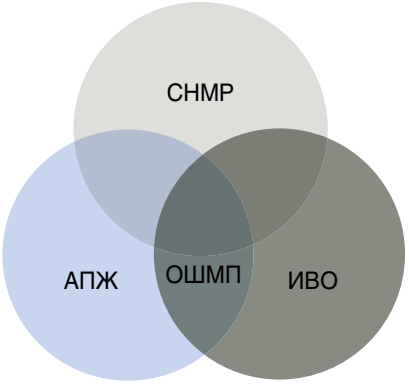


Рис. 2. Взаимозависимость между СНМП, АПЖ, ОШМП, инфравезикальной обструкцией (ИВО) у мужчин с ДПС (Hald T., 1989)

Прогрессирование заболевания

СНМП обнаруживаются более чем у 40% мужчин, причем их выраженность может быть как умеренной, так и тяжелой [4].

Приблизительно у трети мужского населения с ДПС с интервалом от трех до пяти лет после установления диагноза отмечается прогрессирование болезни. Свидетельством этому являются: усиление выраженности СНМП (симптоматическая прогрессия), изменения мочевого тракта (клиническая прогрессия), в частности рецидивирующая мочевая инфекция, камни мочевого пузыря либо эпизоды недержания мочи. У большинства этих больных возникает симптоматическая прогрессия. Повышенный риск прогрессии отмечается у мужчин старше 65 лет. Ее признаки таковы: изначально выраженная симптоматика (сумма по международной шкале оценки простатических симптомов [IPSS] > 17), снижение скорости потока мочи (Q_{max} < 10,6 мл/сек), большой объем аденомы (> 31мл), повышенная концентрация простатоспецифического антигена (ПСА) в сыворотке (> 1,6 нг/мл) и наличие остаточной мочи (> 40 мл). Иногда в отдельных наблюдениях невозможно определенно судить о явной прогрессии заболевания, в то время как повышение отмеченных параметров подтверждает эту тенденцию.

Лечение

Последнее десятилетие характеризуется отчетливой сменой парадигмы в лечении АПЖ – взамен агрессивной направленности в клинической практике широко используется медикаментозная терапия. Новые направления в лечении АПЖ основываются на функциональной реконструкции нижнего мочевого тракта, воздействуя на механизмы фармакологического контроля, способствуя тем самым устранению накопительных симптомов.

Другая группа препаратов редуцирует объем аденомы, снижая выраженность опорожнительных симптомов.

Используемые виды медикаментов, влияющие на составляющие компоненты и прогрессию заболевания, таковы:

- α_1-антагонисты адренорецепторов (α-адреноблокаторы [α-АБ]);
- ингибиторы 5-α-редуктазы;
- антихолинергики (антимускариники);
- ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа;
- растительные экстракты (фитопрепараты);
- α-АБ + ингибиторы 5-α-редуктазы;
- α-АБ + антихолинергики.

Механизм действия α-АБ

Около 40% клеточного объема человеческой простаты состоит из гладкой мускулатуры, тонус которой регулируется симпатической нервной системой. На нейромышечных концевых пластинках выделяется свободный норадреналин, который на постсинаптических мембранах связывается с α_1-адренорецепторами. Большая часть этих адренорецепторов человеческой простаты является

α_1D-типом. Посредством прямой ингибиции α-АБ ведут к релаксации гладкой мускулатуры в простате. Сопротивление простатической капсулы и области шейки мочевого пузыря в результате их воздействия редуцируется. Наряду с понижением активности α_1-адренорецепторов в простате α-АБ снижают выраженность СНМП, а также способствуют ингибиции α_1-адренорецепторов в детрузоре и спинном мозге [5].

На фармакологическом рынке Украины широко используются препараты тамсулозин (омник, флосин), доксазозин (кардура) (в России еще альфузозин и теразозин), а также несколько рекламируемых генериков (фокусин, хитрин). Следует отметить необоснованность применения последних, поскольку они не проходили важных многонациональных испытаний, а их предполагаемая целесообразность основана на добавлении некоторых витаминов и микроэлементов.

При адекватном дозировании препаратов различных брендов их эффективность приблизительно одинакова. Наряду со снятием ирритативного компонента, α-АБ оказываются эффективными в устранении субъективных и объективных проявлений АПЖ у 80% больных. Их лечебный эффект сводится к следующему:

- воздействие на этиопатогенетические механизмы гиперактивности мочевого пузыря;
- уменьшение сократительной способности детрузора;
- уменьшение гидрофильности аденоматозных узлов и простатической части уретры;
- улучшение микроциркуляции в области треугольника Льето и шейки мочевого пузыря;
- ликвидация мучительных проявлений дизурии;
- увеличение проницаемости капилляров, что способствует выведению продуктов воспаления, снимает сосудистый застой, восстанавливает тканевый баланс;
- снятие психологического стресса;
- прием большинства α-АБ сопровождается приемлемой безопасностью.

Необходимо отметить, что концентрация ПСА в крови и объем простаты при применении α-АБ не изменяются.

Большинство из этих средств имеют удобную дозировку, предусматривающую однократный утренний прием препарата, период выведения которого составляет около 22 ч. Улучшение после приема таблетированных лекарств наступает через 5-6 нед, и устранение симптомов отмечается у 70-80% пациентов.

Максимальное действие всех α-АБ сопровождается редукцией проявления СНМП в среднем от 35 до 45% и повышением скорости потока мочи от 2 до 3 мл/сек. После приема препаратов этой группы уменьшение размеров простаты не происходит. α-АБ незначительно уменьшают обструкцию простаты и объем остаточной мочи. Редукция симптомов при продолжающемся лечении остается на протяжении многих лет, поскольку α-АБ пригодны для симптоматического снижения прогрессии. В свою очередь, α-АБ не оказывают эффекта на другие параметры прогрессии, например на накопление мочи.

К побочным действиям относятся: усталость, состояние прострации, головокружение, головная боль, диарея, отек слизистой оболочки носа, гриппоподобный синдром и аномальная эякуляция. Ортостатическая гипотония, наблюдаемая в начале лечения, встречается с различной частотой в зависимости от применяемых субстанций (доксазозин = теразозину > альфузозина > тамсулозина). Доксазозин и теразозин приводят к снижению АД, вызывая гипотензивный эффект на протяжении 1-2 нед; перед операцией необходимо снизить их дозу или отменить. Все α-АБ у пациентов с анамнестически известным ортостатическим синдромом и равным образом с другими α-АБ не должны применяться. Усталость и чувство головокружения при исключении лекарственных средств редуцируются. Побочное действие α-АБ зависит от дозы и после отмены медикаментов реверсирует.

Придавая особое значение уменьшению выраженности навязчивых СНМП и возможности их эффективного лечения, ведущие урологи Европы в рамках проведения 25-го Конгресса Европейской ассоциации университетов (2010) одобрили новый, чрезвычайно сильный селективный α_1-антагонист силодозин.

Ингибиторы 5-α-редуктазы

Увеличение простаты и развитие аденомы происходят только в присутствии тестостерона, который посредством 5-α-редуктазы преобразуется в дигидротестостерон (ДГТ), который вследствие высокой аффинности к андрогенным рецепторам обладает в 4-5 раз более сильной андрогенной потенцией, чем тестостерон. ДГТ повышает в клеточном ядре синтез протеинов, предшественников клеточной пролиферации. Имеются две изоформы энзима 5-α-редуктазы: тип 1 с высокой активностью в простате и тип 2 с выраженной активностью, прежде всего в стромальных и базальных клетках простаты. При отстутствии влияния андрогенов в железистом эпителии простаты включаются механизмы, которые приводят к энзиматическому расщеплению ДНК, усилению апоптоза и к редукции объема простаты. Уменьшение объема простаты приблизительно соответствует максимальным значениям каждого из видов гормональной абляции (кастрации). С редукцией объема предстательной железы наполовину снижается концентрация ПСА в сыворотке крови. Предиктивное значение развития рака простаты следует доказать, если концентрация ПСА за год повышается двукратно.

В качестве ингибиторов 5-α-редуктазы с целью уменьшения объема простаты используют финастерид и дутастерид. Финастерид ингибирует селективно, необратимо и временно зависимо только тип 2 5-α-редуктазы, тогда как дутастерид ингибирует оба изоэнзима (т.н. двойной ингибитор 5-α-редуктазы). Обе субстанции метаболизируются в печени и выделяются в основном через кишечный тракт.

Приблизительно через 3-6 мес непрерывного приема финастерида или дутастерида отмечается редукция опорожнительных симптомов на 30% и объема простаты на 25% [2]. Между финастеридом и дутастеридом нет клинически релевантных различий. Для лечения простаты объемом более чем 30 мл целесообразно применение дутастерида, а при объеме более 40 мл лучше назначать финастерид. В сравнительных исследованиях с α-АБ отмечена незначительная редукция СНМП и усиление потока мочи всего на 1-2 мл/сек. Финастерид или дутастерид предотвращает прогрессию ДПС относительно задержки мочи и необходимости оперативного лечения. Если получен превентивный эффект, такую терапию пациент может получать длительно. Финастерид редуцирует вероятность рецидивов ассоциированных с ДПС макрогематурии и осложнений, обусловленных кровотечением во время простатэктомии.

Побочные действия встречаются редко и сопровождаются уменьшением объема эякулята, потерей либидо, эректильной дисфункцией и гинекомастией. При исследовании через год наиболее значимым оказалось уменьшение эякулята, что существенно не отразилось на общем самочувствии и качестве жизни.

Антихолинергики

Парасимпатические нервные волокна иннервируют детрузор; по ним проходит нервный импульс к M_2- и M_3-мускариновым рецепторам посредством ацетилхолина. Вследствие использования препаратов этой группы происходит блокада постсинаптических M_2- и M_3-рецепторов детрузора, что ведет к редукции его сокращений и неконтролируемой активности. Причем у мужчин без доброкачественной простатической обструкции сокращения детрузора снижаются на 50%, а у больных с наличием этого состояния – на 80% [6].

Уродинамические исследования при гиперактивном мочевом пузыре с применением антихолинергиков подтверждают повышение максимальной емкости мочевого пузыря, позднее появление неконтролируемых сокращений детрузора и объективное увеличение мочепузырной комплайентности.

Распространенными препаратами в комплексном лечении симптомов гиперактивного мочевого пузыря являются: дарифенацин, фезотеродин, оксибутинин, пропиверин, солифенацин, толтеродин и троспиум хлорид. Результаты лечения одним из препаратов свидетельствуют, что для снятия СНМП у мужчин и женщин они одинаково эффективны. В то же время при выраженной ОШМП из-за опасности увеличения количества остаточной мочи эти препараты необходимо применять с осторожностью. Их можно назначать в случае, если исследованиями не подтверждается высокая вероятность задержки мочи.

Максимальная эффективность препаратов проявляется в течение менее недели. Эти антихолинергики редуцируют у мужчин с ДПС частоту мочеиспусканий на 20%, никтурию на 30%, неотложные позывы на 80-100%. При этом общее количество баллов по IPSS уменьшается на 40%. Чем меньше объем простаты, тем вероятнее и результативнее применение антихолинергиков. При этом могут наблюдаться осложнения: сухость во рту и носоглотке, обстипация, симптомы назофарингита, снижение зрения и расстройства аккомодации. Вид и частота осложнений при использовании отдельных антихолинергиков отличаются незначительно. Частота задержки мочи коррелирует с таковой в группе плацебо.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

Большинство исследований, в которых оценивали сексуальную жизнь пожилых мужчин, доказывает, что от 80 до 90% пациентов считают сохранение способности к осуществлению полового акта важнейшим критерием их жизненной удовлетворенности. Сексуальное удовольствие коррелирует с общим состоянием здоровья и в первую очередь определяется имеющимися СНМП. В одном из исследований с участием 80 774 мужчин в возрасте старше 45 лет частота СНМП составила 5‰ на 1000 лиц в год [6]. В другом сообщении отмечается наличие СНМП у 15-20% мужчин старше 60 лет, страдающих АПЖ [7]. Подтверждают зависимость частоты эректильной дисфункции от выраженности СНМП и ряд других исследований [8].

Большинство мультинациональных оценок мужчин в возрасте 50-80 лет показывает, что наличие СНМП тяжелой выраженности сопровождается высокой частотой расстройств эрекции и эякуляции, лишая пациента сексуального удовольствия. Поэтому в комплекс лечения мужских СНМП целесообразно включать ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа – виагру, левитру, сиалис и др.

Фитопрепараты

В последние годы в лечении многих заболеваний наметилась тенденция активного применения лекарственных средств растительного происхождения вместо синтетических субстанций. Не составляют исключения и заболевания предстательной железы.

Оказываемый лечебный эффект растительных препаратов осуществляется за счет содержащихся в них веществ, однако точный механизм их действия остается малопонятным. Многими исследованиями доказано, что оказываемые противовоспалительное, антиандрогенное и эстрогенное действия возможны за счет фитостерола, β-ситостерола, жирных кислот и лептина. Подтверждается их ингибирующее воздействие на факторы роста, α-адренорецепторы, 5-α-редуктазу, мускариновые и ваниллоидные рецепторы.

Экстракты из растений применяются как по отдельности (монопрепараты), так и комбинированно (комбинированные препараты).

Наиболее часто используемыми фитопрепаратами являются:

- тыквенные семена;
- липидостерольный экстракт африканской пальмы;

- экстракты плодов американской карликовой пальмы (Serenoa repens [SrE]).

Так, экстракты SrE широкодоступны, и их использование во всем мире возрастает [9].

Среди многочисленных препаратов растительного происхождения в Украине зарегистрированы и широко используются только два производных SrE – пермиксон и простамол уно.

Одним из наиболее привлекательных свойств препаратов группы SrE является их достаточно быстрое действие. Так, спустя месяц от начала приема простамола уно по 320 мг или соответственно пермиксона отмечается отчетливое снижение выраженности симптоматики. Более того, по мере увеличения продолжительности приема эффект лечения прогрессивно повышается. Симптоматически прием этих препаратов (в отдельности) не уступает по результативности и устойчивости иным медикаментозным методам лечения АПЖ.

Препараты, синтезированные на основе SrE (имеется более 100 вариантов), обладают способностью угнетать активность 5-α-редуктазы и ароматазы и, как следствие, снижать уровень ДГТ с эффектом ингибирования роста простатических тканей. Не вызывает сомнений двойной механизм действия как простамола уно, так и пермиксона. Во-первых, отчетливо выражено свойство противовоспалительного действия, а соответственно – и противоотечного, путем ингибирования медиаторов воспаления. Во-вторых, применение препаратов SrE ведет к последовательному усилению эффекта за счет антипролиферативных свойств посредством ингибирования ароматазы и 5-α-редуктаз обоих типов [10].

Ряд других субстанций (простафинк форте, харзол, азупростат, цернилтон, базотоп-уно, простагутт форте) обладают аналогичными лечебными свойствами, но они в Украине не зарегистрированы. Примечательно то, что эти фитопрепараты редуцируют СНМП незначительно, но вместе с тем отчетливо. Их действие сводится к повышению скорости потока и понижению вероятности задержки мочи.

Следует отметить, что в последнее время в медицинской литературе появились публикации касательно некоторых препаратов, обладающих рядом дополнительных лечебных эффектов, используемых при данной патологии. На наш взгляд, для подтверждения этого необходимо проведение рандомизированных клинических исследований.

Положительное воздействие производных SrE имеет двоякую направленность – на ткани самой предстательной железы и детрузор мочевого пузыря. Взаимодействие между клетками простаты и SrE опосредовано сложными биологическими механизмами и проявляется антиандрогенным, противовоспалительным и проапоптотическим эффектами (рис. 3).

Частота побочных эффектов при использовании фармпрепаратов не превышает таковой в сравнении с плацебо. Тошнота, диарея, головная боль и эректильная дисфункция являются типичными и обратимыми.

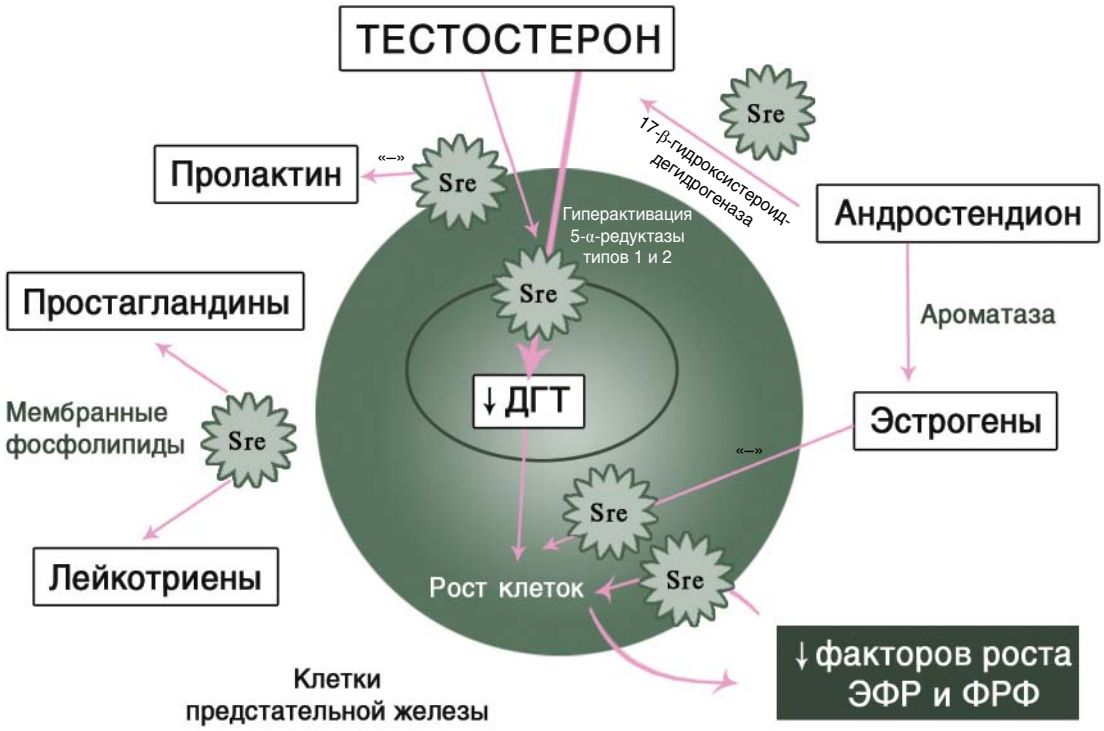


Рис. 3. Схематическая диаграмма, демонстрирующая отдельные мишени экстракта SrE на уровне клетки простаты (Habib F.K., 2009). ЭФР – эпидермальный фактор роста; ФРФ – фактор роста фибробластов

Обсуждение

В современных условиях использование α_1-АБ в сочетании с ингибиторами 5-α-редуктазы недостаточно для полноценного лечения АПЖ с ее многочисленными симптомами. В комплекс терапии необходимо включать антимускариновые препараты и средства, восстанавливающие эректильную функцию.

Фармакологическое лечение ДПС является принципиально оптимальным для тех больных, у которых отсутствуют абсолютные показания к операции либо имеет место выраженное увеличение АПЖ, а также у пациентов, жалующихся на СНМП, оказывающие влияние на отчетливое снижение качества жизни.

При комбинированной терапии α-АБ с ингибиторами 5-α-редуктазы или антихолинергиками повышается результативность лечения СНМП и снижается риск прогрессии роста АПЖ. Разумеется, при этом не только усиливается благоприятное воздействие препаратов, но также может повышаться частота побочных эффектов, а главное – стоимость. Именно поэтому необходимо взвешивать пользу/риск, обсуждая возможность проведения медикаментозной терапии.

Фармакокинетическое единство и дозировки должны соответствовать параметрам отдельных субстанций. Примечательно то, что комбинированная терапия в течение года применения доказывает заметные преимущества относительно снижения выраженности СНМП и риска прогрессии в сравнении с использованием только одних α-АБ.

На протяжении 6-месячного приема α-АБ у изначально симптоматических больных отмечается только симптоматическая польза. При более длительном применении (в течение 2 или 5 лет) эффективность относительно улучшений СНМП и снижения риска прогрессии значительно выше, чем при назначении монотерапии одной из этих субстанций. Виды осложнений, обусловленные комбинированной терапией, соответствуют таковым, возникающим при использовании монотерапии, но в сумме могут превышать отдельные виды.

При применении α-АБ и антихолинергиков фармакологическое снижение восприимчивости обоих рецепторов в нижнем мочевом тракте обеспечивает преимущество обеих групп субстанций для уменьшения выраженности СНМП.

Мужчины, у которых детрузорная гиперактивность рассматривается как причина СНМП, нуждаются в комбинированной терапии. Следует отметить, что при ней такие осложнения, как сухость во рту, головная боль и эякуляторные нарушения, возникают чаще, чем при лечении отдельными группами препаратов. Больных необходимо информировать о возможности появления остаточной мочи.

Проводя уродинамическое исследование, необходимо брать во внимание степень обструкции, скорость потока мочи, наличие остаточной мочи, объем предстательной железы, а также аденомассоциированную симптоматику как наиболее важные критерии.

В подходе к использованию медикаментозного лечения больных АПЖ следует руководствоваться строгими критериями. При малой и/или умеренной выраженности симптомов показано использование фитопрепаратов. Свойством быстрого действия, эффективной редукций СНМП и хорошей переносимостью обладают α-АБ, в связи с чем являются препаратами выбора для первой линии лечения. Они отчетливо редуцируют СНМП и ирритативные симптомы мочевого пузыря, в то время как комбинация α-АБ и антихолинергиков приводит к дальнейшей редукции симптомов или возможной задержке мочи и операции по удалению аденомы. Комбинация α-АБ и ингибиторов 5-α-редуктазы эффективнее редуцирует СНМП и прогрессию болезни, чем использование этих субстанций по отдельности.

Литература

1. Berry S.J., Coffey D.S., Walsh P.C., Ewing L.L. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J.Urol., 1984; 132: 474-479
2. Oelke M., Kuczyk M.A., Herrmann T.R. Medikamentose Therapie der benignen Prostatahyperplasie. Urologe, 2009; 48: 1365-1377.
3. Hald T., Urodinamics in benign prostatic hyperplasia. A survey. Prostate, 1989;Supp., 2: 269-77
4. Переверзев А.С., Козлюк В.А. Симптомы нижних мочевых путей. Харьков, «Факт», 2009.
5. Oelke M., Hofner K., Berges R.R., Jonas U. Medicamentose Therapie des benignen prostatasyndroms mit α1-Rezeptozblokern. Urologe A., 2002; 41: 425-44.
6. Oelke M., Baard J., Wijkstra H. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. Eur.Urol., 2008; 54: 419-426
7. Vernamme K.M., Dieleman J.P., Bleumink G.S. Triumph Pan European Expert. Eur.Urol., 2002; 42: 324-8
8. Thorpe A., Neal D. Benign prostatic hyperplasia. Lancet, 2003; 361: 1359-67
9. Nehra A. Selectivity therapy for maintaining sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia. B.J.U. Int., 2005; 196: 237-243
10. Habib F.K. Serenoa repens; the scientific basis for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur.Urol., 2009; Suppl.8: 887-893
11. Fong Y., Milani S., Djavan B. Role of phytotherapy in men with lower urinary tract symptoms. Curr.Opin. Urol., 2005; 15: 45-48.

Локализованный рак предстательной железы*

Patrick C. Walsh, доктор медицины, профессор Института урологии им. Д.Б. Брэди
Theodore L. DeWeese, доктор медицины, профессор, заведующий отделом радиационной онкологии и молекулярной радиологии
Mario A. Eisenberger, доктор медицины, профессор
Медицинский институт им. Джона Хопкинса, Балтимор, США

Примерно каждому шестому мужчине в США диагностируют рак предстательной железы (РПЖ), средний возраст пациентов составляет 68 лет. Это верхний возрастной показатель для рака любой локализации. Из каждых 34 пациентов от этого заболевания умирает один [1]. У представителей негроидной расы риск развития РПЖ на 40% выше и уровень смертности в два раза выше в сравнении с белыми мужчинами. За период 1999-2003 гг. показатель смертности от РПЖ ежегодно снижался на 4%, что, вероятнее всего, связано с ранней диагностиой и своевременным проведением качественной местной и системной терапии.

Высокоэффективным методом диагностики РПЖ является определение уровня простатоспецифического антигена (ПСА). Результативность использования данного метода подтверждена успешностью его использования на протяжении более чем 10 лет [2]. Так, в 1982 г., когда этот метод диагностики еще не применяли, отдаленные метастазы выявляли у трети пациентов с РПЖ, а в настоящее время этот показатель уменьшился до 5%. Поскольку у 30-50% пациентов с диагнозом РПЖ заболевание не угрожает их жизни, при определении тактики лечения необходимо обязательно учитывать стадию заболевания, потенциальные риски, связанные с течением заболевания, наличие сопутствующих патологий, прогнозируемое качество жизни после окончания лечения, эффективность и основные побочные эффекты различных режимов терапии. При этом проинформированный в достаточной мере пациент должен учавствовать в принятии решений относительно лечения [3].

Диагностика

Первоначально следует оценить объем опухоли и предположительную продолжительность жизни больного. На рисунке 1 представлены четыре гистологических образца, коррелирующих с патоморфологическими стадиями заболевания, степенью злокачественности по шкале Глисона, уровнем ПСА, клинической стадией РПЖ. При анализе выживаемости больных Глисон обнаружил, что в случаях, когда опухоль в разных участках имела разное строение, уровень смертности оказывался средним между двух ожидаемых значений. Поэтому он предложил использовать в качестве прогностического признака число, представляющее собой сумму чисел, соответствующих главным и вторичным гистологическим признакам . Этот показатель был назван в честь самого клинициста суммой Глисона. Выражение этой суммы может колебаться от 2 (1 + 1) до 10 (5 + 5) баллов. Одинаковые цифры суммируются, когда опухоль имеет однотипную характеристику по дифференцировке в разных участках. Показатели Глисона ранжируются на пять шкал злокачественности: первая шкала – показатель низкодифференцированной карциномы, пятая – высокодифференцированной. Сумма Глисона – это чрезвычайно точный прогностический признак, и особо значимым является показатель от 7 и более баллов.

На панели А рисунка 1 изображены хорошо сформированные железы опухоли (сумма баллов Глисона равна 6 или 3 + 3); на панели В – первичные хорошо сформированные железы слева и плохо сформированные, расплывчатые железы справа (сумма баллов Глисона составляет 7 или 3 + 4); на панели С – первичные плохо сформированные, расплывчатые железы с небольшим количеством хорошо сформированных желез по центру (сумма бллов Глисона равна 7 или 4 + 3); на панели D – решетчатые железы, имеющие только плохо сформированный просвет (сумма Глисона составляет 8 или 4 + 4).

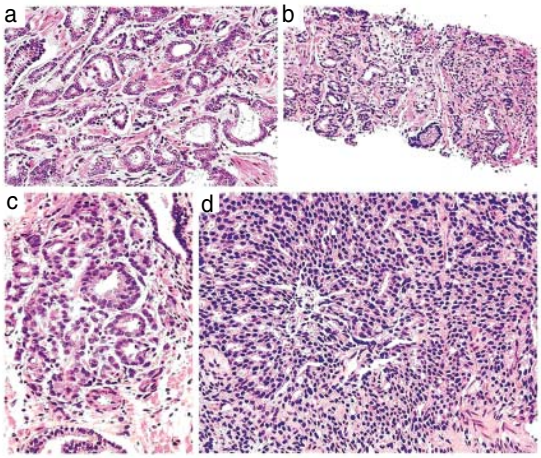


Рис. 1. Гистологические образцы РПЖ (Epstein J., 2006)

* С полной версией можно ознакомиться: New England Journal of Medicine; December 27, 2007; Number 26, Volume 357: 2696-2705.

Опухоль, выявленная в ходе радикальной простатэктомии, может быть отнесена к одной из четырех групп: опухоль, ограниченная простатой; экстракапсулярное распространение РПЖ; инвазия в семенные пузырьки; метастазы в лимфатические узлы. С номограммами, по которым можно определить возможность распространения опухолевого процесса за пределы простаты на основании определяемого уровня ПСА, суммы Глисона и стадии РПЖ, а также возможность рецидива заболевания в течение последующих 10 лет после оперативного лечения, можно ознакомиться на сайте http://content.nejm.org/cgi/content/full/357/26/2696/DC1 [4-6, 12].

Ни один из способов визуализации не позволяет точно определить объем опухоли и ее распространение внутри простаты или вне железы. В руководстве National Comprehensive Cancer Network (NCCN) рекомендуется выполнять визуализацию только определенным группам лиц (табл. 1) [14].

Как уже упоминалось выше, средний возраст пациентов с РПЖ составляет 68 лет, а средняя продолжительность жизни у больных РПЖ с метастазами – 80 лет. С тех пор как определение уровня ПСА стали использовать для диагностики РПЖ, 65-летние белокожие пациенты получили шанс на увеличение продолжительности жизни в среднем на 16,3 года, чернокожие – на 14,5 лет. При этом определение продолжительности жизни пациентов с РПЖ является ключевым моментом в выборе способа терапии.

В руководстве NCCN рекомендуется использовать специальные таблицы для определения ожидаемой продолжительности жизни больных (http://www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html), а также выполнять расчет прогнозируемого значения, добавляя 50% для пациентов с высоким уровнем здоровья и вычитая 50% для лиц со слабым здоровьем [14].

Лечение

Если у мужчины обнаружен локализованный РПЖ без инвазии опухолью семенных пузырьков, регионарных лимфоузлов или близлежащих органов, ему может быть рекомендовано три способа тактики лечения: наблюдение до момента появления клинических симптомов, лучевая терапия (ЛТ) и хирургическое лечение. Сегодня не существует рандомизированных испытаний, в которых бы сравнивали эффективность всех этих способов. Имеется всего лишь одно популяционное рандомизированное скандинавское исследование эффективности радикальной простатэктомии [15]. В него вошли больные с РПЖ, диагностированным на основе симптомов заболевания (т.е. без скрининга ПСА), которые были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты по отношению к которым применялась выжидательная тактика, суть которой состояла в целенаправленном выявлении ранних признаков прогрессирования рака для последующего врачебного вмешательства; во второй группе находились пациенты, которым была выполнена операция.

В ходе 10-летнего наблюдения выяснилось, что по сравнению с выжидательной тактикой при хирургическом вмешательстве снижалась частота выявления отдаленных метастазов (15,2% в группе прооперированных больных и 25,4% в группе пациентов «выжидательной тактики»), уровень смертности от РПЖ (9,6 против 14,9%), а также был выявлен более низкий уровень смертности от других причин (27 против 32%) [15]. Однако средняя продолжительность жизни в целом была выше только у пациентов моложе 65 лет. Уровень смертности от РПЖ у этой категории пациентов снизился на 11% по сравнению с его понижением на 0,3% у мужчин старше 65 лет. Результаты данного испытания позволяют сделать вывод, что свыше 300 мужчин с РПЖ в возрасте до 65 лет, вошедших в исследование, нуждались в хирургическом лечении РПЖ с целью уменьшения смертности от рака в последующие 10 лет. У пациентов более старшего возраста с низким риском развития заболевания оптимальной тактикой являлся тщательный мониторинг с дальнейшим лечением при выявлении заболевания.

Выжидательная тактика

Выжидательная тактика ведения больных РПЖ (активное наблюдение) подходит пациентам, у которых ожидаемая продолжительность жизни составляет менее 10 лет, а также здоровым мужчинам в возрасте старше 65 лет с низкими показателями риска (т.е. если сумма баллов Глисона меньше 7, опухоль занимает менее 50% простаты, плотность ПСА < 0,15 нг/мл или свободный ПСА > 15%) [16]. Существует ряд консервативных способов ведения пациентов с прогрессирующим РПЖ при прогнозировании короткой ожидаемой продолжительностью жизни. К ним относятся трансуретральная резекция простаты, ЛТ и гормональная терапия. Здоровым мужчинам старше 65 лет с низкими показателями риска можно рекомендовать скрининг ПСА, ректальное пальцевое исследование простаты через каждые 6 мес и регулярное проведение биопсии. Эти виды исследований направлены на выявление прогрессирования заболевания, в тот период, когда опухоль еще считается курабельной. Для мониторинга РПЖ определения только одного ПСА недостаточно, поскольку у 25% пациентов с прогрессирующей опухолью наблюдается либо незначительное повышение уровня этого антигена, либо же его показатели вообще находятся в перделах нормы [17].

Несмотря на то что не проводились рандомизированные исследования по выявлению безопасности и эффективности такой тактики, многообещающие результаты были получены в двух клинических испытаниях. В первом исследовании 229 больных РПЖ были распределены на две группы. Первая группа состояла из мужчин младше 70 лет с уровнем ПСА < 10 нг/мл и суммой баллов Глисона < 7, а вторая – из пациентов старше 70 лет с уровнем ПСА < 15 нг/мл и суммой баллов Глисона ≤ 7 (3 + 4). Процедура наблюдения за обеими группами включала измерение ПСА и периодическую биопсию через каждые 64 мес. У 34% всех испытуемых были выявлены признаки прогрессирования заболевания, однако в итоге после 8 лет наблюдения только 0,8% больных умерли от рака [18]. В другом исследовании, включавшем 320 участников, выжидательная

Таблица 1. Показатели, определяемые при РПЖ

Показатель	Описание
Сумма Глисона	Оценка степени дифференцировки опухоли на основании 5 гистологических признаков (Epstein J. et al., 2006); степень злокачественности опухоли повышается вместе с суммой баллов Глисона (например 3 + 4 балла являются признаком менее злокачественной опухоли, чем 4 + 4)
ПСА*	ПСА является простатоспецифическим антигеном, но не канцер-специфическим. Для выявления начала заболевания следует измерять уровень плотности ПСА, свободный ПСА, скорость прироста ПСА (Freedland S., Partin A., 2006) Плотность ПСА у мужчин без РПЖ < 0,1 Свободный ПСА повышается на ранних этапах заболевания, его уровень < 15% предполагает наличие клинических проявлений начальной или более поздней стадий РПЖ Скорость прироста ПСА измеряется в нг/мл/год; скорость ПСА > 2 нг/мл/год свидетельствует о повышенном риске смерти от РПЖ (D'Amico A. et al., 2004)
Клинические стадии**	
T_1	Опухоль не пальпируется
T_{1a}	Опухоль выявлена при трансуретральной резекции предстательной железы, занимает ≤ 5% резецированной ткани
T_{1b}	Опухоль обнаружена при трансуретральной резекции предстательной железы, занимает > 5% резецированной ткани
T_{1c}	Опухоль выявлена при биопсии
T_2	Опухоль пальпируется, ограничена предстательной железой
T_{2a}	Опухоль занимает ≤ 50% одной доли простаты
T_{2b}	Опухоль занимает > 50% одной доли
T_{2c}	Опухоль локализуется в обеих долях
T_3	Опухоль пальпируется и прорастает за пределы предстательной железы
T_{3a}	Монолатеральное экстракапсулярное распространение опухоли
T_{3b}	Билатеральное экстракапсулярное распространение
T_{3c}	Инвазия семенных пузырьков
T_4	Опухоль пальпируется, фиксирована или прорастает в соседние органы
Визуализация Сканирование костей КТ или МРТ таза	 Показано пациентам со стадиями T_1 или T_2 (ПСА > 20 нг/мл или сумма баллов Глисона > 7), при T_3 и T_4, а также лицам, жалующимся на боль в костях Рекомендуеться пациентам со стадиями T_1 или T_2, если по номограммам вероятность метастазов в лимфоузлы составляет > 20%, а также больным со стадиями T_3 и T_4.
Ожидаемая продолжительность жизни	Определяется согласно номограммам (www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html)

* Уровень сывороточного ПСА коррелирует с объемом опухоли, за исключением некоторых случаев. Поскольку низкодифференцированные опухоли продуцируют меньше ПСА, у ряда пациентов с диагностированным РПЖ уровень ПСА низкий, и наоборот – у мужчин с высокой концентрацией антигена (иногда > 100 нг/мл) опухоль может не выходить за пределы простаты и быть курабельной.

** У большинства больных со стадией T_1 РПЖ является курабельным. Однако у лиц с уровнем ПСА > 10 нг/мл или суммой баллов Глисона ≥ 7 прогноз более плохой. Клинические стадии, при которых опухоль пальпируется (T_2, T_3), свидетельствуют о благоприятном прогнозе, т.е. о локальном опухолевом процессе.

тактика наблюдения проводилась в течение 1995-2005 гг. У 98 больных было выполнено хирургическое вмешательство в связи с прогрессированием заболевания или по настоянию пациента спустя 26,5 мес наблюдения [19]. В результате не было получено доказательств, свидетельствующих о преимуществах отсроченного хирургического вмешательства перед безотлагательным. Однако такой вывод нуждается в подтверждении дальнейшими наблюдениями.

Консервативная терапия не рекомендуется мужчинам младше 65 лет. Это объясняется тем, что если на момент установления диагноза опухоль будет недооценена (что случается приблизительно в 25% случаев при использовании современных диагностических критериев), уровень смертности у таких пациентов станет наиболее высоким [16, 20].

Лучевая терапия

Одним из способов лечения локализованного РПЖ является ЛТ. Раньше ЛТ была недостаточно эффективной, так как во избежание высокого риска побочных эффектов использовали низкие дозы радиации. Поэтому частота рецидивов опухоли была достаточно высокой [21]. Сегодня ЛТ не имеет этих недостатков, поскольку применяется техника конформного дистанционного облучения, позволяющая в трех проекциях выбрать наиболее рациональные условия лучевого воздействия с минимальным влиянием на окружающие ткани. При этом трехмерная визуализация позволяет определить локализацию простаты и сфокусировать лучи соответственно контуру железы. Также может применяться брахитерапия, когда непосредственно в простату имплантируются гранулы с радиоактивным йодом-125 или палладием-103. В проспективном исследовании выявлено, что высокие дозы облучения могут быть более безопасными при использовании конформных техник, чем неконформных [22, 23]. Данный способ лечения отличается неинвазивностью или минимальной инвазивностью. По сравнению с радикальной простатэктомией ЛТ реже вызывает такое осложнение, как недержание мочи [24]. Кроме того, ЛТ может проводиться у мужчин с РПЖ без метастазов разной степени тяжести, в т.ч. и у лиц с высоким риском распространения опухоли вне простаты.

В настоящее время не проводятся контролируемые рандомизированные исследования, в которых бы сравнивали эффективность ЛТ и хирургических способов лечения. Однако данные наблюдения позволяют предположить, что длительный контроль заболевания, достигнутый с помощью ЛТ, сходен с таковым после радикальной простатэктомии [25, 26]. Выполненные два проспективных исследования показали, что высокие дозы излучения, полученные с помощью конформной техники, безопасны и связаны с повышением уровня выживаемости без повышения концентрации ПСА [22, 26]. ЛТ с применением высоких доз радиоактивного вещества при использовании конформных техник у 1,5-18% пациентов может вызывать осложнения в виде ректальных кровотечений, требующих переливания крови, эндоскопического или оперативного вмешательства; у 40-60% пациентов применение ЛТ может индуцировать импотенцию [23, 26, 27].

Наиболее часто используемые техники ЛТ – интенсивно-модулированная радиотерапия и визуально контролируемая ЛТ (рис. 2). Преимущества этих техник заключаются в усовершенствованной фокусировке лучей в области пораженного органа и применения КТ-сканирования, что позволяет точно контролиро-

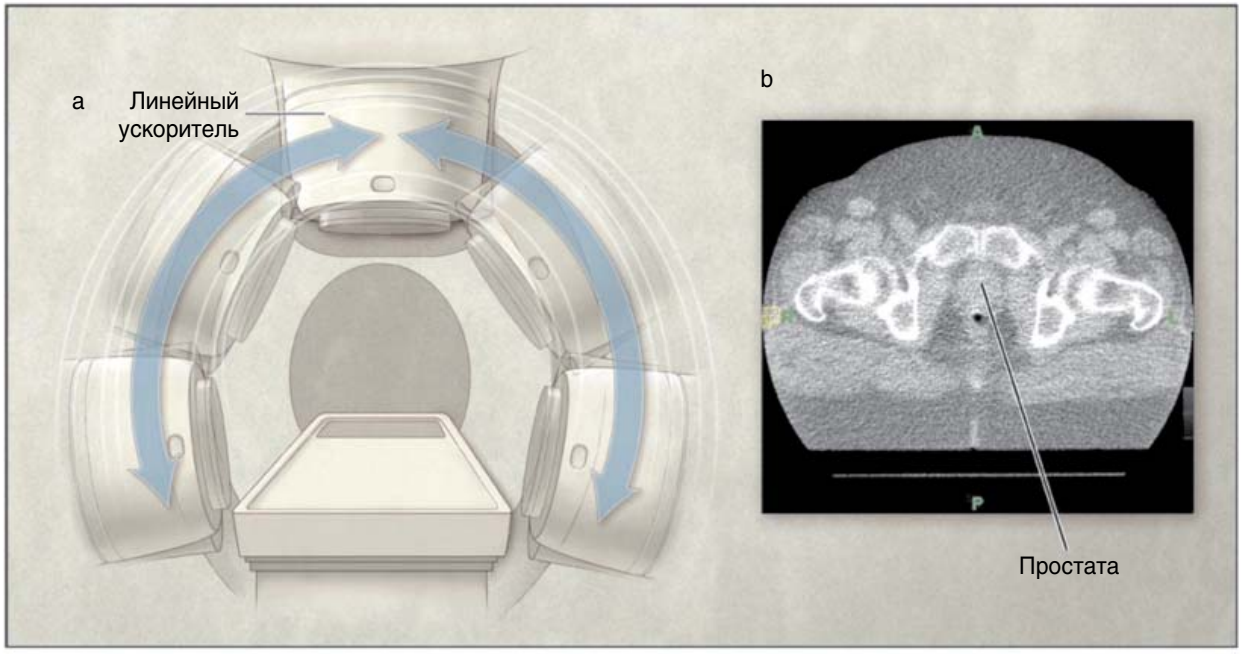


Рис. 2. Визуально-контролируемая ЛТ

a – стрелками обозначена ротация генератора излучения, использующего радиографию для создания трехмерного изображения.
b – КТ-снимок простаты и окружающих тканей, необходимый для проверки правильности фокусировки на простате.

вать дозу радиации, которая доставляется прямо в место локализации опухоли и дает возможность свести к минимуму облучение окружающих тканей (в первую очередь, прямой кишки). Однако применение такой техники ЛТ требует соответствующего оборудования и наличия в штате опытного медперсонала.

Оперативное лечение

Радикальная простатэктомия заключается в полном удалении простаты и семенных пузырьков вместе с окружающими тканями. Часто эт операцию дополняют проведением двустороннего удаления регионарных лимфоузлов (таза). Преимущество этого метода операции состоит в том, что она является оптимальным методом лечения опухоли, который дает возможность ограничиться только удалением рпедстательной железы (в отличии от тотальной операции с резекцией простаты). Радикальная чрезлонная и промежностная простатэктомия поводится открытым способом или лапароскопически, иногда с применением робот-ассистируемых методик. По сравнению с другими методами лапароскопическая простатэктомия связана с меньшей кровопотерей в течение операции. Однако это не приводит к снижению потребности в гемотрансфузии и не понижает степень выраженность послеоперационнооого болевого синдрома [28]. Кроме того, существует расхожее мнение, что при использовании лапароскопической техники сложнее определить границы резекции, особенно если опухоль не выходит за пределы железы [29].

В то же время, по данным некоторых исследований, после проведения более 7000 операций с применением открытого способа только у 1,8% пациентов наблюдались погрешности в определении границ резекции [30]. Наиболее часто используемая техника радикальной простатэктомии изображена на рисунке 3. При проведении такой операции осуществляют тщательный контроль за кровотечением из дорсального венозного комплекса и предупреждение повреждения кавернозных нервов [31].

Данные наблюдений свидетельствуют, что в отличии от хирургических методик, применяемых ранее, представленный способ простатэктомии характеризуется меньшей кровопотерей. При этом 30-дневная выживаемость после такой операции в 10 раз ниже и составляет 0,2-0,4%. При использовании методик, позволяющих сохранить кавернозные нервы, значительно снижается частота двух наиболее распространенных послеоперационных осложнений – инконтиненции мочи (3%) и импотенции (30%) [32, 33]. Однако результаты других исследований, проведенных в США, являются менее обнадеживающим. Согласно этим данным, частота недержания мочи после радикальной простатэктомии составляет 74%, импотенции – свыше 90% случаев [34, 35].

Именно поэтому пациенты, решившиеся на операцию, должны проконсультироваться у компетентного в этой области хирурга с целью выяснения оптимальной тактики лечения РПЖ и минимизации риска потенциальных осложнений от выбранного метода терапии [36].

По сравнению с длительностью послеоперационного контроля за больными, прооперированными по поводу РПЖ , контроль за пациентами после проведения

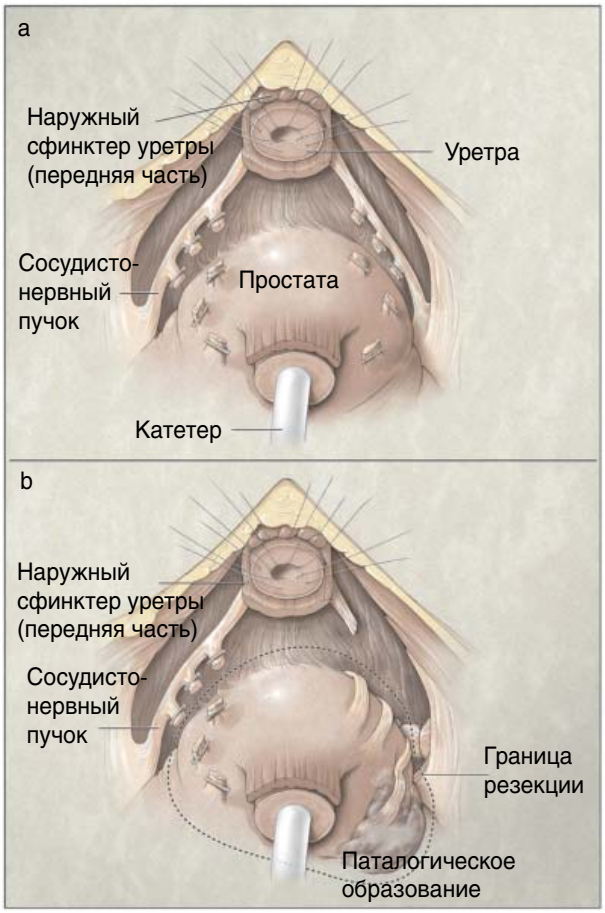


Рис. 3. Техника радикальной простатэктомии

a – хирургическая техника сохранения нервов (ветви сосудисто-нервного пучка простаты лигируются и разделяются).
b – хирургическая техника односторонней широкой резекции сосудисто-нервного пучка справа.

ЛТ обычно является более продолжительным и дает возможность оценить такой критерий эффективности лечения как увеличение продолжительности жизни. Из-за недоступности данных об отсроченной смертности в качестве биомаркера рецидива опухоли часто используется показатель ПСА или свободного ПСА. Несмотря на то что уровень ПСА > 0,2 нг/мл – индикатор возникновения рецидива РПЖ после выполнения операции, это является неспецифическим показателем. Так, в последних исследованиях выявлено, что уровень ПСА не связан с возникновением метастазов или смертностью от рака спустя 25 лет после операции [37]. После проведения ЛТ необходим постоянный мониторинг для своевременного выявления рецидива РПЖ. При этом учитывают различные показатели, свидетельствующие о рецидиве опухоли. Необходимо помнить, что по прошествии определенного периода времени после проведения ЛТ уровень ПСА обычно на 2 нг/мг выше, чем сразу после облучения [38]. Однако эти признаки нельзя считать достоверными, т.к. показатели после проведения операции или ЛТ не могут интерпретироваться одинаково.

Проведенные рандомизированные исследования пациентов, которым диагноз РПЖ был поставлен

Таблица 2. Рекомендации AUA по ведению пациентов с локализованным РПЖ

Риск	Тактика	Рекомендации
Низкий (ПСА ≤ 10 нг/мл, сумма баллов Глисона < 7, клиническая стадия T_{1c} или T_{2a})	Активное наблюдение, брахитерапия, дистанционная ЛТ, радикальная простатэктомия	Выбор тактики терапии должен основываться на состоянии здоровья пациента, с учетом функции мочеполовой системы и кишечника. Каждый вид терапии может улучшать, ухудшать или не влиять на эти функции. Ни один из способов лечения не является более предпочтительным Проинформировать пациента о том, что согласно рандомизированным исследованиям высокие дозы облучения снижают риск рецидива РПЖ: а хирургическое лечение увеличивает выживаемость и снижает риск рецидива РПЖ и смертности от него по сравнению с выжидательной тактикой Определить цели второй линии терапии или паллиативного лечения в период активного наблюдения
Средний (ПСА составляет 10-20 нг/мл или сумма баллов Глисона равна 7, или клиническая стадия T_{2b})	Активное наблюдение, брахитерапия, дистанционная ЛТ, радикальная простатэктомия	Выбор тактики терапии должен основываться на состоянии здоровья пациента с учетом функций мочеполовой системы и кишечника Необходимо сообщить пациенту о том, что в одном рандомизированном исследовании выявлено, что неоадъювантная и параллельно проводимая гормональная терапия длительностью 6 мес повышает выживаемость больных, получающих обычные дозы ЛТ; в другом рандомизированном исследовании установлено, что радикальная простатэктомия повышает выживаемость, снижает риск рецидива РПЖ и уровень смертности от него Двумя рандомизированными испытаниями доказано, что высокие дозы радиации могут снижать риск рецидива рака Определить цели второй линии терапии или паллиативного лечения в период активного наблюдения
Высокий (ПСА > 20 нг/мл или сумма баллов Глисона равна 8-12, или клиническая стадия T_{2c})	Активное наблюдение, брахитерапия, дистанционная ЛТ, радикальная простатэктомия. Вероятность рецидива РПЖ высокая при всех вышеперечисленных способах лечения	Уведомить пациента о том, что согласно одному рандомизированному исследованию радикальная простатэктомия по сравнению с активным наблюдением увеличивает выживаемость пациентов, снижает риск рецидива и смертности от РПЖ. В другом рандомизированном испытании выявлено, что применение адъювантной и параллельной гормонотерапии увеличивает продолжительность жизни пациентов, получающих ЛТ

на основании скрининга уровня ПСА, доказали, что определить наиболее оптимальный способ лечения таким образом невозможно.

В настоящее время в Великобритании проводятся три крупных рандомизированых исследования для определения эффективности проведения скрининга и лечения РПЖ в снижении смертности от рака: Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) [39], European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) [40] и Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) [41].

Для лечения локализованного РПЖ в настоящее время предложено использование минимально инвазивных способов – криотерапия (замораживание простаты аргоном через иглы 17G), высокочастотный ультразвук (ультразвуковой зонд, расположенный в прямой кишке, генерирует сфокусированые ультразвуковые волны которые нагревают предстательную железу). Однако данных, свидетельствующих о том, что эти методы являются равноценной альтернативой оперативному лечению или проведению ЛТ при локализованном РПЖ, недостаточно [43].

Также не до конца выяснен вопрос, касающийся эффективности проведения адъювантной системная терапия (химио-, гормонотерапия), начатой сразу же после первичного лечения у пациентов с высоким риском рецидива заболевания согласно показателям номограмм или у пациентов, у которых при патгистологическом исследовании, проведенном после радикальной простатэктомии, обнаружены признаки опухоли.

Рекомендации

Американской ассоциацией урологов (American Urological Association, AUA) разработано руководство по ведению пациентов с локализованным РПЖ [35]. Эти рекомендации основаны на данных первичных наблюдений, полученные данные нуждаются в подтверждении с помощью проведения рандомизированных контролируемых исследованиях (табл. 2).

Следует отметить, что положительные эффекты от ЛТ и хирургического лечения должны превышать их потенциальные неблагоприятные и побочные эффекты.

Гормональна терапія раку* передміхурової залози

A. Heidenreich, M. Bolla, S. Joniau та ін.
Європейська асоціація урологів

Рак передміхурової залози (РПЗ) є однією з найбільш поширених форм злоякісних пухлин у чоловіків. До вашої уваги пропонуються сучасні підходи до гормонального лікування цієї патології як фрагмент загального керівництва «Рак простати» (2009), розробленого спеціалістами Європейської асоціації урологів.

Початок ери такої терапії припадає на 40-ві роки минулого сторіччя. Так, Huggins та Hodges ще 1941 р. у своїх дослідженнях оцінили ефективність дії хірургічної кастрації та терапії естрогенами на прогресію метастатичного процесу при РПЗ, вперше встановивши залежність кількості ракових клітин від концентрації андрогенів у крові [1, 2].

Андроген-супресивна терапія вже з перших досліджень стала основним методом лікування РПЗ. Проте останнім часом набуло популярності застосування гормональної терапії у молодих чоловіків як у складі мультимодальної терапії, так і в складі монотерапії на різних стадіях захворювання (без метастазування) або при рецидиві захворювання, що виник після радикального лікування [3].

Основи гормонального обміну

Стимуляція росту, функціонування та проліферація клітин простати фізіологічно залежать від андрогенів. Невід'ємною складовою, що впливає на ріст та розвиток ракових клітин є тестостерон, незважаючи на те, що він не є туморогенним [4]. Яєчки – це основний орган, що продукує андрогени, однак близько 5-10% андрогенів (андростендіон, дегідроепіандростерон та дегідроепіандростерону сульфат) синтезуються наднирниками.

Секреція тестостерону регулюється гіпоталамо-гіпофізарно-гонадною системою. Гіпоталамічний гонадотропін-рилізинг гормон (ГнРГ) стимулює клітини переднього відділу гіпофіза, що в свою чергу сприяє вивільненню лютеїнізуючого (ЛГ) та фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів. ЛГ стимулює клітини Лейдіга яєчок до синтезу тестостерону.

Під впливом 5-α-редуктази в клітинах простати тестостерон перетворюється в 5-β-дегідротестостерон (ДГТ), який за хімічними властивостями в 10 разів сильніший за свого попередника [5]. Тестостерон, що циркулює в периферичній крові, під впливом ароматаз конвертується в естрогени, які разом із циркулюючими андрогенами сприяють зворотній регуляції виділення ЛГ.

Під впливом андрогенної депривації у клітинах простати, а також у клітинах пухлини розпочинаються процеси апоптозу. Таким чином, будь-яке лікування, яке приводить до супресії андрогенної активності, належить до андрогенної депривaційної терапії (АДТ).

Типи гормональної терапії

Андрогенної депривації можна досягти або зниженням секреції тестикулярних андрогенів шляхом хірургічної чи медикаментозної кастрації, або інгібіцією дії андрогенів блокадою андрогенних рецепторів антиандрогенами.

Також ці механізми можна використовувати комбіновано, аби досягти максимальної (повної чи тотальної) андрогенної блокади (МАБ).

Тестостерон-знижувальна терапія (кастрація)

Білатеральна орхіектомія

Хірургічна кастрація все ще вважається «золотим стандартом» при проведенні АДТ, а всі інші види лікування є її модифікаціями. Шляхом видалення яєчок як основного джерела андрогенів досягається гіпогонадний статус хворих, при якому в крові визначається мінімальний рівень тестостерону (відомий як кастраційний рівень тестостерону).

Основний недолік цього методу полягає в наявності негативного психологічного ефекту у певного відсотка чоловіків, які хворіють на РПЗ. Крім того, цей метод лікування має незворотний характер. Останнім часом із появою нових альтернативних методів медикаментозної кастрації частота використання білатеральної орхіектомії дещо зменшилася [7].

Естрогени

Існує декілька механізмів дії естрогенів:

- down-регуляція (зниження) секреції ГнРГ;
- інактивація андрогенів;
- безпосередня супресія функції клітин Лейдіга;
- пряма цитотоксична дія на епітелій простати (лише в експериментах *in vitro*) [9].

Найбільш часто використовується естроген діетилбестрол. У ході проведення перших досліджень [10] тестували оральний діетилбестрол дозою 5 мг/доб. Однак лікування супроводжувалося високим ризиком смертності від серцево-судинних захворювань, у першу чергу пов'язаним із метаболізмом препарату в печінці та формуванням тромбогенних метаболітів. Додаткові дослідження [11] проводилися з використанням більш низьких доз діетилбестролу – 3 мг та 1 мг відповідно. Обидві схеми лікування мали терапевтичний ефект, який можна співставити з білатеральною орхіектомією. Однак ризик виникнення серцево-судинних

* Із повною версією статті можна ознайомитися: http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Prostate_Cancer.pdf

ускладнень залишався на досить високому рівні. Незважаючи на те, що доза препарату в 1 мг не викликала таких ускладнень з боку серцево-судинної системи, як доза в 5 мг, все ж таки ризик ускладнень був вищий, ніж при кастрації. Враховуючи вище наведені чинники, а також появу агоністів ГнРГ (аГнРГ) та антиандрогенів, у даний час діетилбестрол майже не використовують.

Агоністи ГнРГ

У терапії РПЗ аГнРГ пролонгованої дії (гозерелін, бусерелін, лейпрорелін, трипторелін) – найбільш поширені лікарські засоби і застосовуються вони вже понад 15 років [3, 19]. Дані препарати є синтетичними аналогами ГнРГ, який синтезується гіпоталамусом, та зазвичай використовуються у вигляді депо-форм із тривалістю дії 1; 2; 3 чи 6 міс.

Дія аГнРГ грунтується на первинній стимуляції рецепторів гіпофіза та індукованому тимчасовому збільшення виділення ЛГ чи ФСГ, що в свою чергу сприяє підвищенню продукції тестостерону (феномен спалаху). Феномен спалаху розвивається вже на 2-3-й день після першої ін'єкції препаратів аГнРГ і триває до тижня від початку лікування [20]. Тривала стимуляція аГнРГ призводить до феномену down-регуляції ГнРГ-рецепторів пітуїцитів (клітин гіпофіза), що супроводжується зменшенням секреції ЛГ, ФСГ та виділення тестостерону. Концентрація тестостерону досягає кастраційного рівня упродовж 2-4 тиж від початку лікування [21, 22]. Однак дослідженнями встановлено, що у 10% хворих, які отримували лікування аГнРГ, не вдається досягти кастраційного рівня тестостерону в процесі лікування [23], у 15% пацієнтів – якщо пороговим вважати рівень тестостерону < 20 нг/дл.

Необхідно зазначити, що нещодавно проведений метааналіз свідчить про однакову ефективність таких видів АДТ, як монотерапія препаратами ГнРГ, орхіектомія та терапія діетилбестролом [18] (рівень достовірності 1а). Ці результати ставлять під сумнів клінічну значущість градацій порогового рівня тестостерону від 50 до 20 нг/дл. Автори дослідження визнають, що результати метааналізу грунтувалися на даних лише непрямого порівняння і всі препарати, що використовувалися, були однаково ефективними [18] (рівень достовірності 3).

На сучасному етапі розвитку онкоурології призначення аГнРГ є стандартом гормональної терапії РПЗ, оскільки прийом цих препаратів не супроводжується ні фізичним, ні психологічним дискомфортом (як при орхіектомії) та не має такої кардіоваскулярної токсичності, як препарати діетилбестролу. Однак основною проблемою терапії аГнРГ є феномен спалаху у хворих на розповсюджений РПЗ, який може призвести до прогресування хвороби з загостренням таких симптомів, як: біль у кістках, гостра затримка сечовипускання, компресія спинного мозку (у хворих з метостазами у хребті), а також винекненням ускладнень з боку серцево-судинної системи як наслідок активації процесів гіперкоагуляції. Проведене 2001 р. дослідження [24] показало, що клінічний феномен спалаху (навіть асимптоматичні радіографічні докази прогресування) слід розглядати окремо від так званого біохімічного спалаху, що проявляється лише підвищенням рівня простатоспецифічного антигену (ПСА). Клінічний феномен спалаху виявляють лише у 4-10% хворих на метастатичний (M_1) РПЗ з великим об'ємом передміхурової залози та масивним метастатичним ураженням кісток.

Тимчасове призначення антиандрогенів дає змогу звести до мінімуму клінічне прогресування хвороби, однак повністю не виключає можливості розвитку такої ситуації. Грунтуючись на даних фармакокінетики, терапію антиандрогенами слід розпочинати в той же день, коли була виконана ін'єкція аГнРГ, і продовжувати протягом двох тижнів. Разом із тим для пацієнтів із загрозою розвитку компресії спинного мозку необхідно розглянути альтернативні методи негайного зниження рівня тестостерону, такі як білатеральна орхіектомія чи застосування антагоністів ГнРГ (антГнРГ).

Антагоністи ГнРГ

На відміну від аГнРГ, антГнРГ конкурентно зв'язуються з ГнРГ-рецепторами пітуїцитів, що приводить до негайного зменшення секреції ЛГ, ФСГ та тестостерону без розвитку феномену спалаху. Саме ці переваги викликали до даних препаратів досить великий інтерес із самого початку, однак через наявність певних недоліків, виявлених при їхньому застосуванні, проведення клінічних досліджень у цьому напрямку було обмежено. Дуже часто прийом даних лікарських засобів супроводжувався розвитком серйозних алергічних реакцій, до того ж донедавна ще не існувало депо-форм антГнРГ.

Нещодавно були опубліковані результати двох рандомізованих мультицентрових досліджень III фази, в яких порівнювали ефективність антГнРГ абареліксу та аГнРГ лейпрореліну ацетату [25], а також МАБ [26] у хворих на метастатичний або рецидивуючий РПЗ. Дослідженнями не встановлено суттєвої різниці між середніми концентраціями тестостерону та ПСА в групах обстежених. Феномену спалаху не виявили у хворих, які отримували лікування абареліксом. Окрім того, не зафіксовано особливих відмінностей щодо виникнення ускладнень (включаючи алергічні реакції). Дані про тривалість життя та віддалені результати лікування не відомі. Абарелікс схвалений Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) до застосування у хворих на РПЗ, проте його використання слід обмежувати у пацієнтів, для яких існують альтернативні методи гормональної терапії [27].

Нещодавно на фармацевтичному ринку з'явився новий антГнРГ – дегарелікс. У дослідженнях II фази з вивчення дози препарату у більшості пацієнтів зареєстровано кастраційний рівень тестостерону < 0,5 нг/мл. Його було досягнуто на 3-тю добу лікування, але протягом року цей рівень суттєво не підвищувався, тобто залишався майже незмінним.

Однак, незважаючи на те, що ця група лікарських засобів є досить привабливою у використанні, сьогодні остаточно не доведено їхньої переваги в порівнянні з препаратами аГнРГ. У даний час існують депо-форми антГнРГ, розраховані лише на місячний

курс лікування. Відсутність феномену спалаху має клінічне значення лише для обмеженого контингенту осіб, хворих на РПЗ, тому необхідним є проведення масштабних досліджень із більш тривалим періодом спостереження для підтвердження ефективності даних препаратів.

Антиандрогени

Антиандрогени конкурують із тестостероном і ДГТ за андрогенні рецептори в ядрах клітин передміхурової залози та ракових клітин, це призводить до індукції в них процесів апоптозу та уповільнення їхнього росту [29]. Дані лікарські засоби класифікуються за хімічною структурою як стероїдні (ципротерону ацетат [ЦПА], мегестролу ацетат і медроксипрогестерону ацетат) та нестероїдні або чисті (нілутамід, флутамід і бікалутамід). Обидва класи препаратів конкурентно зв'язуються з андрогенними рецепторами, однак стероїдні антиандрогени також мають прогестинові властивості з центральною інгібіцією функції гіпофіза. На противагу їм нестероїдні антиандрогени не зумовлюють зниження концентрації тестостерону, який при призначенні цих препаратів має нормальний або дещо підвищений рівень.

Стероїдні антиандрогени

Стероїдні антиандрогени є синтетичним похідним гідроксипрогестерону. Крім блокування андрогенних рецепторів, ці препарати мають прогестинову активність, знижують секрецію гонадотропінів (ЛГ та ФСГ) та пригнічують функцію кори наднирників. При застосуванні у високих дозах мегестролу ацетат проявляє цитотоксичну дію. Оскільки стероїдні антиандрогени знижують концентрацію тестостерону, основними фармакологічними ускладненнями при їх використанні є імпотенція та зниження лібідо. Гінекомастія виявляється значно рідше. Серед нефармакологічних ускладнень спостерігаються кардіоваскулярна токсичність (4-40% для ЦПА) та гепатотоксичність.

ЦПА – це один із найперших антиандрогенів, дозволених для застосування. Він найбільш часто використовується, проте є найменш вивченим. Дотепер залишаються незрозумілими та невирішеними питання стосовно його застосування (адекватна доза, ефективність у порівнянні з хірургічною та медикаментозною кастрацією).

Оскільки не проведено жодного дослідження з вибору ефективної лікувальної дози цього препарату при монотерапії, режим його дозування залишається нез'ясованим. Незважаючи на те, що період напіврозпаду ЦПА становить 30-40 год, зазвичай його призначають по 100 мг 2-3 рази на добу [33].

Мегестролу ацетат та медроксипрогестерону ацетат

Стосовно застосування цих препаратів існує лише невелика кількість інформації. Ранні дослідження мегестролу ацетату продемонстрували симптоматичний та обмежений клінічний ефект від лікування у первинних хворих як на розповсюджений, так і на гормонорефрактерний РПЗ [35-38]. Не виявлено значної кореляції між дозою препарату та ефектом від лікування [39]. Через низьку ефективність дані лікарські засоби не рекомендуються для терапії першої та другої лінії у хворих на РПЗ.

Нестероїдні антиандрогени

Нестероїдні антиандрогени не знижують концентрацію тестостерону, тому терапія цими препаратами не супроводжується зниженням лібідо, сприяє збереженню фізичної активності та мінеральної щільності кісткової тканини [40].

Дотепер не було проведено жодного дослідження, де би безпосередньо порівнювали переваги монотерапії тим чи іншим нестероїдним антиандрогеном. Разом із тим існує припущення, що всі три препарати (нілутамід, флутамід, бікалутамід) мають схожу побічну дію – гінекомастію, болючість молочних залоз та приливи. Однак низкою досліджень продемонстровано, що при застосуванні бікалутаміду спостерігається більш низька частота розвитку нефармакологічних побічних ефектів порівняно з флутамідом і нілутамідом [41]. Дані препарати мають деяку гепатотоксичність, тому при їх призначенні необхідно контролювати рівень печінкових трансаміназ.

Нілутамід

Не існує жодного дослідження, в якому би порівнювали ефективність монотерапії нілутамідом та кастрацію чи застосування інших антиандрогенів [43].

Випробування, що проводились нещодавно, стосувались використання нілутаміду як другої лінії гормональної терапії у хворих на гормонорефрактерний РПЗ, свідчать про досить непогані результати [45, 46]. Разом із тим при цьому було виявлено такі побічні ефекти: зорові порушення (зниження адаптації в темряві), непереносимість алкоголю, нудота, гепатотоксичність та інтерстиціальний пневмоніт. Останній є життєво небезпечним при використанні даних ліків. Препарат нілутамід не схвалений для використання в якості монотерапії.

Флутамід став першим нестероїдним антиандрогеном, доступним у клінічній практиці; застосування його як монотерапію вивчали понад 20 років. Однак жодних результатів досліджень стосовно підбору ефективної лікувальної дози (зниження рівня ПСА) не опубліковано. Флутамід – препарат-попередник активного метаболіту, період напіврозпаду якого становить 5-6 год. Таким чином, для підтримки терапевтичної концентрації в плазмі крові його призначають тричі на добу дозою 750 мг [33].

Дещо раніше проводилися випробування II фази призначення флутаміду у хворих на розповсюджений РПЗ. За швидкодією він не може корелювати з рекомендованими результатами. Згідно з даними досліджень, основною перевагою препарату є збереження статевої функції у 80% пацієнтів за умов відсутності будь-яких порушень до початку терапії [47-50]. Проте ці результати не підтвердилися масштабним дослідженням European Organization for Research and Treatment of Cancer 30892 (EORTC, 2004) [34], згідно з яким лише у 20% осіб чоловічої статі, які отримували флутамід, сексуальна активність зберігалась упродовж 7 років спостереження.

Бікалутамід

Перші повідомлення щодо монотерапії бікалутамідом стосувалися тільки його застосування дозою 50 мг/доб. Аналіз цих даних показав, що таке лікування мало клінічний ефект, проте показники тривалості життя при цьому були нижчими, ніж при кастрації [53]. Пізніше дослідники встановили, що при прийомі бікалутаміду дозою 150 мг/доб було досягнуто такого ж результату, який спостерігався при проведенні кастрації (стосовно реакції ПСА), і при цьому препарат добре переносився [54]. Таким чином, доза 150 мг була обрана для подальшої оцінки як основної, так і ад'ювантної монотерапії бікалутамідом.

У даний час у рамках програми Early Prostate Cancer (EPC) проводиться мультицентрове дослідження, метою якого є вивчення ефективності застосування бікалутаміду дозою 150 мг/доб на ранніх стадіях розвитку РПЗ. У дослідження вже ввійшли 8113 пацієнтів з обмеженим (T_{1-2}, N_{0-X}) та з місцево поширеним (T_{3-4}, будь-які N, T або N+) РПЗ. При першому комбінованому аналізі результатів програми (медіана періоду спостереження становила три роки) виявлено, що у пацієнтів із місцево поширеним РПЗ при лікуванні бікалутамідом ризик прогресування знижувався на 42% порівняно з групою осіб, які отримували стандартне лікування [60]. При цьому найбільш частими побічними ефектами, що призвели до припинення лікування 16,4 % пацієнтів, були гінекомастія та біль у молочних залозах. За 5,4 року спостереження встановлено ефективність терапії бікалутамідом дозою 150 мг/доб і безрецидивну виживаність у хворих на місцево поширений РПЗ. Проте за період 7,4 року ніяких істотних переваг застосування препарату не виявлено – проведення ад'ювантної терапії бікалутомідом не покращує показників безрецидивної тривалості життя у хворих на локалізований РПЗ. Крім того, спостерігалася тенденція до зниження рівня виживаності. Водночас при локально розповсюдженій формі захворювання терапія цим препаратом достовірно підвищувала показники загальної виживаності незалежно від вибору стандартного методу лікування. Таким чином, у даний час монотерапія бікалутамідом дозою 150 мг/доб може бути альтернативою кастрації тільки в обмеженого контингенту хворих на РПЗ.

Чимало запитань, які виникають із приводу застосуванням цього препарату, залишаються дискусійними, що пов'язано, в першу чергу, з дуже суперечливими результатами досліджень і відсутністю чітких рекомендацій щодо його призначення.

Комбінована терапія

Максимальна андрогенна блокада

Незважаючи на те що кастрація приводить до зниження рівня тестостерону до 95% від початкового рівня, близько 5% андрогенів, що синтезуються наднирниками, продовжують метаболізуватися в ДГТ в тканинах передміхурової залози, стимулюючи ріст та розвиток як нормальних, так і ракових клітин. В основі терапевтичної схеми МАБ лежить комбінований ефект від застосування медикаментозної чи хірургічної кастрації з одномоментним блокуванням андрогенних рецепторів простати антиандрогенами, які пригнічують вплив негонадних андрогенів на клітини передміхурової залози.

Науковцями проведені численні дослідження з метою порівняння ефективності гормональної терапії в режимі МАБ та монотерапії, в яких зафіксовано суперечливі результати. За даними більшості оглядів та метааналізів, проведених останніми роками, ефективність МАБ незначно (менше 5%) переважає ефект від гормональної терапії в монорежимі при медіані періоду спостереження 5 років (рівень достовірності 1а). Разом із тим у деяких масштабних дослідженнях, що входили до аналізу, виявлено методологічні похибки [79]. На сьогодні питання щодо переваги гормональної терапії в режимі МАБ залишається дискусійним при застосуванні цього виду лікування в щоденній клінічній практиці. Переваги саме цієї терапії є досить обмеженими у хворих, які приймають нестероїдні антиандрогени, та починають проявлятися лише через 5 років від початку спостереження.

Гастроінтестинальні, офтальмологічні, гематологічні побічні ефекти більш виражені в групі пацієнтів, яким призначають МАБ. Гормональна терапія аГнРГ та нестероїдними антиандрогенами в монорежимі визначається оптимальними показниками виживаності при збереженні рівня якості життя хворих, хоча вартість лікування значно дорожче порівняно з орхіектомією.

Мінімальна (периферична) андрогенна блокада

В основі даного методу гормональної терапії лежить прийом фінастериду разом із нестероїдним антиандрогеном. Логічне пояснення застосування цього методу полягає в тому, що фінастерид приводить до зниження концентрації ДГТ (він продукується в передміхуровій залозі шляхом інгібіції ферменту 5-α-редуктази). У той же час антиандрогени конкурентно блокують взаємодію андрогенів із рецепторами. У результаті проведеного лікування концентрація тестостерону не знижується, що сприяє збереженню статевої функції та якості життя.

Численні дослідження II фази [80-84] показали, що комбінація фінастериду та флутаміду як при одночасному застосуванні, так і при почерговому, зумовлює зниження рівня ПСА у хворих на розповсюджений РПЗ, а також у разі біохімічного рецидиву цього захворювання. Незважаючи на незначну кількість хворих, які брали участь у дослідженні, та короткий період спостереження, у більшості з них виявлено суттєве зниження рівня ПСА (до 96% від початкового рівня).

Такий вид гормональної терапії є прийнятним для тих пацієнтів, для яких збереження якості життя – значущий чинник. Однак ця схема лікування на даний момент є лише експериментальною через невелику кількість хворих, включених у дослідження, та короткий період спостереження.

Інтермітуюча та безперервна андрогендепривaційна терапія

За невідомими дотепер причинами тривала МАБ, яка стимулює апоптоз клітин простати, не приводить

до повної елімінації ракових клітин, та через деякий час (зазвичай приблизно через 24 міс) вони втрачають чутливість до гормональної терапії, що спричиняє прогресію захворювання та розвиток гормонорефрактерного РПЗ. Експериментальні дослідження показують, що розвиток андрогенрефрактерного РПЗ може початися відразу після призначення гормональної терапії, співпадаючи з зупинкою андроген-індукованої диференціації стовбурових клітин [86]. Таким чином, теоретичне обґрунтування інтермітуючої гормональної терапії побудовано на можливості подовження андрогенної чутливості пухлинних клітин простати шляхом чергування курсів гормональної терапії та перерв між ними, під час яких андрогензалежний пул клітин запобігає невпинній проліферації андрогеннезалежних, сприяючи пролонгації фази андрогензалежного РПЗ. Крім того, інтермітуюча терапія має ще дві переваги – покращання якості життя хворих у період перерви між терапією та зниження вартості лікування.

Декілька досліджень II фази продемонстрували переконливість концепції інтермітуючої гормональної терапії у хворих на метастатичний РПЗ та у пацієнтів з наявністю біохімічного рецидиву. Ефективність терапії проявлялася зниженням симптомів захворювання так само, як і при проведенні терапії за схемою МАБ. Однак ці дослідження ще продовжують, і дані щодо тривалості та якості життя пацієнтів залишаються неповними [87]. Попередні результати досліджень III фази не вказують на суттєві відмінності у показниках ефективності терапії в режимі МАБ в порівнянні з інтермітуючою гормональною терапію у хворих із підвищенням рівня ПСА після радикальної простатектомії та з метастатичним пухлинним процесом [88-90].

Інтермітуюча терапія добре переноситься хворими та приводить до суттєвого покращання якості життя в період перерви між курсами лікування. Разом із тим сьогодні не отримано переконливих доказів того, що даний вид терапії сприяє подовженню періоду часу до розвитку гормонорефрактерного РПЗ [94-96] незалежно від того, що концентрація тестостерону нормалізується при проведенні інтермітуючої терапії [97, 98]. Інші переваги цього методу лікування, такі як зниження частоти демінералізації кісткової тканини [99] та збереження статевої функції [96], також є очікуваними.

Таким чином, інтермітуюча гормональна терапія може бути рекомендована при проведенні гормонального лікування хворим на РПЗ в різних клінічних ситуаціях, а її статус натепер вже не є дослідницьким (рівень достовірності 2).

Порівняння призначення невідкладної та відтермінованої гормональної терапії

Питання про оптимальний час призначення гормональної терапії хворим на розповсюджений РПЗ в теперішній час є досить дискусійним та до кінця не вирішеним. Особливо багато питань виникає при призначенні гормональної терапії пацієнтам із локально розповсюдженим РПЗ та асимптоматичним метастатичним раком. Приміром, чи сприяє невідкладна гормональна терапія, призначена відразу після встановлення діагнозу, збільшенню тривалості життя та покращанню його якості в порівнянні з відтермінованою терапією, яка призначається при появі ознак клінічної прогресії?

Масштабним дослідженням EORTC 30891 (2006) [109] продемонстровано достовірні переваги застосування невідкладної гормональної терапії лише у чоловіків молодого віку з високим рівнем ПСА.

Останні публікації Американського товариства клінічної онкології (ASCO), що стосуються призначення гормональної терапії хворим на метастатичний, локально розповсюджений або рецидивний РПЗ без клінічної симптоматики, свідчать про відсутність чітких рекомендацій щодо початку гормональної терапії до тих пір, допоки не будуть доступні результати досліджень, де використовуються сучасні стандартизовані діагностичні та біохімічні тести, а також дані динамічного спостереження [110].

На основі метааналізів доведено, що запропоноване лікування є економічно виправданим, коли його проводять з моменту появи клінічних симптомів захворювання. Невідкладна монотерапія антиандрогенами не приводить до покращання віддалених результатів у хворих на локалізований РПЗ, а доцільність її застосування як ад'ювантної терапії після зовнішньої променевої терапії є дискусійною.

Низкою великих рандомізованих досліджень встановлено, що у хворих із безсимптомним перебігом та локалізованою або локально розповсюдженою формами РПЗ, які отримують променеву терапію, проведення невідкладної супутньої та/або ад'ювантної гормональної терапії сприяє збільшенню тривалості часу до прогресування захворювання, а також показників загальної тривалості життя в порівнянні з пацієнтами, що отримували лише променеву терапію та гормонотерапію після початку прогресії захворювання [111-114] (рівень достовірності 1b).

У таблицях 1 і 2 наведено показання та протипоказання до проведення гормональної терапії.

Прогноз та наслідки

Прогноз та наслідки РПЗ залежать від стадії захворювання та рівня диференціювання ракових клітин на момент встановлення діагнозу.

У хворих зі стадією M_1 медіана загальної тривалості життя становить 28-53 міс [74]; лише 7% пацієнтів із метастатичним РПЗ при проведенні гормональної терапії живуть більше 10 років [119]. Тривалість життя у такому разі залежить від рівня ПСА, диференціювання пухлини за шкалою Глісона, розповсюдженості метастазів, а також від наявності проявів кісткового ураження на момент встановлення діагнозу.

За наявності локалізованого РПЗ в стадії M_0 медіана тривалості життя, як правило, становить понад 10 років [75].

ЛЮКРИН ДЕПО PDS

3.75мг, 11.25мг ЛЕЙПРОЛИДА АЦЕТАТ

1 инъекция в 1 месяц 1 инъекция в 3 месяца

Люкрин Депо PDS*... простое удобство

- **Эффективное лечение рака предстательной железы:**
  метастазирующего;
  распространенного;
  местно распространенного;
  местного
- **Наиболее часто назначаемый[1] и самый упоминаемый в медицинской литературе[2] препарат из группы аналогов ГнРГ****

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ЛЮКРИН ДЕПО

Регистрационные удостоверения: UA/10144/01/01, UA/10144/01/02. 1 флакон содержит 3,75 мг лейпролида ацетата, 1 ампула с растворителем; 1 предварительно-наполненный двухкамерный шприц содержит 3,75 или 11,25 мг лейпролида ацетата и растворитель. **Лекарственная форма.** Порошок лиофилизированный для приготовления суспензии для инъекций. **Фармакотерапевтическая группа.** Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона. Код АТС L02A E02. **Показания.** Рак предстательной железы: метастазирующий рак предстательной железы; распространённый рак предстательной железы (паллиативное лечение) как альтернативный метод лечения когда орхиэктомия или лечение эстрогенами не показаны или не могут применяться для лечения пациента; местно распространённый рак предстательной железы как альтернатива хирургической кастрации; местный рак предстательной железы с высоким риском и местно распространённый рак предстательной железы как адъювантная терапия в комбинации с облучением; местно распространённый рак предстательной железы с высоким риском прогрессирования заболевания как адъювантная терапия в комбинации с радикальной простатэктомией. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к лейпролида ацетату или похожим нонапептидам или к любому другому вспомогательному ингредиенту препарата.

Способ применения и дозы. Лейпролида ацетат должен применяться под присмотром врача. Рекомендации по приготовлению суспензии для инъекций Люкрин Депо содержатся в инструкции по медицинскому применению. Место инъекции следует периодически менять. Люкрин Депо 3,75 мг применяют в виде внутримышечной или подкожной инъекции 1 раз в месяц; Люкрин Депо 11,25 мг –внутримышечно или подкожно каждые 3 месяца.

Побочные реакции. Отеки, тошнота/рвота, апатия, астения, мышечная слабость, головокружение, парестезии, приливы/потение, усиленное сердцебиение, синкопе, депрессия/эмоциональная лабильность, головная боль, нейро-мышечные расстройства, импотенция, никтурия, дизурия, инфекции мочеполового тракта, повышение ПСА, боль в молочных железах, андроген-подобные эффекты, оссалгия, реакции в месте введения, изменение массы тела и др. **Особенности применения.** Больные с метастатическими повреждениями позвоночника и/или обструкцией мочевыводящих путей должны находиться под тщательным наблюдением в течение первых недель лечения. У большинства пациентов уровень тестостерона увеличивался во время первой недели лечения. Кастрационные уровни достигаются в течение 2-4 недель. **Взаимодействие.** Не ожидается взаимодействий, поскольку лейпролида ацетат расщепляется с помощью пептидазы и имеет низкое сродство с протеинами плазмы. **Категория отпуска.** По рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании.

1. Persad R. Leuprorelin Acetate in Prostate Cancer: a European Update. Journal fur Urologie und Urogynakologie, 2002; 9, p. 16-26.
2. Pub Med Search on 04/08/2008, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez

* PDS - Prefilled Dual Chamber Syringe ** ГнРГ - Гонадотропин-рилизинг гормон

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство „Абботт Лабораториз С. А." в Украине: 01032, Киев, ул. Жилянская 110, 2 этаж, тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

Abbott
A Promise for Life

PR-UA-A88-LUC-21(04/10)

Таблиця 1. Показання до проведення гормональної терапії

Гормональна терапія	Переваги	Рівень достовірності
Показання до проведення кастраційної терапії		
M_1 із симптоматичними проявами	• Полегшення симптомів захворювання та зменшення ризику розвитку тяжких ускладнень (компресія спинного мозку, патологічні переломи, обструкція сечоводів, поява позакісткових метастазів)	1
	• Даний метод є стандартом допомоги, і його слід розглядати як рівень достовірності 1, незважаючи на відсутність рандомізованих жосліджень	1
M_1 із відсутністю симптомів	• Невідкладна кастрація сприяє продовженню асимптоматичної стадії та запобігає винекненню ускладнень, що повязані з появою симптомів захворювання [104]	1b
	• Активний клінічний протокол спостереження може бути доречний у добре поінформованих пацієнтів, якщо головною метою лікування є виживаність	3
N+	• Негайна кастрація збільшує показники безрецидивної та загальної виживаємості [105]	1b
	• Призначення гормональної терапії підлягає сумніву за наявності поодинокого мікрометастазу після виконання радикальної простатектомії з розширеною лімфодисекцією [115]	3
Локально розповсюджений РПЗ (M_0)	• Негайна кастрація збільшує показники безрецидивної виживаності	1b
Локально розповсюджений РПЗ після променевої терапії	• Високий ризик за класифікацією d'Amico: комбінована та пролонгована АДТ	1
Локально розповсюджений РПЗ з відсутністю симптомів та неможливістю проведення місцевого лікування	• Середній ризик за класифікацією d'Amico: при низькодозовій (< 75 Гр) променевій терапії: 6 міс АДТ	1b
	• При високодозовій (> 75 Гр) променевій терапії: необхідність проведення гормональної терапії сумнівна	2
	• Призначення кастрації сприяє незначному збільшенню загальної виживаності при відсутності впливу на пухлинно-специфічну виживаність [109]	1
Показання до проведення терапії антиандрогенами		
Короткочасне призначення	• Попередження розвитку феномену спалаху у хворих на метастатичний РПЗ, які отримують терапію аГнРГ [117, 118]	
Монотерапія нестероїдними антиандрогенами	• Первинна монотерапія є альтернативою кастрації у пацієнтів із локально розповсюдженим раком простати (ТЗ-4, будь-яка N, будь-яка T, N+) [57]	2
	• Не показана як самостійна терапія у хворих на локалізований РПЗ	
	• Комбінація з променевою терапією: немає чітких рекомендацій на сьогодні	
	• Комбінація з радикальною простатектомією: не показана	

Таблиця 2. Протипоказання до різних видів терапії

Вид терапії	Протипокази
Білатеральна орхіектомія	Небажання пацієнта
Естрогени	Серцево-судинні захворювання в анамнезі
аГнРГ як монотерапія	Пацієнти з метастатичним РПЗ з високим ризиком розвитку феномену спалаху
Антиандрогени	• Як самостійна терапії при локалізованому РПЗ • Патологія печінки в анамнезі

Висновки

1. В осіб із розповсюдженим РПЗ призначення АДТ уповільнює прогресію, дозволяє запобігти розвитку ускладнень та полегшує симптоми захворювання, але не збільшує тривалості їхнього життя (рівень достовірності 1b).

2. У пацієнтів із розповсюдженим РПЗ застосування будь-якої форми кастрації як монотерапії (наприклад орхіектомії, агоністів аГнРГ та DES) має однаковий терапевтичний ефект (рівень достовірності 1b).

3. Монотерапія нестероїдними антиандрогенами (наприклад бікалутамідом) є альтернативою кастрації у пацієнтів із локально-розповсюдженим РПЗ (рівень достовірності 2).

4. У хворих на метастатичний РПЗ комбінація нестероїдних антиандрогенів із кастрацією (МАБ) має невелику перевагу при оцінюванні показників загальної тривалості життя в порівнянні із застосуванням лише кастрації, але призводить до появи побічних ефектів, зниження якості життя. Досить висока вартість лікування (рівень достовірності 1a).

5. Інтермітуюча гормональна терапія більше не є експериментальною, незважаючи на те, що віддалені результати проспективних рандомізованих клінічних досліджень ще очікуються (рівень достовірності 2).

6. «Мінімальна» АДТ, однак, продовжує бути ще експериментальною.

7. В осіб із розповсюдженим РПЗ невідкладна гормональна терапія (призначена відразу після встановлення діагнозу) суттєво знижує прогресію захворювання, а також частоту ускладнень, пов'язаних із нею, в порівнянні з відтерміноівною АДТ (яка призначається при прогресуванні захворювання) (рівень достовірності 1b).

8. Покращання/збільшення виживаності є, в кращому випадку, мінімальним і не пов'язане безпосередньо зі збільшенням пухлино-специфічної виживаності (рівень достовірності 1b).

9. Білатеральна орхіектомія є найбільш економічно-вигідним видом гормональної терапії, особливо після появи симптомів при метастатичному РПЗ (рівень достовірності 3).

ДАЙДЖЕСТ

О пользе начала физических нагрузок в зрелом возрасте

Шведские ученые решили выяснить, как влияет начало занятий физкультурой или другие физические нагрузки на дальнейшую выживаемость мужчин зрелого возраста.

Когорта для анализа была выбрана из базы данных исследования Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM). В 1970 г. в наблюдение было включено 2205 мужчин, родившихся в 1920-1924 гг. Исходно в исследовании определяли клинико-демографические характеристики и общий холестерин сыворотки крови. Уровень физической активности (ФА) участников оценивали по опроснику как высокий, умеренный и низкий. Повторные опросы проводили среди испытуемых в возрасте 60; 70; 77 и 82 лет. Наблюдение было завершено у всех участников, из которых 1329 человек (60%) умерли.

В возрасте 50 лет почти половина мужчин сообщила о высоком уровне ФА, соответствующем трем часам занятий физкультурой или тяжелой работы в саду в течение недели. У 36% участников физическая активность была умеренной, у 15% – низкой. Общая смертность за время наблюдения составила 27,1; 23,6 и 18,4 на 1000 человек в год у мужчин с низким, умеренным и высоким уровнями физических нагрузок соответственно. Таким образом, в сравнении с пациентами, имевшими низкую ФА, снижение относительного риска (ОР) смерти у лиц с высокими нагрузками достигло 32%, у лиц с умеренными нагрузками – 22%. В переводе на предполагаемую продолжительность жизни польза высоких и умеренных нагрузок оказалась на 3,8 и 1,8 года больше в однофакторном и на 2,3 и 1,1 года больше в многофакторном анализе.

Влияние изменения уровня физической нагрузки на смертность было исследовано на когорте участников (n = 1759), которые прошли 1 и 2 опроса. Из них в дальнейшем умерли 998 человек. В возрасте 60 лет 27% мужчин сохраняли высокий уровень нагрузок, 11% – увеличили их, 24% – снизили, 38% – оставались с низкой ФА. Участники, которые увеличили физические нагрузки в возрасте от 50 до 60 лет, первые 5 лет все еще имели более высокий риск общей смертности в сравнении с мужчинами со стабильно высоким уровнем ФА (ОР 2,64; 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,32-5,27). Однако при наблюдении в течение 10 и более лет этот повышенный риск смерти нивелировался (ОР 1,10; ДИ: 0,87-1,38). В сравнении с лицами с низким уровнем физических нагрузок более чем 10-летняя смертность снизилась почти вдвое у мужчин, увеличивших ФА с умеренного уровня до высокого (ОР 0,58; ДИ: 0,39-0,87) и с низкого до высокого уровня (ОР 0,51; ДИ: 0,26-0,97). Польза увеличения физических нагрузок оказалась сопоставимой с отказом от курения. В частности, в сравнении с курильщиками более чем 10-летний уровень смертности был почти на 40% ниже у бросивших курить (ОР 0,64; ДИ 0,53-0,78) и на 60% – у никогда не куривших (ОР 0,42; ДИ: 0,33-0,52).

Таким образом, в данном когортном исследовании было установлено, что повышение ФА в зрелом возрасте приводит (хотя и не сразу) к снижению относительного риска общей смертности в два раза. Общая смертность при этом становится сопоставимой с таковой у лиц, регулярно занимавшихся физическими нагрузками или бросивших курить.

Byberg L., Melhus H., Gedeborg R. et al. Total mortality after changes in leisure time physical activity in 50 year old men: 35 year follow-up of population based cohort. BMJ. March 5, 2009; 338: b688. http://www.medmir.com/content/view/2448/59/

Гинекомастия: особенности патогенеза и лечения*

Glenn D. Braunstein, доктор медицины, заведующий отделом медицины медицинского центра Седарс-Синай, Лос Анджелес, США

Гинекомастия – это увеличение железистой ткани молочной железы (МЖ). Она развивается у мужчин пожилого возраста и выявляется при обследовании примерно у 30-60% из них, а при аутопсии – у 40-55% [1-7]. Как правило, бессимптомная гинекомастия может существовать в течение нескольких месяцев или лет, пока ее не обнаружат при врачебном осмотре. При гистологическом исследовании в тканях МЖ обычно выявляют расширенные протоки с перидуктальным фиброзом, гиалиноз стромы и увеличение количества субареолярных жировых клеток [6-9]. У пациентов с жалобами на боль и повышенную чувствительность МЖ (т.е. с клинически манифестной формой заболевания) гинекомастия представляет собой недавно возникшее состояние и гистологически характеризуется гиперплазией эпителия протоков, инфильтрацией перидуктальной ткани клетками воспаления и увеличением жировой ткани субареолярной области [6-9].

Этиология и патогенез

Патофизиологическая причина гинекомастии заключается в дисбалансе между активностью свободных эстрогена и андрогена в ткани МЖ, который может обусловливаться различными механизмами (схема 1) [10]. Начиная со средины периода полового созревания, яичками и периферической жировой тканью продуцируется большее количество эстрогена, в результате чего в это время может развиваться гинекомастия. Большое количество эстрадиола в яичках напрямую вырабатывают клетки Лейдига и Сертоли. Секретировать эстрадиол яички могут также и опосредованно путем стимуляции гонадальных и экстрагонадальных герминативно-клеточных опухолей (гермином), секретирующих хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), или опухолей из нетрофобластической ткани, таких как гигантоклеточная карцинома легких, желудочные или почечноклеточные карциномы. Все эти образования получили название «эктопические продуценты ХГЧ». Кроме того, яички могут секретировать слишком мало тестостерона, что приводит к первичному или вторичному гипогонадизму. Частота таких нарушений повышается с возрастом. Так, согласно одному из проведенных исследований, 50% мужчин в возрасте 70 лет имеют низкий уровень тестостерона [11].

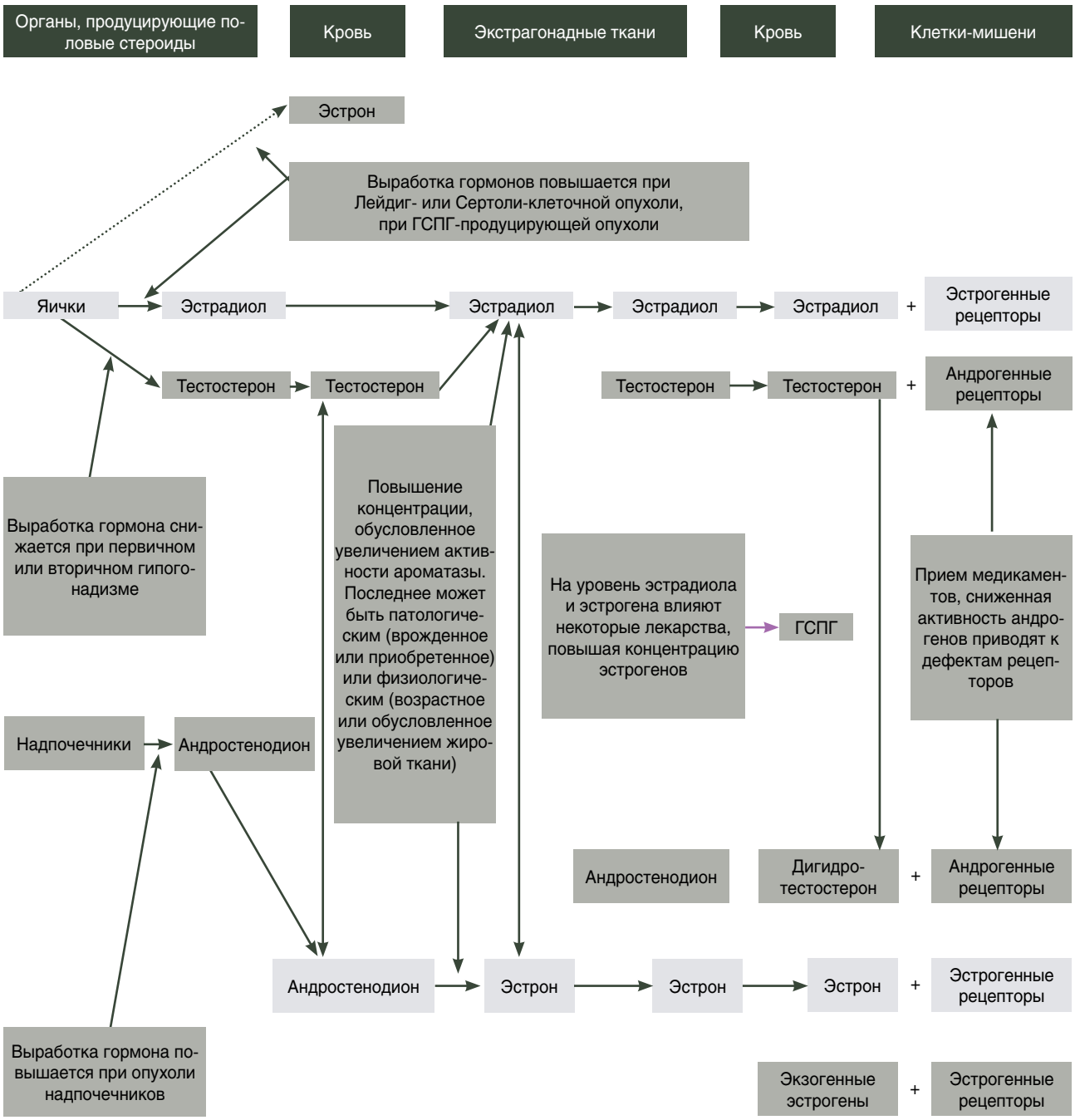
К развитию гинекомастии также может привести опухоль надпочечников. Последняя может продуцировать избыточный уровень такого слабого андрогена, как андростенодион, а также другого предшественника андрогена – дегидроэпиандростерона, которые в периферических тканях преобразуются в эстрогены.

У некоторых мужчин с гинекомастией выявляется повышенная активность фермента ароматазы, обусловленная различными патологическими процессами (тиреотоксикозом, синдромом Клайнфельтера, опухолями надпочечников и яичек) [12]. Ароматазная активность повышается с возрастом и с увеличением объема жировой ткани. Поскольку количество жировой ткани с годами увеличивается, вполне вероятно, что физиологическое повышение активности энзимного комплекса ароматазы при нормальном старении и является причиной большинства случаев бессимптомной гинекомастии у мужчин пожилого возраста. Так, было выявлено прогрессирующее повышение частоты возникновения гинекомастии при возрастании индекса массы тела, что, вероятно, является результатом местного паракринного влияния на железистую ткань МЖ эстрадиола, продуцируемого субареолярной жировой тканью [4, 5].

Поскольку эстрадиол и эстрон в отличие от тестостерона менее прочно связываются с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), такой препарат, как спиронолактон, может вытеснять из этого белка относительно больше эстрогена, чем тестостерона, тем самым увеличивая

* С полной версией можно ознакомиться: New England Journal of Medicine; September 20, 2007; Number 12, Volume 357: 1229-1237.

Схема 1. Механизмы повышения уровня свободного эстрогена



биодоступность фракции эстрогена в большей степени, чем андрогена. Подобным образом повышение концентрации ГСПГ, которое имеет место при гипертиреоидизме и при некоторых заболеваниях печени, может ассоциироваться с более интенсивным связыванием тестостерона в отличие от эстрогена. Это приводит к снижению уровня свободного тестостерона по сравнению с концентрацией свободного эстрогена.

Кроме того, гинекомастию могут вызвать нарушения структуры андрогенных рецепторов в результате их генетических дефектов или их блокады антагонистами, например бикалутамидом, а также стимуляция эстрогенных рецепторов лекарственными препаратами либо экзогенными эстрогенами.

Диагностика

На первом этапе клинической диагностики следует определить, является ли увеличенная МЖ проявлением гинекомастии. Так, псевдогинекомастия характеризуется увеличением субареолярного жира без увеличения железистого компонента МЖ. Дифференциальную диагностику между гинекомастией и псевдогинекомастией можно осуществить с помощью физикального обследования пациента (рис).

В частности, при пальпации МЖ в положении лежа на спине, с руками, заведенными за голову, у мужчин с истинной гинекомастией отмечается скопление эластичной или плотной ткани концентрично вокруг ареолы, тогда как при псевдогинекомастии такое образование отсутствует.

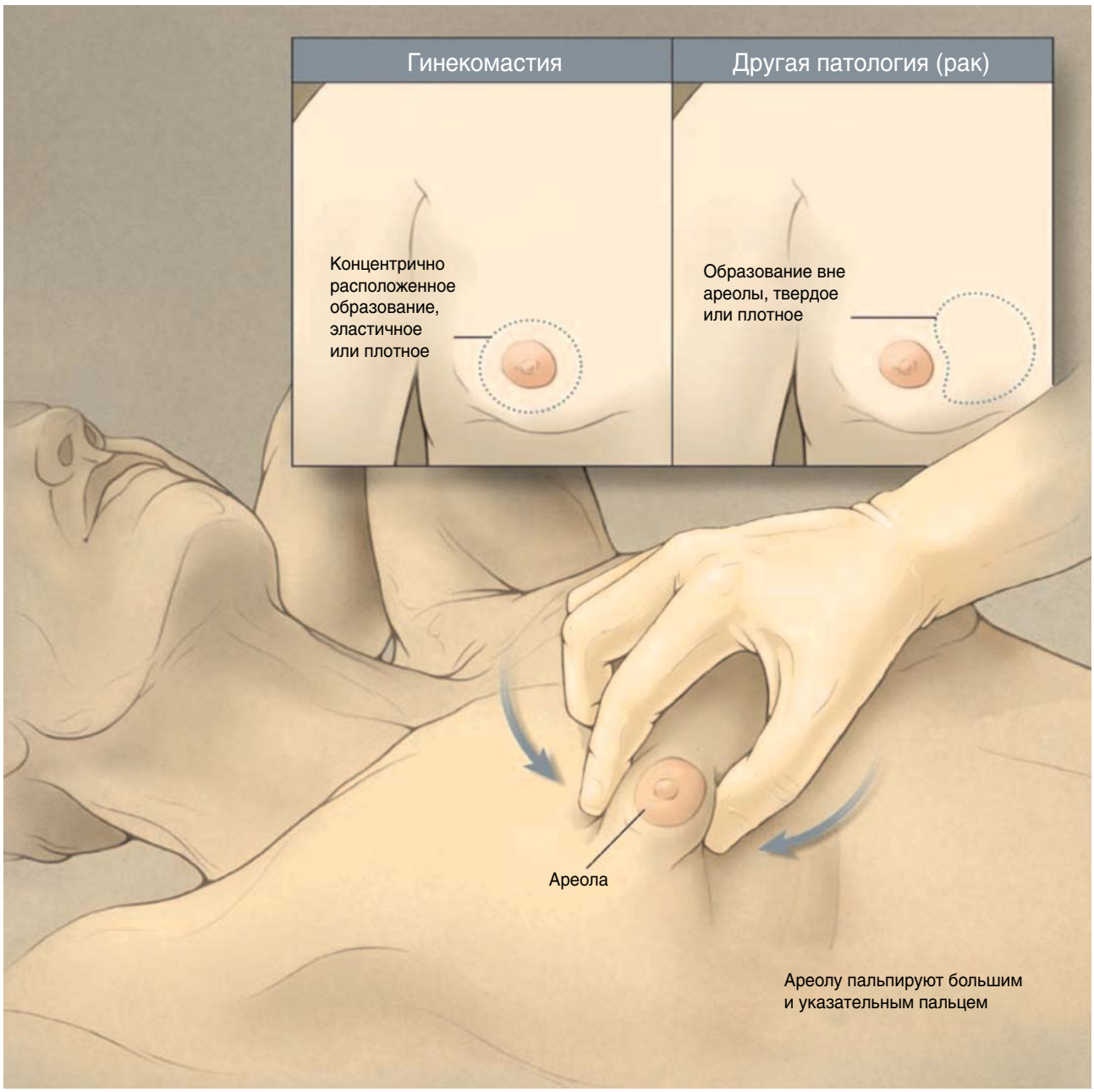


Рисунок. Дифференциальная диагностика гинекомастии, псевдогинекомастии и других нарушений с помощью пальпации

Дифференциально-диагностические критерии различия между гинекомастией и опухолью МЖ заключаются в следующем. При гинекомастии ткань железы мягкая, эластичная или плотная, но не твердая. Патологическая область располагается концентрично вокруг соска, и у половины пациентов это образование билатеральное, т.е. определяется в обеих МЖ. Карцинома МЖ, как правило, имеет твердую или плотную консистенцию, локализуется вне сосково-ареолярного комплекса и в большинстве случаев является односторонним образованием. Кроме того, при гинекомастии не бывает углублений на коже в области МЖ и втянутости соска, что может наблюдаться при карциноме. При гинекомастии может отмечаться болезненность МЖ на протяжении менее 6 мес, что не характерно для опухоли. Примерно в 10% случаев при раке МЖ у мужчин обнаруживают кровотечение или выделения из соска, чего не бывает при гинекомастии [13]. Если с помощью лишь одного клинического обследования невозможно отличить гинекомастию от карциномы, пациенту следует выполнить диагностическую маммографию, которая обладает 90-процентной чувствительностью и специфичностью в дифференциальной диагностике зло- и доброкачественных процессов МЖ [14].

После установления диагноза «гинекомастия» следует определить, какие медикаменты, в т.ч. и безрецептурные (например фитопрепараты), могут способствовать развитию гинекомастии. Доказано, что прием стероидных половых гомонов или их предшественников может привести к гинекомастии в результате биотрансформации эстрогенов. Также с гинекомастией

ассоциируется использование ряда других препаратов: антиандрогены, применяемые при лечении рака предстательной железы; спиронолактон; циметидин; экзогенные эстрогены или антиандрогены; высокоактивные антивирусные препараты, используемые в терапии ВИЧ (особенно ингибиторы протеаз) [15-25]. Некоторые противораковые химиопрепараты, особенно алкилирующие агенты, могут вызывать повреждение яичек, в результате чего развивается первичный гипогонадизм. Такие препараты, как фенитоин и метоклопрамид, также могут привести к гинекомастии, однако точная причинно-следственная связь этого процесса окончательно пока не установлена [15].

Гинекомастия подростков, как правило, имеет физиологический, пубертатный характер и обычно появляется в 13-14 лет, длится до 6 мес, а затем регрессирует. Менее чем у 5% мальчиков подросткового возраста гинекомастия носит персистирующий характер. К другим причинам гинекомастии подростков и юношей относят синдром Клайнфельтера, семейные или спорадические эпизоды активности ароматазы, нечувствительность к андрогенам, феминизирующие опухоли яичек и надпочечников, гипертиреоидизм [26-28]. Возможными причинами гинекомастии могут быть также злоупотребления лекарственными средствами, особенно анаболическими стероидами, алкоголем, марихуаной или опиоидами [29].

При односторонней или двусторонней гинекомастии, проявляющейся болью или повышенной чувствительностью, а также если при физикальном обследовании не удается выявить причину болезни (таблица), следует определить уровень ХГЧ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона и эстрадиола (схема 2) [30]. Многие доступные методы определения тестостерона недостаточно точны, особенно у мужчин, у которых уровень тестостерона находится в пределах нижней границы нормы [31]. В таких случаях рекомендуется проводить измерение концентрации тестостерона утром, поскольку секреция тестостерона и ЛГ имеет циркадианный ритм, и самый высокий уровень гормонов отмечается утром. Если уровень общего тестостерона соответствует пограничным значениям или ниже нормы, необходимо определить уровень свободного тестостерона или биодоступность гормона, либо провести исследования на наличие гипогонадизма. Следует отметить, что оценивать полученные лабораторные показатели необходимо с осторожностью, поскольку у большинства пациентов никакие отклонения не выявляются.

Определить причину бессимптомной гинекомастии у взрослых, исходя только из лабораторных показателей, без знания возможных причин, лежащих в ее основе, сложно. Вероятность выявления патологических отклонений у пациентов с длительно существующей бессимптомной гинекомастией на фиброзной стадии заболевания низкая. Вместе с тем длительное существование гинекомастии без каких-либо проявлений является положительным показателем для врачей, в связи с чем многие из них проводят минимальные обследования таких пациентов. Тем не менее, если при утреннем измерении уровня тестостерона его концентрация окажется низкой, логично предположить наличие гипогонадизма, вероятность которого повышается с возрастом мужчины [11]. Низкий уровень свободного или биодоступного тестостерона и повышенная концентрация ЛГ свидетельствуют о первичной тестикулярной недостаточности [11]; низкий уровень свободного или биодоступного тестостерона и нормальные или сниженные значения ЛГ являются показателями вторичного гипогонадизма.

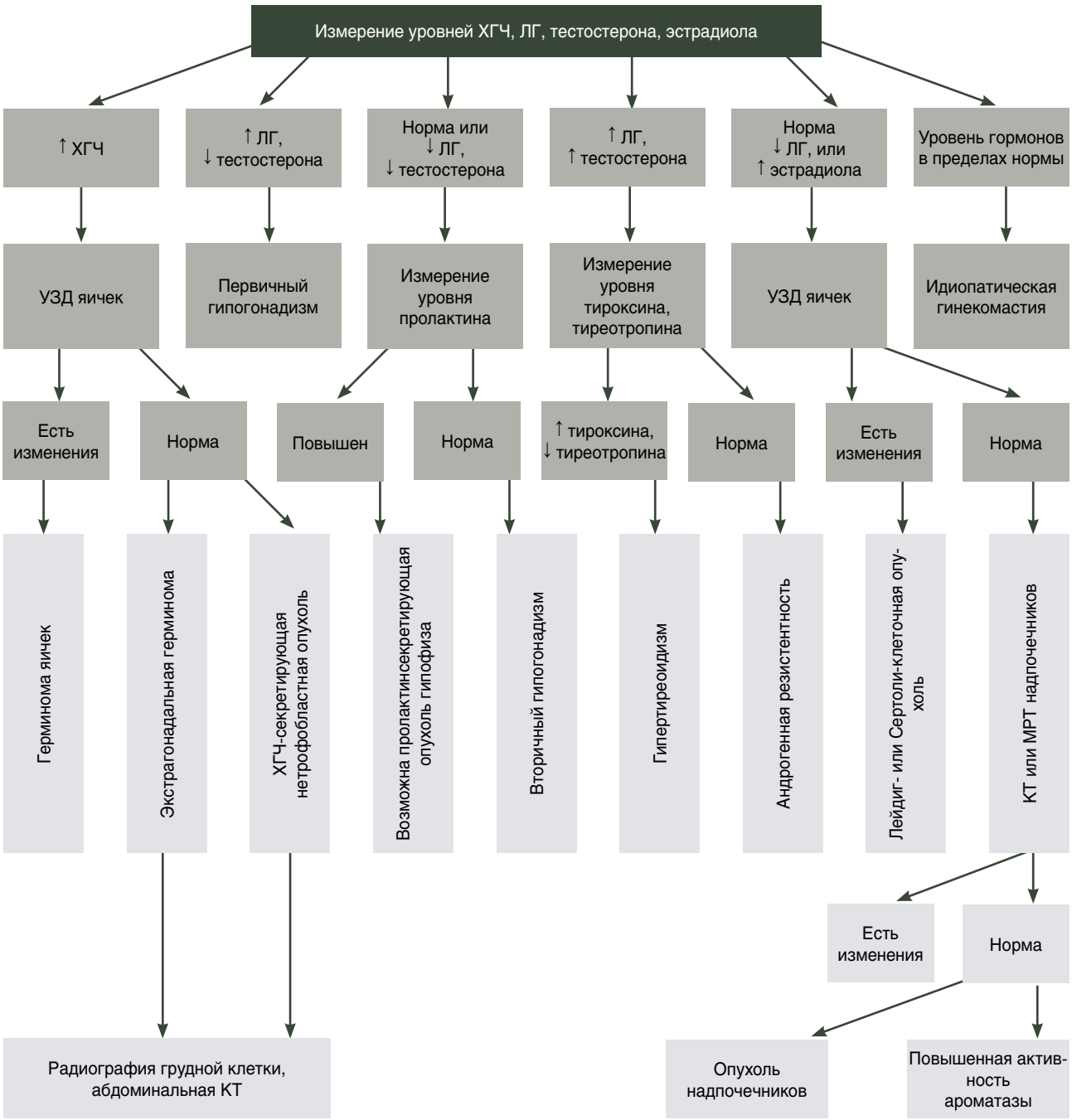
Лечение

Если установлена специфическая причина гинекомастии и лечение осуществляется в период пролиферативной фазы, проявляющейся болевым симптомом, можно достичь регрессии увеличения МЖ. Регрессия наиболее часто достигается при отмене лекарственных препаратов, которые обусловили гинекомастию, или после начала лечения тестостероном при первичном гипогонадизме. При индуцированной лекарственными средствами гинекомастии уменьшение чувствительности МЖ и смягчение железистой ткани обычно происходит в течение первого месяца после отмены препаратов, которые вызвали ее развитие. Но если же гинекомастия существует более года, вряд ли она существенно регрессирует самостоятельно или после медикаментозной терапии по причине фиброза МЖ. В ряде сообщений указывается, что с косметической целью пациентам может быть выполнен ряд процедур: подкожная мастэктомия, ультразвуковая липосакция или аспирационная липэктомия [32, 33].

При быстро развившейся гинекомастии (фаза пролиферации), клинически проявляющейся болезненностью и повышенной чувствительностью МЖ, пациенту следует назначить медикаментозную терапию. Большинство исследований, проводимых с целью изучения влияния препаратов тестостерона (у больных без гипогонадизма): дигидротестостерона, даназола, цитрата кломифена, тамоксифена, тестолактона, были неконтролируемыми, и поэтому сложно интерпретировать их результаты, в т.ч. и потому, что гинекомастия может разрешаться спонтанно [34, 35]. Недостатком же проведенных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний было небольшое количество исследуемых пациентов.

На сегодняшний день не существует единых стандартов лечения гинекомастии. В рандомизированных и нерандомизированных исследованиях по применению селективного модулятора эстрогенных рецепторов тамоксифена в дозе 20 мг/сут в течение 3 мес установили его эффективность: частичное уменьшение размеров МЖ при гинекомастии выявлено у 80% пациентов и полное у 60% [36-45]. У тех больных, у которых применение тамоксифена было эффективным, наблюдались уменьшение боли и снижение

Схема 2. Интерпретация уровней гормонов и рекомендации, касающиеся последующей диагностики пациентов с гинекомастией (Braunstein G.D., 1993)



чувствительности МЖ в течение первого месяца терапии. Ретроспективным анализом результатов лечения больных идиопатической гинекомастией выявлено, что у 78% пациентов, получавших тамоксифен, было достигнуто полное излечение гинекомастии, а при использовании даназола такой результат был получен лишь у 40% мужчин [42]. Согласно обобщенным результатам исследования по применению тамоксифена, включавшем 225 пациентов, побочные эффекты от приема препарата возникали редко, проявлялись болью в эпигастральной области (2 больных) [38] и посттравматическим тромбозом глубоких вен (1 пациент) [43].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены мальчики с пубертатной гинекомастией, терапия ингибитором ароматазы – анастразолом – не была более эффективной, чем плацебо [46]. Несмотря на то что у 5 из 10 пациентов с пубертатной гинекомастией, вошедших в одно неконтролируемое исследование, терапия селективным модулятором эстрогенных рецепторов (ралоксифеном) привела к уменьшению размеров МЖ, этих данных недостаточно, чтобы рекомендовать применение этого препарата в терапии гинекомастии [44].

Таблица. Признаки и симптомы патологических процессов, приводящих к гинекомастии

Патологические состояния	Симптомы	Признаки
Опухоль яичек:		
• клеток Лейдига или Сертоли	Боль в яичке, увеличение яичка; снижение либидо	Яичко уплотнено, увеличено, контралатеральное – немного атрофично, признаки феминизации
• герминомы	Боль в яичке, его увеличение; симптомы метастазирования (боль в спине, кровохаркание)	Яичко уплотнено
Опухоли надпочечников	Потеря веса, снижение либидо, возможны проявления Кушингоидного синдрома или избыточной продукции минералокортикоидов	Абдоминальное ожирение, признаки Кушингоидного синдрома или избыточной продукции минералокортикоидов (гипертензия)
Эктопические ХГЧ-секретирующие опухоли	Потеря веса, респираторные проявления карциномы легких, абдоминальные проявления гепатоцеллюлярной, желудочной или почечноклеточной карцином	Зависят от локализации первичной опухоли и наличия или отсутствия метастазов
Гипогонадизм:		
• первичный	Сниженное либидо, эректильная дисфункция, вазомоторные симптомы	Яички уменьшены, имеют плотную консистенцию при синдроме Клайнфельтера (мягкую – при его отсутствии); развитие вторичных половых признаков в препубертате; возможны системные расстройства (например гемохроматоз)
• вторичный	Сниженное либидо, эректильная дисфункция, симптомы недостаточности гормонов гипофиза, головная боль, офтальмологические симптомы	Яички уменьшены; возможно ограничение поля зрения при опухолях гипофиза или турецкого седла; признаки гипотиреоидизма, избыток или дефицит гормона роста; галакторрея
Гипертироидизм	Потеря веса, сердцебиение, потливость, повышенная частота дефекации, нервозность, нарушение терморегуляции	Зоб, тремор, тахикардия, ретракция верхнего века
Заболевания печени	Анорексия, тошнота, рвота, потеря веса (или прибавка в весе за счет асцита), отеки, желтуха, зуд	Желтуха, увеличение или уменьшение печени, асцит, отеки
Заболевания почек	Анорексия, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, олигурия или полиурия, зуд, желтоватый оттенок кожи	Вялость, тремор, уремия, гипертензия
Нечувствительность к андрогенам	Сниженное либидо, бесплодие	Возможны гипоспадия или нечеткость дифференцировки наружных гениталий, неврологические расстройства (например слабость проксимальных мышц, спинальная мышечная атрофия и т.д.)
Семейный или спорадический синдром избытка ароматазы	Отсутствуют	Препубертатное развитие гинекомастии, интенсивный рост в детстве, неполная маскулинизация

Предполагается, что лечение тамоксифеном может предотвратить развитие гинекомастии у мужчин, которым проводят монотерапию рака простаты большими дозами бикалутамида. Рандомизированное двойное слепое контролируемое 48-недельное исследование [47], в которое вошли мужчины, получающие высокие дозы (150 мг/сут) бикалутамида, показало, что гинекомастия наблюдалась у 10% пациентов, дополнительно получавших тамоксифен по 20 мг/сут; у 51% лиц, принимавших 1мг/сут анастразола, и у 73% лиц группы плацебо ретроспективно масталгия определялась соответственно у 6; 27 и 39% участников этих групп. В другом исследовании [48] по 3-месячной терапии гинекомастия, масталгия или оба проявления наблюдались у 69,4% пациентов группы плацебо, у 11,8% мужчин, получавших тамоксифен ($p < 0,001$ по сравнению с группой плацебо) и у 63,9% больных, принимавших анастразол (статистически достоверной разницы в сравнении с группой плацебо выявлено не было). Еще одно рандомизированное исследование показало, что терапия тамоксифеном в дозе 10 мг является профилактикой развития гинекомастии. У пациентов, получавших монотерапию бикалутамидом, гинекомастия сохранялась у 68,9%, масталгия – у 56,8% лиц. Эти показатели были статистически достоверно ниже у больных, которым проводили радиотерапию зоны МЖ дозой в 12 Гр в первый день лечения совместно с терапией бикалутамидом (34 и 30% соответственно), а также у пациентов, принимавших бикалутамид и тамоксифен (8 и 6% соответственно) [49]. Однако несмотря на то что тамоксифен применяется в лечении рака простаты, Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) не одобрило его применение для лечения гинекомастии.

В настоящее время остается не ясным, является ли бессимптомная гинекомастия пожилых мужчин патологическим состоянием или проявлением нормального процесса старения. Вполне возможно, однако научно не доказано, что многие случаи бессимптомной гинекомастии обусловлены процессом избыточной ароматизации андрогенов в субареолярной жировой ткани, что приводит к высокой локальной концентрации эстрогенов, а также к возрастному снижению образования тестостерона [11, 12, 50]. Другая вероятная причина гинекомастии заключается в возможном длительном влиянии на организм неизвестных экзогенных эстрогенов или антиандрогенов [18, 19, 21].

Также нет единого мнения по поводу того, какие биохимические исследования следует проводить у пациентов с бессимптомной гинекомастией. Так, считается, что проведение диагностических тестов показано больным с клинически манифестной гинекомастией, у которых нельзя определить ее причину, исходя из анамнеза заболевания и физикального обследования, однако проспективные исследования «цена-польза» у данной популяции не были проведены. В ретроспективном исследовании 87 мужчин с симптоматически манифестной гинекомастией установлено, что у 16% пациентов имелись болезни печени или почек, у 21% – лекарственно индуцированная гинекомастия, у 2% – гипертиреоидизм, у 61% – идиопатическая гинекомастия. Эндокринологические тесты были выполнены 45 из 53 больных идиопатической гинекомастией, и только у одного из них (2%) обнаружили эндокринную патологию – скрытую опухоль тестикулярных клеток Лейдига [51].

Также не установлено, почему применение ингибиторов ароматазы не эффективно в лечении и профилактике гинекомастии у пациентов с раком простаты, получающих терапию антиандрогенами, хотя у многих из них происходит ароматизация андрогенов в эстрогены.

Выводы и рекомендации

Таким образом, бессимптомная гинекомастия достаточно часто обнаруживается при физикальном обследовании. Тщательного выяснения анамнеза заболевания и осмотра, как правило, бывает вполне достаточно для установления пубертатной, лекарственно индуцированной гинекомастии или для выявления патологических процессов, лежащих в основе заболевания, за исключением гипогонадизма. В большинстве случаев с возрастом пубертатная гинекомастия разрешается самостоятельно и нуждается лишь в окончательном подтверждении ее исчезновения с помощью объективного осмотра. У взрослых мужчин с острым течением процесса (болезненной гинекомастией), за исключением случаев с установленной причиной заболевания, следует определить уровни ХГЧ, тестостерона и эстрадиола. На этапе острого проявления симптомов больному может быть назначен тамоксифен в дозе 20 мг/сут курсом 3 мес. Если в течение года гинекомастия не регрессирует или же если пациента с длительно существующей гинекомастией беспокоит его состояние, можно применить хирургические способы коррекции косметического дефекта (резекция железистой ткани МЖ и субареолярной жировой ткани), которые дают хорошие результаты в большинстве случаев. Мужчинам с бессимптомной гинекомастией, которая их не беспокоит, и не обследованным ранее по поводу заболевания, рекомендован минимальный перечень исследований, в частности измерение уровней тестостерона и ЛГ. При этом лечение гинекомастии должно быть направлено на уменьшение объема МЖ, другие цели терапии – нецелесообразны.

Профессиональное руководство по ведению больных с гинекомастией на сегодня пока не разработано.

Остеопороз у мужчин*

Peter R. Ebeling, доктор медицины, профессор отдела медицины Королевского госпиталя и отдела эндокринологии университета Мельбурна, Австралия

Остеопороз (ОП) продолжает оставаться общепризнанной проблемой, но, к сожалению, при возникновении переломов терапия этого заболевания в большинстве случаев не проводится. У мужчин треть составляют переломы бедренной кости [1], и уровень смертности в результате переломов бедра на 37,5% превышает аналогичный показатель у женщин [2]. Примерно 40% таких переломов случаются в домашних условиях, а у 20% мужчин с переломом бедра в анамнезе через определенное время случается повторный перелом. Почти половина переломов бедренной кости у мужчин происходит в возрасте до 80 лет [3].

Среди пожилых мужчин также распространены переломы позвонков. Однако по сравнению с женщи- нами частота таких травм с возрастом у них снижается, что, по видимому, обусловлено не ОП, а травматическим генезом переломов [46]. Большинство переломов позвонков (70-85%) безболезненны и приводят к уменьшению роста, снижению качества жизни, респираторным нарушениям [7], повышают риск смерти, бедренных и других переломов. Установлено, что большая часть переломов возникает у мужчин, даже если при исследовании минеральной плотности кости (МПК) у них не выявляют остеопоротических изменений. Это свидетельствует о необходимости использования других диагностических критериев для выявления риска переломов [8].

Вторичные причины потери костной массы

ОП у мужчин часто имеет вторичное происхождение (табл. 1). К основным вторичным причинам ОП относятся: прием кортикостероидов, злоупотребление алкоголем, гипогонадизм [9].

Потеря костной массы

По результатам проведенных лонгитудинальных исследований (Delmans P.D., Szulc P., 2001) было сделано предположение, что динамика потери костной массы у мужчин увеличивается после 70 лет [14] и связана с дефицитом тестостерона или эстрадиола [15]. По сравнению с потерей костной массы у женщин, у которых с возрастом нарушается трабекулярная структура, потеря костной массы у мужчин связанная с истончением трабекул – вторична и обусловлена снижением синтеза кости [16]. Низкий риск возникновения переломов в начале жизни у мужчин объясняется сохранением у них количества трабекул. Если у мужчин потеря губчатого вещества начинается в молодом возрасте, то она обусловлена измене- ниями системы, которая регулируется инсулиноподобным фактором роста 1 (IGF1), тогда как потеря кортикального слоя кости происходит позже (в 85% случаев начинается после 50 лет) и связана со снижением биодоступности тестостерона, эстрогена и с изменениями костной ткани [17].

Таблица 1. Вторичные причины ОП мужчин

Распространенные	Реже встречающиеся
• Синдром Кушинга или терапия кортикостероидами в дозе > 5 мг/сут в течение > 3 мес • Злоупотребление алкоголем** • Первичный или вторичный гипогонадизм (обусловленный кортикостероидами, опиоидами, андроген-супрессивной терапией рака простаты) • Недостаточное потребление кальция с пищей или дефицит витамина D (сывороточный 25-гидроксивитамин D < 30 нг/мл) • Курение • Отягощенный семейный анамнез: переломы после незначительных травм	• Низкая МПК (< 20) и нарушение питания, которое снижает МПК • Недостаточные или избыточные физические нагрузки • Прием противоэпилептических медикаментов (фенитона, фенобарбитона, карбамазепина) • Тиреотоксикоз или повышенный уровень тироксина • Первичный гиперпаратиреоидизм • Хронические заболевания печени или почек • Мальабсорбция, в т.ч. целиакия • Гиперкальциурия • Сахарный диабет 1-го или 2-го типа • Множественная миелома или другие моноклональные гаммапатии • ВИЧ или его лечение ингибиторами протеазы • Мастоцитоз • Трансплантация органов или влияние иммуносупрессивных факторов (циклоспорины и такролим) • Неполноценный остеогенез

** ≥ 533 мл пива или ≥ 207 мл вина, или ≥ 59 мл водки в день

* С полной версией можно ознакомиться: The New England Journal of Medicine. April 3, 2008; Number 14; Volume 358: 1474-1482.

Диагностика

МПК, измеряемая с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, – один из наиболее точных способов оценки риска возникновения переломов. Уменьшение МПК бедренной кости на одно стандартное отклонение (standard deviation, SD) повышает риск развития перелома этой кости в 2,6 раза. Исходя из прямой взаимосвязи между МПК и переломами, рабочая группа ВОЗ разработала критерии диагностики ОП и остеопении для женщин постменопаузального возраста, основываясь на общих показателях МПК бедра (табл. 2). На сегодня эти рекомендации применимы и по отношению к мужчинам.

Согласно последним эпидемиологическим данным, у мужчин и женщин одного возраста наблюдается почти одинаковый риск возникновения переломов независимо от абсолютной величины МПК позвонков или бедренной кости [18-20]. Тем не менее средний показатель МПК у мужчин с переломом бедра выше по сравнению с таковым у женщин. Это позволяет предположить, что риск возникновения переломов у мужчин, в отличие от женщин, обусловлен другими факторами (костной микроархитектоникой, травматизмом).

Используя специфические для мужчин показатели МПК бедренной кости, в исследовании National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III, 1999-2002) выявлено, что в США у 6% мужчин в возрасте после 50 лет имеется ОП и у 47% – остеопения [21], а у женщин – 18 и 50% соответственно. Однако если бы для мужчин использовались критерии оценки ОП, применяемые для женщин, то распространенность ОП и остеопении у мужчин была бы ниже на две трети.

Мужчинам старше 70 лет, а также лицам младше этого возраста, но при наличии факторов риска развития ОП, рекомендуется денситометрия кости (табл. 3). Измерение МПК шейки бедра предпочтительнее, чем измерение МПК тел позвонков. При этом у пациентов в обязательном порядке следует оценивать факторы риска возникновения ОП и наличие клинических признаков развития ОП из-за вторичных причин.

Дополнительные методы диагностики

Лабораторные исследования

Стандартные лабораторные исследования включают определение в сыворотке крови уровней креатинина, тиротропина и общий анализ крови. При наличии клинических показаний могут быть выполнены следующие лабораторные методы исследования: определение уровня белка в крови, выявление в моче белка Бен-Джонса (с целью диагностики моноклональной гаммапатии), тест на выявления антител к тканевой трансглютаминазе (для выявления целиакии), определение содержания кортизола и кальция в суточном количестве мочи, тесты на антитела к ВИЧ.

Поскольку на основании анамнеза заболевания и данных объективного осмотра не всегда удается диагностировать гипогонадизм, у мужчин с ОП рекомендуется определять уровень общего тестостерона. В некоторых случаях дополнительную информацию можно получить при определении уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Например, у пациентов с инсулинорезистентностью или ожирением низкий уровень ГСПГ может затруднять оценку уровня общего тестостерона.

Также следует определять уровень 25-гидроксивитамина D в крови. При его концентрации ниже 30 нг/мл (75 нмоль/л) показано лечение.

Некоторые данные свидетельствуют о взаимосвязи маркеров метаболизма костной ткани с риском возникновения переломов у мужчин [24]. Эти биологические маркеры высокоизменчивы, их измерение не улучшает качество диагностики ОП, поэтому в обычной практике оно не рекомендуется. Однако такая диагностика может быть показана в тех случаях, когда ОП не может быть выявлен с помощью обычных методов, а также для мужчин с очень низкой МПК с целью выявления интенсивности костеобразования.

Лечение

Решение о проведении терапии должно основываться на оценке абсолютного риска возникновения переломов. Значение МПК – ключевой фактор в принятии данного решения. Рабочая группа ВОЗ установила, что факторы риска могут быть использованы в качестве предикторов риска переломов независимо от показателей МПК как у мужчин, так и у женщин (табл. 3) [22, 30]. Считается, что использование этих факторов наряду с оценкой МПК улучшит профилактику возможных переломов по сравнению с использованием только показателей МПК. Кроме того, предиктором повышенного риска переломов является низкий уровень таких биомаркеров, как тестостерон [23] и 25-гидроксивитамин D.

Немедикаментозная терапия

Общие профилактические мероприятия и изменение образа жизни рекомендованы всем мужчинам. К ним относят:

- физические упражнения, направленные на снижение избыточного веса, включая тренировки, с целью увеличения мышечной массы и силы (выполнять не реже трех раз в неделю);
- освоение программ, направленных на профилактику падений (упражнения на балансировку, визуальная оценка обстановки и т.п.);
- адекватное потребление кальция с продуктами питания (1200-1500 мг/сут) и/или в таблетированном виде; витамина D (800-2000 МЕ/сут), особенно для мужчин старше 65 лет; целевой уровень 25-гидроксивитамина D в крови ≥ 30 нг/мл (75 нмоль/л);
- отказ от курения и алкоголя.

Здоровым людям старшего возраста показаны интенсивные, с возрастающей нагрузкой, физические упражнения, направленные на увеличение мышечной массы [32], поскольку в целом это приводит к повышению МПК. Несмотря на недостаточное количество данных клинических исследований (Michaelsson K., Olofsson H. et al., 2007), свидетельствующих о том, что такие занятия снижают риск

Таблица 2. Диагностические критерии ОП согласно ВОЗ

Категория	Критерии
Нормальная костная масса	Величина МПК находится в пределах 1 SD*; показатель T score (стандартное отклонение от значений данного показателя в молодом возрасте) ≥ -1,0
Низкая костная масса (остеопения)	Величина МПК превышает 1 SD, но не достигает 2,5 SD; T score находится в пределах от -1,0 до -2,5
ОП	Величина МПК составляет 2,5 SD или выше; T score ≤ -2,5
Выраженный ОП	Величина МПК составляет 2,5 SD или выше; имеется один перелом или более

* За стандарт взято SD костной ткани взрослого человека в молодом возрасте.

возникновения переломов, результаты наблюдений подтверждают низкий уровень риска переломов среди мужчин старшего возраста, которые ведут активный образ жизни [33]. Метаанализ исследований (Chang J.T. et al., 2004) показал, что упражнения на балансировку и повышение физической выносливости снижают риск падений среди пожилых мужчин [34]. Поэтому стратегию, направленную на предупреждение падений [35], следует рекомендовать всем пациентам.

Для поддержания МПК часто рекомендуется принимать кальций в комбинации с витамином D, однако данные исследований относительно пользы такой комбинации противоречивы. Вместе с тем, в последнем систематическом обзоре (Tang B.M. et al., 2007), включавшем около 64 тыс. участников рандомизированных исследований, выявлено, что при приеме кальция в дозе ≥ 1200 мг/сут или кальция с витамином D (800 МЕ/сут и более) частота переломов у лиц обоего пола старше 50 лет снижалась на 12% [37]. При этом снижение частоты переломов было более выражено у пациентов, которые хотя бы на 80% соблюдали предписанные рекомендации по приему кальция и витамина D. Частота переломов в данной группе снизилась на 24% по сравнению с 12% пациентов с низким уровнем комплайентности. Кроме того, частота переломов снижалась у лиц, у которых суточное потребление кальция и витамина D составило не менее 1200 мг и 800 МЕ соответственно. Исследованием, в котором сравнивали эффективность приема кальцитриола (активного метаболита витамина D_3) в дозе 0,5 мкг/сут с соединениями кальция в дозе 1 г/сут, выявлено, что изменения МПК были сходны в обеих группах в течение двухлетнего периода [38]. С целью поддержания концентрации 25-гидроксивитамина D в крови на уровне 30 нг/мл и более необходим дополнительный прием 800-200 МЕ/сут холекальциферола [39]. Рекомендованная суточная доза кальция для мужчин с ОП составляет 1200-1500 мг.

Медикаментозная терапия

Медикаментозную терапию назначают мужчинам, у которых показатель T score ниже -2,5 или, если, диагностированы потеря костной массы и переломы позвонков. Большинство специалистов также рекомендуют проводить фармакотерапию лицам с остеопенией и невертебральными переломами, возникающими в результате незначительных травм (схема).

Бисфосфонаты

По результатам рандомизированного двойного слепого исследования (Orwoll E., Ettinger M. et al., 2000) с участием 241 мужчины с гипо- или эугонадизмом и ОП было установлено, что лечение алендронатом в дозе 10 мг/сут в течение 2 лет увеличивает МПК позвоночника и шейки бедра [40] и достоверно снижает частоту рентгенологически (но не клинически) диагностированных переломов позвонков в течение 2 лет (0,8% по сравнению с 7,1% в группе плацебо). Снижения частоты переломов другой локализации исследованием не выявлено.

В открытом сравнительном исследовании (Ringe J.D. et al., 2006) пациенты с ОП принимали пероральный бисфосфонат ризедронат в дозе 5 мг/сут в течение года. В результате у них установлено повышение МПК позвоночника, проксимального отдела бедренной кости [41] и рентгенологически диагностировано снижение риска возникновения переломов позвонков. Однако недостатком этого исследования было отсутствие слепого контроля. Чтобы определить влияние пероральных бисфосфонатов на снижение риска невертебральных и бедренных переломов у мужчин с ОП требуются дополнительные сведения.

В последнее рандомизированное клиническое испытание (Lyles K.W., Colon-Emeric C.S. et al., 2007) были включены пожилые мужчины с переломами бедренной кости в анамнезе, которым в течение 23 мес назначали внутривенно золедроновую кислоту в дозе 5 мг 1-2 раза в год. В результате было установлено уменьшение общеклинических проявлений переломов и смертности, хотя частота переломов бедра в результате такой терапии не снижалась [42]. К возможным неблагоприятным эффектам золедроновой кислоты относятся лихорадка, миалгия, ухудшение функции почек.

Одновременное применение парентеральных и пероральных форм бисфосфонатов в редких случаях может привести к остеонекрозу челюсти, однако в настоящее время описано лишь несколько таких случаев у пациентов, получающих терапию ОП в рекомендованных дозах [43].

Анаболические препараты

С помощью анаболических препаратов возможно корректировать недостаточную функцию остеобластов, обусловливающую ОП у мужчин [44]. В исследованиях E.S. Orwoll et al. (2003) обнаружено, что ежедневное подкожное введение 20 мкг терипаратида

Таблица 3. Степень риска возникновения перелома бедра для мужчин и женщин (Kanis J.A. et al., 2005; Meier C. et al., 2008)

Факторы риска	Степень риска, корректирующаяся на МПК (95% доверительный интервал)
Низкая или высокая МПК: • 20-25 • 30-25	1,42 (1,23-165) 1 (0,82-1,21)
Переломы в возрасте до 50 лет	1,62 (1,30-2,01)
Переломы бедра у родителей	2,28 (1,48-3,51)
Курение	1,60 (1,27-2,02)
Систематический прием кортикостероидов в течение > 3 мес	2,25 (1,60-3,15)
Злоупотребление алкоголем	1,70 (1,20-2,42)
Ревматоидный артрит	1,73 (0,94-3,2)
Низкий уровень тестостерона: • переломы бедра • другие невертебральные переломы	1,88 (1,24-2,82) 1,32 (1,03-1,68)

(паратиреоидного гормона) увеличивает МПК позвоночника и проксимального отдела бедра у мужчин с гипо-, эугонадизмом и ОП [45]. Последующие наблюдения J.-M. Kaufman et al. (2005) показали, что проведенная терапия терипаратидом ассоциировалась со снижением риска переломов позвонков среднетяжелой и тяжелой степени [46]. Данные относительно влияния терипаратида на невертебральные переломы отсутствуют. Следует отметить, что повышение МПК, обусловленное паратиреоидной гормональной терапией, замедлялось, когда паратиреоидные гормоны назначали вместе с алендронатом [47]; также МПК не изменялась, когда в дополнение к гормонам назначали резидронат [48]. По окончании паратиреоидной гормональной терапии рекомендовано лечение бисфосфонатами, поскольку такая тактика положительно влияет на повышение МПК [49]. Побочные эффекты терипаратида незначительны и включают головокружение и судороги мышц нижних конечностей (менее чем у 10% пациентов). В онкогенетическом эксперименте, проведенном на крысах, было выявлено повышение риска развития остеосаркомы в результате применения терипаратида, однако в исследованиях на людях эти данные не подтвердились. Этот препарат показан мужчинам с тяжелым ОП, а также лицам, у которых терапия бисфосфонатами неэффективна.

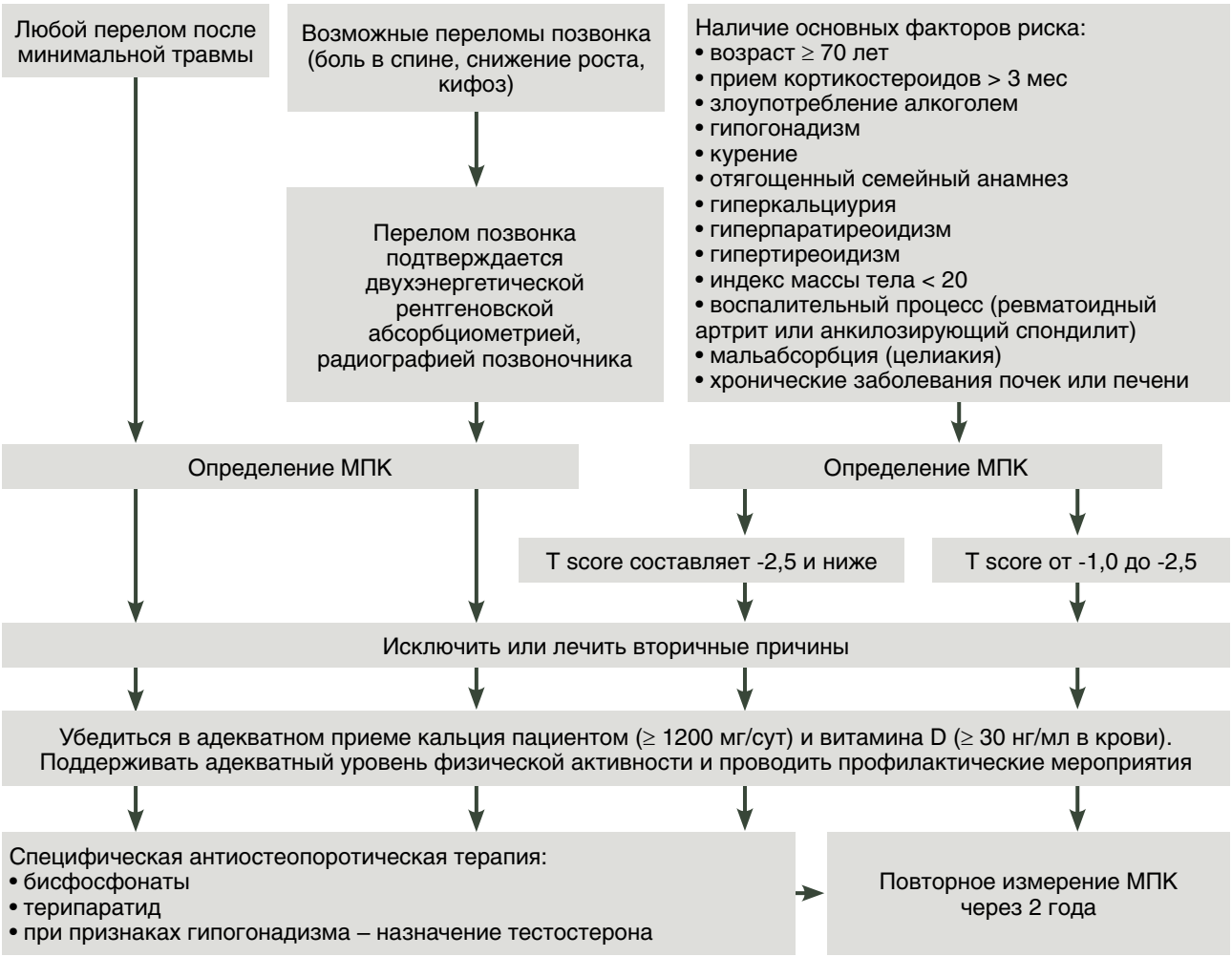
Терапия тестостероном

В настоящее время проведено небольшое количество испытаний, посвященных изучению эффективности терапии ОП тестостероном у мужчин, и ни в одном из них не использовали переломы как конечную точку исследования. Влияние тестостерона на кортикальное и губчатое вещества кости максимально выражено у гипогонадных взрослых пациентов [50]. В трехлетнем исследовании (Amory J.K., Watts N.B. et al., 2004), включавшем мужчин старше 65 лет с гипогонадизмом, получавших заместительную терапию тестостероном, установлено повышение МПК позвоночника на 8,9% по сравнению с группой плацебо [51]. В двухлетнем наблюдении (Benito M., Vasilic B., et al., 2005) за пациентами с гипогонадизмом с использованием магниторезонансного исследования выявлено, что терапия тестостероном увеличивает прочность губчатого вещества [52].

Результаты применения тестостерона у эугонадных мужчин неоднозначны. В одном исследовании (Snyder P.J. et al., 1999) при трансдермальном применении гормона не повышалась МПК у эугонадных мужчин старше 65 лет по сравнению с группой плацебо [53], тогда как в ходе других наблюдений F.H. Anderson et al. (1996-1997) было установлено, что внутримышечные инъекции улучшали показатели МПК [54, 55]. Такие различия в эффективности терапии могут быть связаны с исходным уровнем тестостерона в организме до начала лечения. Предварительный анализ первого исследования [53] показал, что у мужчин с уровнем тестостерона ниже 200 нг/дл отмечалось существенное повышение МПК позвоночника в ходе гормональной терапии. Неблагоприятные эффекты при применении тестостерона, такие как полицитемия, апноэ во сне, доброкачественное увеличение или рак простаты, являются противопоказанием для проведения такой терапии с целью лечения ОП эугонадных мужчин до тех пор, пока не будут получены дополнительные данные в поддержку лечения тестостероном данной группы лиц.

Таким образом, в последнее время отчетливо наблюдается снижение риска возникновения невертебральных переломов и переломов бедренной кости в результате пероральной терапии бисфосфонатами. Следует отметить, что периодичность исследования МПК все еще окончательно не определена. Считается, что проведение оценки МПК один раз в два года вполне рациональна для мужчин, в т.ч. и для тех, кому проводится медикаментозная терапия ОП.

Схема. Лечение ОП у мужчин



Дополнительного изучения требуют и аспекты безопасности терапии тестостероном.

Рекомендации

Международное общество по клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry) рекомендует проводить скрининг МПК мужчинам 70 лет и старше, а также лицам младше 70 лет с повышенной ломкостью костей, переломами или другими состояниями, свидетельствующими о предрасположенности к ОП [57]. Канадское практическое руководство (Canadian clinical practice guidelines) от 2002 г. рекомендует выполнять скрининг у мужчин старше 65 лет [58]. В обоих руководствах предлагается применять бисфосфонаты в качестве первой линии терапии у мужчин из группы риска по ОП (согласно показателям МПК), лицам старше 50 лет с переломами и показателем T score ниже -1,5, а также мужчинам любого возраста с остеопенией, принимающим кортикостероиды длительностью ≥ 3 мес или страдающим гипогонадизмом. В последнем руководстве Национальной ассоциации остеопороза США (National Osteoporosis Foundation guidelines) [59] рекомендуется проводить медикаментозную терапию мужчинам в возрасте 50 лет и старше с переломом позвонков или бедренной кости; лицам с T score < -2,5; при T score в пределах от -1,0 до -2,5 с 3% и более вероятностью перелома бедренной кости в течение последующих 10 лет или с 20% вероятностью переломов в результате незначительного травматизма.

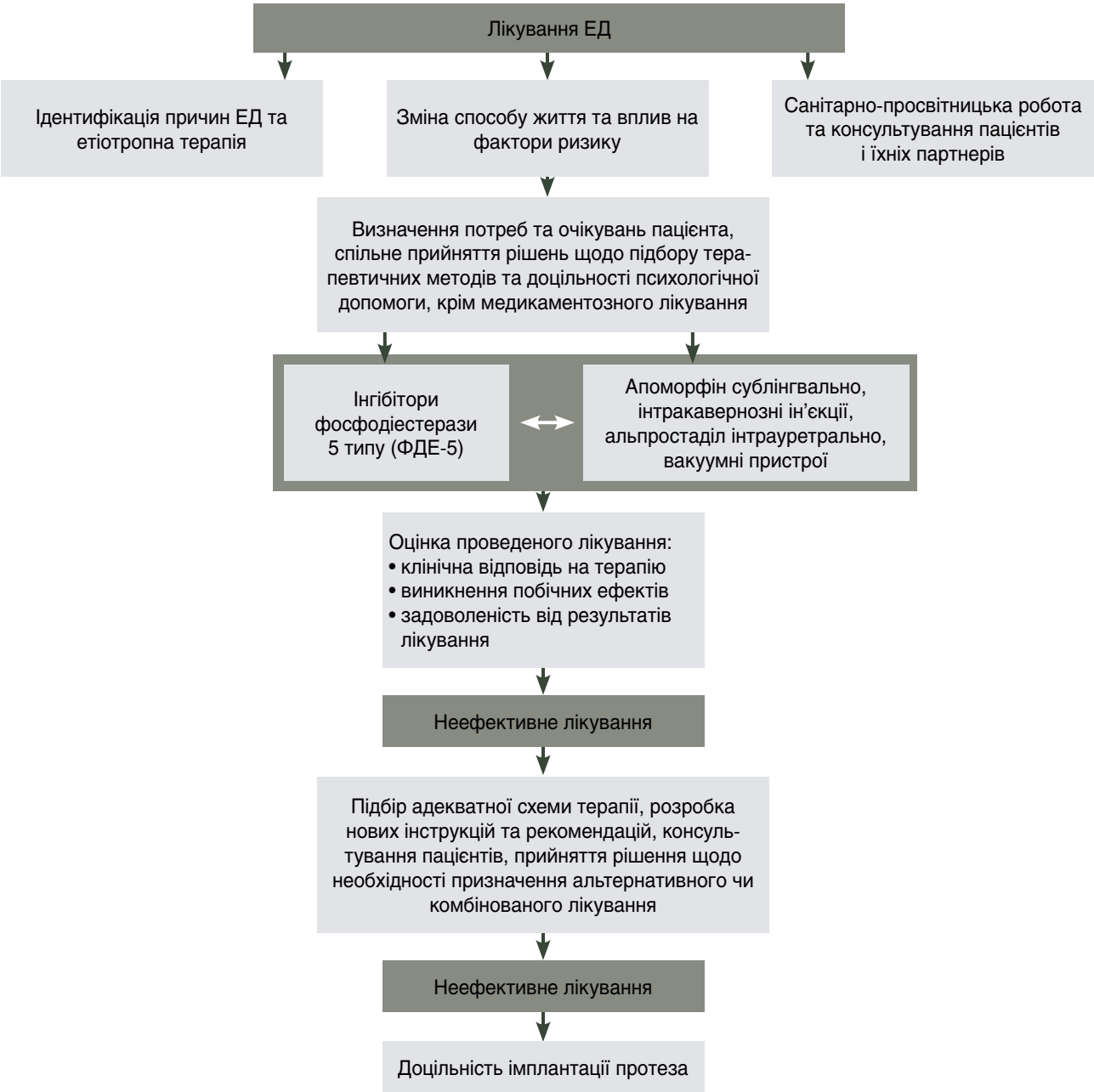
Таким образом, ОП у мужчин часто остается недиагностированной и нелеченной патологией. У лиц старше 70 лет и у мужчин молодого возраста с клинически проявляющимися факторами риска развития ОП следует измерять МПК, используя двухэнергетическую рентгенологическую абсорбциометрию. Также необходимо определять уровень общего тестостерона и 25-гидроксивитамина D в крови. Кроме этого, пациентам следует рекомендовать прием кальция в дозе как минимум 1200 мг/сут, витамин D по 800 МЕ/сут и регулярно выполнять физические упражнения по наращиванию мышечной массы. Уровень T score ≤ -2,5 – показатель потери костной массы. Показанием к назначению медикаментозной терапии является диагностированный перелом позвонков. В качестве препаратов первой линии терапии ОП у мужчин в настоящее время рекомендуют пероральные бисфосфонаты. При их назначении пациента следует проинформировать о возможных нежелательных эффектах антиостеопоротической терапии.

Лікування еректильної дисфункції*

Лікування пацієнта з еректильною дисфункцією (ЕД) не повинно обмежуватися лише симптоматичною терапією. Обов'язковими умовами успішної терапії цього захворювання є правильне визначення патогенетичних та етіологічних чинників, що зумовлюють появу ЕД та своєчасний початок лікування у максимально ранньому періоді захворювання. ЕД може бути пов'язана з факторами, які можна досить успішно контролювати та модифікувати простою зміною способу життя та вживанням лікарських засобів. При цьому вплинути на них можливо як до виникнення захворювання, так і на початку процесу лікування ЕД. Насамперед це має особливе значення для пацієнтів із серцево-судинною патологією та метаболічними порушеннями (артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом [ЦД]).

Терапію ЕД досить успішно проводять за допомогою використання широкого арсеналу сучасних методів, однак остаточно дане захворювання не виліковується. Єдиним винятком є психогенна та посттравматична артеріогенна ЕД у молодих пацієнтів, а також гормональні порушення (гіпогонадизм або гіперпролактинемія), при яких зазвичай успішно використовується спеціальне лікування (схема).

Схема. Алгоритм лікування ЕД



* Із повною версією можна ознайомитися: http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Male_Sexual_Dysf.pdf

Еректильна дисфункція після радикальної простатектомії

Прийом лікарських засобів пацієнтами, яким було проведено радикальну простатектомію (РП), є обов'язковим для відновлення у них еректильної функції після оперативного втручання. Низкою досліджень доведено, що показники відновлення еректильної функції після РП були досить високими у пацієнтів, які приймали хоча б один із препаратів, що призначаються при ЕД (з метою лікування або профілактики).

Історично так склалося, що лікування післяопераційної ЕД передбачало призначення інтракавернозних ін'єкцій, уретральних супозиторіїв, використання вакуумних пристроїв та імплантацію протезів статевого члена. Останні два методи пропонуються як терапія 2-ї та 3-ї лінії відповідно за умови, якщо пероральні препарати є недостатньо ефективними або з якихось причин протипоказані післяопераційним хворим.

Підхід до лікування ЕД після РП було радикально змінено з появою інгібіторів ФДЕ-5, призначення яких продемонструвало їхню ефективність, простоту використання, добру переносимість, безпечність, а також позитивний вплив на якість життя пацієнтів. На сьогоднішній день інгібітори ФДЕ-5 відносяться до 1-ї лінії пероральної фармакотерапії пацієнтів з ЕД після РП зі збереженням судинно-нервового пучка (СНП).

Раннє використання високих доз силденафілу після РП пов'язують зі збереженням гладких м'язів судин в кавернозних тілах. На відміну від осіб, яким призначали плацебо, в пацієнтів, які щодня приймали силденафіл, здебільшого відновлювалася спонтанна нормальна еректильна функція після білатеральної РП зі збереженням СНП за умови наявності непорушеної еректильної функції до проведення оперативного втручання.

У ході масштабного мультицентрового дослідження, проведеного в Європі та США (Montorsi F., Padma-Nathan H. et al., 2004), вивчали ефективність прийому тадалафілу при лікуванні пацієнтів з ЕД після білатеральної РП зі збереженням СНП. Відновлення еректильної функції спостерігалося у 71% пацієнтів, які отримували тадалафіл дозою 20 мг в порівнянні з 24% осіб, що приймали плацебо. У той же час кількість успішних спроб сексуального контакту становила 52% при прийомі тадалафілу дозою 20 мг у порівнянні з 26% при прийомі плацебо.

Окрім цього, в мультицентровому проспективному плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в Північній Америці (Brock G., Nehra A. et al., 2003) оцінювали ефективність лікування пацієнтів з ЕД варденафілом після однобічної та білатеральної РП зі збереженням СНП. У результаті використання варденафілу в дозі 20 і 10 мг еректильна функція покращувалася відповідно у 71 і 60% пацієнтів, що перенесли білатеральну РП зі збереженням СНП. Розширений аналіз даних, що стосуються тих же пацієнтів свідчив про переваги варденафілу в порівнянні з плацебо щодо кількості успішних спроб сексуального контакту, оргазмічної функції та загальної задоволеності статевим життям.

Етіопатогенетичне лікування ЕД

Гормональні порушення

При веденні хворих з гормональними порушеннями консультація ендокринолога має важливе значення. Дефіцит тестостерону – результат первинної тестикулярної недостатності або порушень у системі гіпофіз-гіпоталамус, у т.ч. функціональної пухлини гіпофіза, що призводить до гіперпролактинемії.

Тестостеронзамісна терапія (внутрішньом'язово, перорально або трансдермально) є досить ефективною, але її слід використовувати тільки за умов, коли інші ендокринні причини тестикулярної недостатності будуть виключені. Цей вид лікування протипоказаний чоловікам, що страждають на рак простати або мали прояви простатизму в анамнезі. Перед початком замісної терапії тестостероном необхідно провести пальцеве ректальне дослідження і тест на визначення сироваткового простатспецифічного антигену. Пацієнтів, які отримують терапію андрогенами, слід моніторувати стосовно клінічної відповіді на лікування та виникнення захворювань печінки та простати.

Протипоказань до терапії тестостероном в осіб із ішемічною хворобою серця, які належним чином були обстежені на гіпогонадизм і/або ЕД, немає. Крім того, важливою умовою є перевірка рівня гематокриту, а також коригування дози тестостерону, особливо при наявності застійної серцевої недостатності.

Гормональна терапія не завжди є ефективною у пацієнтів з ЕД, зумовленою гіпогонадизмом.

Посттравматична артеріогенна ЕД у молодих пацієнтів

У молодих пацієнтів із травмами таза чи промежини хірургічна реваскуляризація статевого члена є успішною в 60-70% випадків. Ушкодження слід верифікувати за допомогою дуплексного ультразвукового сканування та підтвердити фармакоартеріографією статевого члена.

Психологічне консультування та психотерапія

Для пацієнтів зі значними психологічними проблемами психосексуальне лікування може проводитися як окремо, так і в комплексі з іншим терапевтичним підходом. Проведення психосексуальної терапії займає багато часу, і її результативність варіює серед різних пацієнтів.

Терапія першої лінії

Пероральна фармакотерапія

Фермент ФДЕ-5 гідролізує циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ) у кавернозній тканині статевого члена. Інгібіція ФДЕ-5 проявляється збільшенням артеріального кровотоку, що призводить до розлаблення гладеньких м'язів судин кавернозних тіл, вазодилатації та ерекції статевого члена.

Як засіб для лікування ЕД Європейським агентством із лікарських засобів (European Medicines Agency, EMEA) та Управлінням по контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (FDA) були схвалені три потужні селективні інгібітори ФДЕ-5. Ці препарати не ініціюють ерекцію, тому пацієнти потребують сексуальної стимуляції, яка б сприяла ерекції.

Силденафіл

Першим доступним на ринку інгібітором ФДЕ-5 був препарат силденафіл (1998). Його ефективність

визначається виникненням ерекції і забезпеченням твердості, достатньої для вагінальної пенетрації. Силденафіл починає діяти через 30-60 хв після прийому. При вживанні важкої жирної їжі його ефективність знижується внаслідок більш тривалого всмоктування. Препарат призначають дозами 25; 50 і 100 мг. Рекомендована стартова доза – 50 мг; її слід коригувати, зважаючи на клінічну відповідь пацієнта на лікування та виникненя побічної дії. Ефективність може зберігатися протягом 12 год.

У ході одного з досліджень з аналізом «доза-реакція», що тривало 24 тиж (Goldstein I., Lue T.F., Padma-Nathan H. et al., 2002), про покращання ерекції повідомили 56; 77 і 84% пацієнтів, які отримували 25; 50 і 100 мг силденафілу відповідно, у порівнянні з 25% чоловіків, що приймали плацебо.

Ефективність силденафілу було підтверджено майже в кожній підгрупі пацієнтів з ЕД. Так, серед хворих на ЦД про поліпшення ерекції повідомили 66,6% осіб, про успішні спроби сексуального контакту – 63% в порівнянні з 28,6 і 33% чоловіків відповідно, які приймали плацебо.

Тадалафіл

Тадалафіл починає діяти через 30 хв після прийому з максимальним ефектом приблизно через 2 год. Ефективність зберігається до 36 год і не залежить від прийому їжі. Препарат призначають дозами 10 і 20 мг. Рекомендована стартова доза становить 10 мг; вона повинна бути скоригована з огляду на клінічну відповідь пацієнта на лікування та виникненя побічних ефектів.

У ході дослідженя з аналізом «доза-реакція», що проходило протягом 12 тиж (Brock G.B., McMahon C.G., Chen K.K. et. al., 2002), про покращання ерекції зазначали 67 і 81% пацієнтів, які отримували 10 і 20 мг тадалафілу відповідно в порівнянні з 35% осіб, що приймали плацебо.

Серед хворих на ЦД 64% пацієнтів повідомили про покращання ерекції в порівнянні з 25% чоловіків контрольної групи.

Варденафіл

Дія варденафілу починається через 30 хв після його прийому. Ефективність препарату знижується після вживання важкої жирної їжі (> 57% жирів). Варденафіл призначають дозами 5; 10 і 20 мг. Рекомендована стартова доза становить 10 мг, вона повинна бути скоригована, зважаючи на дієвість терапії та виникнення побічних ефектів.

У ході дослідження з аналізом «доза-реакція», що тривало 12 тиж, (Porst H., Rosen R., Padma-Nathan H. et. al., 2001), про покращання ерекції повідомили 66; 76 і 80% учасників, які отримували 5; 10 і 20 мг варденафілу відповідно, в порівнянні з 30% чоловіків, яким призначали плацебо.

Серед пацієнтів із ЦД у 72% – виявлено покращання ерекції в порівнянні з 13% чоловіків, які приймали плацебо.

Фармакокінетичні показники силденафілу, тадалафілу та варденафілу подані в таблиці 1. Небажані реакції зазвичай мають м'який характер і проходять самостійно при тривалому застосуванні цих препаратів (табл. 2).

Вибір інгібітора ФДЕ-5

На сьогодні немає даних подвійних чи потрійних сліпих мультицентрових досліджень, в яких би порівнювали ефективність і/або переваги у виборі пацієнтом того чи іншого лікарського засобу (силденафілу, тадалафілу чи варденафілу). Вибір препарату залежить від частоти статевих контактів (періодичний прийом або регулярна терапія, 3-4 рази на тиждень) та особистого досвіду пацієнта. Останній має знати про тривалість дії призначеного препарату, способи його застосування та про можливі небажані реакції.

У ході досліджень було виявлено, що за можливості вибору чоловіки надають перевагу лікарським засобам, що використовуються на вимогу (за потребою), а не проведенню тривалої терапії.

Безпечність інгібіторів ФДЕ-5

Результати клінічних випробувань показали, що використання пацієнтами силденафілу, тадалафілу і варденафілу не підвищує ризик виникнення у них інфаркту міокарда. Жоден з інгібіторів ФДЕ-5 не призвів до погіршання самопочуття у чоловіків зі стабільною формою стенокардії під час виконання навантажувальних проб. Як тривале, так і періодичне використання цієї групи препаратів з однаковими рівнями безпечності добре переносилося пацієнтами.

Протипоказання до застосування нітратів разом з інгібіторами ФДЕ-5

Органічні нітрати (нітрогліцерин, ізосорбіду мононітрат, ізосорбіду динітрат) та інші нітрати, що використовуються для лікування стенокардії, абсолютно протипоказані до застосування одночасно з інгібіторами ФДЕ-5. Вони призводять до накопичення цГМФ і непередбачуваного зниження рівня арте-

Таблиця 1. Фармакокінетичні показники інгібіторів ФДЕ-5, що використовуються для лікуваня ЕД*

Показник	Силденафіл, 100 мг	Тадалафіл, 20 мг	Варденафіл, 20 мг
$C_{мах}$ (мкг/л)	560	378	18,7
$T_{мах}$ (год)	0,8-1	2	0,9
$T\ ^1/_2$ (год)	2,6-3,7	17,5	3,9
$C_{плаз}$ (мкг/год/л)	1685	8066	56,8
Зв'язування з білками (%)	96	94	94
Біодоступність (%)	41	немає даних	15

* Найвища рекомендована доза, що необхідна для досягнення стійкої ерекції. Згідно з даними EMEA.
$C_{мах}$ – максимальна концентрація; $T_{мах}$ – час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові; $^1/_2$ – період напіввиведення з плазми крові; $C_{плаз}$ – концентрація в плазмі згідно з кривою часу.

Таблиця 2. Побічні реакції при застосуванні інгібіторів ФДЕ-5, що використовуються для лікуваня ЕД*

Побічні реакції	Силденафіл (%)	Тадалафіл (%)	Варденафіл (%)
Головний біль	12,8	14,5	16
Почервоніння обличчя, шиї, верхніх кінцівок (flashing-синдром)	10,4	4,1	12
Диспепсія	4,6	12,3	4
Закладеність носа	1,1	4,3	10
Запаморочення	1,2	2,3	2
Порушення зору	1,9	–	< 2
Біль у спині		6,5	
Міалгія		5,7	

* Згідно з даними EMEA.

ріального тиску (АТ) та гіпотонії. Тривалість взаємодії органічних нітратів та інгібіторів ФДЕ-5 залежить від того, який саме інгібітор ФДЕ-5 і препарат нітратів використовуються.

Якщо внаслідок прийому інгібітора ФДЕ-5 у пацієнта виник біль у грудях, йому слід утриматися від введення нітрогліцерину: щонайменше на 24 год при прийомі силденафілу або варденафілу з періодом напіврозпаду 4 год і на 48 год при застосуванні тадалафілу (період напіврозпаду 17,5 год).

У випадку, коли при прийомі інгібітора ФДЕ-5 у пацієнта розвивається стенокардія, варто замінити нітрогліцерин на інший препарат, допоки не пройде належний період часу. Повторне введення нітрогліцерину після застосування інгібітора ФДЕ-5 можливе лише через вищезазначений проміжок часу та обов'язково під суворим медичним наглядом.

Антигіпертензивні препарати

Призначення інгібіторів ФДЕ-5 одночасно з антигіпертензивними препаратами (інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторами ангіотензинових рецепторів, блокаторами кальцієвих каналів, β-адреноблокаторами, діуретиками) може призвести до незначного зниження рівня АТ. У цілому небажані реакції від прийому інгібіторів ФДЕ-5 на фоні гіпотензивної терапії не посилюються, навіть якщо пацієнт приймає декілька антигіпертензивних препаратів.

При взаємодії інгібіторів ФДЕ-5 і α-адреноблокаторів за певних умов може розвинутись ортостатична гіпотензія:

- силденафіл дозою 50 або 100 мг не можна приймати протягом 4 год після вживання α-адреноблокаторів. Це обмеження не поширюється на прийом силденафілу дозою 25 мг;
- у США варденафіл абсолютно протипоказаний до застосування з α-адреноблокаторами;
- одночасне призначення варденафілу з тамсулозином не пов'язане з виникненням клінічно значущої гіпотензії;
- тадалафіл протипоказаний пацієнтам, що приймають α-адреноблокатори, за винятком тамсулозину 0,4 мг.

Рекомендації у разі неефективності терапії інгібіторами ФДЕ-5

Відсутність клінічної відповіді пацієнта на лікування інгібіторами ФДЕ-5 може бути пояснена двома причинами – неправильним способом їхнього застосування та неефективністю самого препарату.

У такому випадку необхідно переконатися, що хворий використовує ліцензовані лікарські засоби. Крім того, потрібно пересвідчитися, що лікування було правильно призначено, і він чітко виконує рекомендації спеціаліста. Основна причина неправильного використання пацієнтами препаратів полягає в неналежному консультуванні лікаря.

Причини неправильного використання препаратів:

- недостатня сексуальна стимуляція;
- неадекватна доза препарату;
- недотримання часових меж від прийому препарату до спроби сексуального контакту.

Початок дії інгібіторів ФДЕ-5 залежить від вивільнення оксиду азоту, який після сексуальної стимуляції запускає початковий механізм ерекції, активуючи нервові закінчення в кавернозних тілах статевого члена.

Для того, щоб пероральні інгібітори ФДЕ-5 досягли максимальної концентрації в плазмі крові, потрібні різні проміжки часу. Хоча їхня фармакологічна активність проявляється при концентрації в плазмі крові, значно нижчій за максимальну, відмічається такий період після прийому препарата, коли він ще неефективний. Незважаючи на те, що всі три інгібітори ФДЕ-5 (силденафіл, тадалафіл, варденафіл) починають діяти у деяких хворих через 30 хв після прийому, у більшості з них початок дії препаратів настає через більший проміжок часу – у силденафілу та варденафілу він становить щонайменше 60 хв, тадалафілу – до 2 год.

Їжа певним чином впливає на абсорбцію препаратів. Так, всмоктування силденафілу може бути сповільнене після їди, варденафілу – після вживання важкої жирної їжі.

Крім того, у деяких пацієнтів проміжок часу між прийомом препарату і спробою сексуального контакту може бути надто довгим. Періоди напіврозпаду силденафілу і варденафілу становлять приблизно

Таблиця 3. Рекомендації з лікування ЕД

Рекомендації	Рівень достовірності	Ступінь рекомендації
Зміна способу життя та вплив на фактори ризику повинні передувати або супроводжувати лікування ЕД	1b	A
Терапію ЕД необхідно призначати в максимально ранні строки після радикальної простатектомії (РП)	1b	A
Лікування ЕД слід спрямовувати насамперед безпосередньо на причину, що викликала захворювання	1b	B
Інгібітори ФДЕ-5 – терапія 1-ї лінії	1a	A
Щоденний прийом інгібіторів ФДЕ-5 сприяє відновленню еректильної функції	1b	A
Неправильне призначення та недостатній рівень обізнаності пацієнта – основні причини відсутності клінічної відповіді на лікування інгібіторами ФДЕ-5	3	B
Тестостеронзамісна терапія є ефективною для відновлення еректильної функції у пацієнтів з гіпогонадизмом, у яких лікування інгібіторами ФДЕ-5 не ефективне	1b	B
Апоморфін можна призначати при ЕД легкого та середнього ступенів тяжкості, при психогенній ЕД та пацієнтам із протипоказаннями до лікування інгібіторами ФДЕ-5	1b	B
Вакуумні пристрої можуть застосовуватися у чоловіків зі стабільними сексуальними стосунками	4	C
Інтракавернозні ін'єкції – терапія 2-ї лінії	1b	B
Імплантація протезів статевого члена – терапія 3-ї лінії	4	C

4 год, таким чином, препарати є ефективними протягом 6-8 год після прийому. У тадалафілу період напіврозпаду триває близько 17,5 год, тому він чинить свою дію значно довше – приблизно 36 год.

З метою економії коштів деякі лікарі призначають більш низькі дози препаратів, але в такому разі можливе виникнення ситуації, коли концентрація препарату виявиться недостатньою для досягненя клінічного ефекту.

Результати досліджень вказують на те, що консультування лікарями своїх пацієнтів суттєво зменшує кількість випадків неефективності застосування інгібіторів ФДЕ-5. Акцентування на необхідності сексуальної стимуляції, використання адекватних доз препаратів та дотримання часових меж від їх прийому до спроби сексуального контакту, у пацієнтів – всі ці заходи сприяли відновленню еректильної функції після повторного застосування відповідного інгібітора ФДЕ-5.

Препаратом 1-ї лінії також є апоморфін – агоніст дофаміну, що здійснює стимулюючий вплив на відповідальні за ерекцію D1- і D2-рецептори в гіпоталамусі. Його призначають за потреби сублінгвально дозою 2 і 3 мг. Внаслідок швидкого всмоктування препарату 71% ерекцій настає через 20 хв після прийому. Найчастішими побічними реакціями є нудота (7%), головний біль (6,8%) і запаморочення (4,4%). Вони мають м'який характер і зазвичай проходять самостійно. Апоморфін не протипоказаний особам, які приймають антигіпертензивні препарати чи нітрати. Однією з переваг його використання є безпечність. Окрім цього, апоморфін можна застосовувати у пацієнтів, у яких є протипоказання до лікування інгібіторами ФДЕ-5 (наприклад необхідність терапії препаратами нітратів).

Деякі вазоактивні препарати (2% нітрогліцерин, гель 15-20% папаверину, розчин або гель 2% міноксидилу) використовують для місцевих аплікацій на статевий член. З метою покращання поглинання препаратів через товсту і щільну білкову оболонку кавернозних тіл використовують комбінацію вазоактивних препаратів з підсилювачами абсорбції. Поєднання 1% гелю альпростаділу з підсилювачем черезшкірної абсорбції (5 % Soft Enhancement of Percutaneous Absorption, SEPA) сприяє досягненню достатньої для вагінальної пенетрації ерекції в 38,9% пацієнтів у порівнянні з 6,9% чоловіків, які приймали плацебо. Небажані реакції проявлялися почервонінням шкіри та відчуттям печіння. Також існує певний ризик виникненням побічних ефектів у статевого партнера (гіпотонія, головний біль), що пов'язано з можливістю всмоктування препарату через слизову оболонку піхви.

Ефективним методом лікування ЕД є застосування вакуумних пристроїв. Так, за допомогою вакуумного циліндра та помпи створюється негативний тиск в кавернозних тілах статевого члена. Унаслідок цього до них посилюється притік крові, спеціальне кільце обмежує венозний відтік, що забезпечує ерекцію тривалістю до 30 хв.

Як терапію 2-ї лінії (у разі неефективності використання пероральних препаратів) застосовують інтракавернозні ін'єкції та трансуретральний прийом вазоактивних препаратів (альпростаділу).

За неефективності консервативного лікування може бути рекомендовано (як терапія 3-ї лінії) протезування статевого члена, що допоможе надовго вирішити проблему ЕД.

Підготувала Марина Малєй